

С.И. Донсков, В.А. Мороков

Группы крови человека

**Руководство
по иммуносерологии**

Москва 2011

УДК 615.38.065

ББК 53/57

Донсков С.И.

Д11 Группы крови человека: Руководство по иммуносерологии / С.И. Донсков, В.А. Мороков. – М.: ИП Скороходов В.А., 2011. – 1016 с., 90 рис., 166 табл., библиография 4342 названия.

ISBN 978-59902704-2-8

В руководстве обобщены имеющиеся в литературе сведения о 38 групповых антигенных системах, коллекциях и сериях эритроцитов человека, а также результаты собственных исследований авторов в области иммуносерологии и практического обеспечения иммунологической безопасности гемоконпонентной терапии.

Представлены данные о номенклатуре групп крови, серологических свойствах и химической структуре, генетике, географии, значении в трансфузиологии и акушерстве, связи с заболеваниями и возможной роли в биологии человека. Изложены правила подбора совместимых эритроцитов для переливания. Получила дальнейшее развитие концепция совместимой крови, основанная на учете 10 трансфузионно опасных антигенов эритроцитов.

Руководство предназначено для врачей-лаборантов станций и отделений переливания крови, трансфузиологов лечебно-профилактических учреждений, акушеров и гинекологов, антропологов, судебных медиков, преподавателей и слушателей медицинских учебных заведений, организаторов здравоохранения.

УДК 615.38.065

ББК 53/57

Рецензенты: В.Н. Шабалин, Л.Д. Серова, Г.А. Зайцева.

ISBN 978-59902704-2-8

© С.И. Донсков, В.А. Мороков, 2011

Содержание

Предисловие	24
Введение	25
Глава 1. Общие сведения	27
Эволюция терминов и понятий	29
Правила обозначения	31
Классификация групповых антигенов эритроцитов	34
Антитетичный и аллельный	37
Фенотип и генотип	38
Наследование групп крови	38
Совместимость и идентичность	42
Рекомендуемая литература	43
Глава 2. Аллоиммунизация как глобальный популяционный процесс	44
Частота антител	44
Индекс аллоиммунизации населения	46
Геногеографическая характеристика	50
Хронобиологическая характеристика	52
Происхождение антиэритроцитарных антител	53
Контакт с группоспецифическими субстанциями окружающей среды	54
Мутации генов, контролирующих репертуар иммуноглобулинов	55
Трансплацентарный перенос антителопродуцирующих клеток от матери к плоду	55
Аллоиммунизация в постнатальном периоде	56
Аллоиммунизация половым путем	59
Список литературы	61
Глава 3. Системы АВО и Hh	64
Наследование	66
<i>Цис-АВ</i>	66
Геногеография	68
Выделительство	71
Парадоксальное выделительство	71
Онтогенез АВО-антител	72
Отсутствие изогемагглютининов	75

Онтогенез АВО-антигенов	76
Клиническое значение системы АВО	77
Аутоантитела системы АВО	78
Антитела, не имеющие клинического значения	78
Экстраагглютинины	78
α_1 и α_2	78
Анти-Н	79
Тест-системы анти-А, -В и -АВ	79
Лектины	80
Антиген С	80
Подгруппы крови	89
A_2 и A_2B	89
Ослабление антигена А у лиц АВ	91
Другие варианты слабого антигена А	91
A_{int}	93
A_3	93
A_x	93
A_{mos}	94
A_m	94
A_y	95
A_{el}	95
A_{end} (A_{finn} , A_{bantu})	95
A_{lae}	96
A_{pae}	96
Практическое значение подгрупп А	97
Подгруппы антигена В	98
B_3	98
B_x	99
B_m	99
B_{el}	99
B_w	99
Категории слабого антигена В	99
Другие подгруппы В	100
B_{mos}	100
Фенотипы В(А) и А(В)	100
Приобретенный В-антиген	101
Н-дефицитные фенотипы	103
O_h (Bombay)	103
Para-Bombay	104

O_h (Reunion)	105
H_m	106
Взаимодействие локуса <i>Hh</i> с генами секретиции <i>Se</i> и <i>se</i>	106
Антигены А, В и Н, адсорбированные из плазмы	108
Биохимия антигенов АВО и Н	109
Молекулярная генетика систем АВО и Н	112
АВО-генотипирование	117
Группы крови и объем особи в пространстве	118
Группы крови и диета	119
Группы крови и болезни	119
Угнетение экспрессии антигенов АВО и Н при лейкозах .	121
Связь с заболеваниями желудочно-кишечного тракта	122
Групповые антигены в опухолевых тканях	123
Запрещенные антигены АВО и Н	123
АВО и свертывающая система крови	123
Эритроциты, лишенные групповых свойств	124
Список литературы	125
Глава 4. Система RH	137
История открытия	137
Значение в медицине и биологии	142
Номенклатура, фенотипы и генотипы RH	154
Генетика	160
Три генетические теории	160
Ретроспективный взгляд на 3 генетические теории	166
Наследование	168
Эффекты <i>транс</i> и <i>цис</i>	169
Мутации с позиций иммуносеролога	171
Связь локуса <i>RH</i> с хромосомой 1	172
Строение системы Rh	173
Химия антигенов Rh	173
Структура полипептидов Rh	176
Молекулярно-биологические исследования	178
Клонирование Rh-полипептидов	179
Клонирование Rh-гликопротеинов	180
Структура генов <i>RH</i>	181
Антиген D и его варианты	183
Экспрессия антигена D	184
Количество антигенов Rh у гомо- и гетерозигот	187

Фенотип D ^u (слабая форма антигена D)	189
Фенотип D _{el}	194
A,D-специфичность	195
Парциальные D-антигены и антитела	196
Маркеры парциальных D-антигенов и другие ассоциированные с ними антигены	203
Go ^a (Rh30)	203
Evans (Rh37)	204
D ^w (Rh23)	204
BARC (Rh52)	205
Tar (Rh40)	205
FPTT (Rh50)	205
R ^N (Rh32)	206
Ген <i>Dennis</i>	206
R _o ^{Har} (Rh33)	209
Riv (Rh45)	210
Аутоимунные анти-D-антитела у лиц с парциальным D-антигеном	211
Клиническое значение парциальных D-антигенов	212
Частота парциальных D-антигенов	213
Молекулярная основа парциальных D-антигенов	214
Антигены C (rh'), c (hr') и их варианты	215
C (rh')	215
C ^u	215
c (hr')	216
c ^v	216
C ^w	216
C ^x	218
Антиген G	219
Гены <i>r^G</i> , <i>r^{uG}</i> и антиген C ^G	222
Антиген c-like (Rh26)	223
Антигены f (ce), rh _i (Ce), cE и CE	224
Антиген E (rh'') и его варианты	226
E ^u (слабый E)	226
E ^T (Rh24)	227
E ^w (Rh11)	228
Антиген e (hr'') и его варианты	228
hr ^S (Rh19)	230
hr ^B (Rh 31)	231

Идентификация анти-hr ^S - и анти-hr ^B -антител	232
Парциальные e (hr ^{''})-антигены	233
STEM (Rh49)	234
e ^x	234
e ⁱ	235
Трансфузии пациентам с анти-e-подобными антителами	235
Анти-e-подобные аутоантитела	236
Моноклональные анти-e-антитела	236
Другие варианты e (hr ^{''})	237
V (ce ^S) [Rh10]	237
VS (e ^S) [Rh20]	238
hr ^H (Rh28)	239
Молекулярные исследования VS и e ^S	240
Ce ^S (Rh42)	241
Ce-like	242
Фенотипы делеций	243
-D-	244
D	246
DC ^w -	247
Dc-	247
D ^{IV} (C)-	248
Rh _{null}	248
Регуляторный и аморфный тип Rh _{null}	250
Антитела, образующиеся у лиц Rh _{null}	252
Повреждение других антигенов на эритроцитах Rh _{null}	253
Rh _{mod}	254
Локализация генов X ^{or} и X ^o	254
Синдром дефицита Rh-антигенов	255
Редко встречающиеся антигены Rh	256
Be ^a (Rh36)	256
Craw (Rh43)	258
HOFM	258
LOCR (Rh55)	259
JAL (Rh48)	259
JANK (Rh53)	259
DAK (Rh54)	259
O1 ^a	259
CENR (Rh56)	260
Часто встречающиеся антигены Rh	260

MAR (Rh51)	260
Rh total (Rh29)	261
Rh ауто (Rh39)	262
Dav и Nou	262
Hr _o и Hr	263
Hr ^B (Bastiaan)	264
Влияние резус-принадлежности на антителогенез	264
Антителогенез у больных СПИДом	266
Онтогенез и филогенез антигенов Rh	267
Геногеография антигенов Rh	270
Распределение антигенов Rh при опухолях	273
Распределение антигенов Rh при анемиях и лейкозах	276
Химеры Rh-Hr	277
Свойства резус-антител	282
Тестовые сыворотки антирезус	286
Свойства тестовых сывороток антирезус	287
Смешивание и разведение сывороток антирезус	288
Методы определения Rh-антигенов и Rh-антител	289
Моноклональные антирезус-антитела	294
Инструментальные методы выявления антител	296
Оценка чувствительности инструментальных методов выявления антител	300
ДНК-типирование Rh-антигенов	304
Список литературы	306
Система RHAG	339
Антигены Duclos, DSLK и OI ^a	339
Список литературы	340
Глава 5. Система Kell	341
Номенклатура	344
К и k	345
Kp ^a и Kp ^b	346
Kp ^c	346
Js ^a и Js ^b	347
K11 и K17 (Cote и Wk ^a)	348
Cote (K11)	348
Wk ^a (K17)	349
Аллельная связь <i>Wk^a</i> и <i>Cote</i>	349
K14 и K24	350
Другие редкие и частые антигены Kell	351

Пара-KEL-антигены	351
Ku (K5)	351
K ^w (K8)	353
KL (K9)	353
UI ^a (K10)	353
K12	354
K13	355
K15	356
K16	356
K18	357
K19	358
K22	358
K23	360
VLAN (K25)	360
TOU (K26)	361
RAZ (K27)	361
Парциальные K-антигены и парциальные анти-K-антитела	362
Другие варианты K	363
Трансформация K ⁻ в K ⁺ , K ⁺ в K ⁻	365
Химические свойства	365
Структура Kell-гликопротеина	367
Структура Kell-протеина	368
Количество K-антигена на эритроците	369
Молекулярная основа Kell-специфичности	370
Антитела к антигенам Kell	372
Анти-K	372
Анти-k	374
Анти-Kp ^a	374
Анти-Kp ^b	375
Анти-Kp ^c	376
Анти-Js ^a	367
Анти-Js ^b	377
Анти-K17 (Wk ^a)	377
Анти-K11 (Cote)	377
Естественные Kell-антитела	378
Трансфузионно неопасные Kell-антитела	379
Аутоантитела к антигенам Kell	380
Ауто-Kp ^b -антитела	380

Ауто- J_s^b -антитела	381
Мимикрирующие ауто-К-антитела	382
Анти-К-антитела и микробные инфекции	382
Генетика	383
Локализация и организация локуса <i>KEL</i>	384
Эффекты позиции в локусе <i>KEL</i>	385
K_r^a -эффект	386
K13-эффект	388
Ожидаемые, но не встречающиеся гаплотипы <i>KEL</i>	389
Система Kx	391
Анти-Kx и анти-Km	391
Антиген Km	393
Геногеография	394
Онтогенез, филогенез, наличие в тканях, распространенность в природе	399
Антигены Kell в биологии человека	400
Связь с соматическими заболеваниями	400
Связь с инфекционными заболеваниями	401
Другие функции белкового комплекса Kx – Kell	401
Клиническое значение антигенов и антител системы Kell	403
Причины иммунизации антигенами Kell	405
Риск аллоиммунизации антигеном K	406
Сочетанная аллоиммунизация антигенами D и K (эффект усиления)	407
Конкуренция антигенов	408
Отсроченные гемолитические реакции	409
Профилактика осложнений по фактору KEL1	410
Kell-дефицитные фенотипы и их связь с патологией	416
K_o	416
McLeod	418
K_{mod}	422
Day и Mullins	423
Allen	423
Leach	424
Моноклональные антитела к Kell-антигенам	424
Методы определения	426
Список литературы	427
Глава 6. Система MNS	446
Общие сведения, классификация	446

Основные антигены и фенотипы	449
Гликофорины А и В	450
Антигены М, N и антитела к ним	452
Антигены S, s и антитела к ним	454
Гены, кодирующие гликофорины	455
Гликофориндефицитные фенотипы	460
GPA-дефицитные фенотипы	460
E _p (a-)	460
M ^k	461
GPB-дефицитные фенотипы	461
U-	461
Варианты антигенов М и N	463
M ^g (Gilfeather)	463
M ^c (Common)	464
He (Henshaw)	464
M ^e	465
ENEV	465
MNTD	465
Подсистема Мильтенбергер	466
Гибридные гликофорины и ассоциированные с ними антигены	466
Антигены GP(A-B) (группа Lepore)	469
Антигены GP(B-A-B)	469
Антигены GP(A-B-A)	470
DANE и ENDA	470
Vw и ENEH	471
Hut (Mi.II)	472
Nob (Mi.VII) и Jon (Mi.VIII)	472
Антигены GP(A-B-A)KI и GP(A-B-A)Sat	473
Hil, TSEN, MINY и Mur	473
Mi ^a	474
Антигены GP(B-A) (группа анти-Lepore)	474
Dantu	474
St ^a (Stones) и ERIK	475
Другие антигены системы MN	475
HAG и ENEP	475
MARS (Marsden) и ENAV (AVIS)	476
Vr (Verdegaal)	476
Mt ^a (Martin)	476
Ri ^a (Ridley)	477

Cl ^a (Caldwell)	477
Ny ^a (Nyberg)	478
M ^V (Armstrong)	478
Far (Kam, Kamhuber)	478
s ^D (Dreyer)	479
Mit (Mitchell)	479
Or (Orriss)	480
Os ^a	480
Антигены гликозилированных гликофоринов	481
Hu, M ₁ , Tm, Sj и Can	481
Серология и генетика	481
Биохимия	482
Антигены T, Tn и Cad	482
Гликофорины в биологии и эволюции человека	483
Список литературы	484
Глава 7. Система P, GLOB и коллекция 209	497
Серология	498
Антиген P1 и антитела анти-P1	498
Антиген P и антитела анти-P	501
Антиген P ^k и антитела анти-P ^k	502
Антиген LKE (Luke)	504
Фенотип p и антитела анти-PP1P ^k	505
Необычные фенотипы	507
Анти-p-антитела	507
Биохимия	508
Антигены P, относящиеся к параглобозидам	509
Антигены P, относящиеся к глобозидам	509
Антиген P ^k	510
Антиген P (глобозид)	511
Антиген LKE	512
Генетика	512
P ^k -синтаза	512
P-синтаза	512
P1-синтаза	513
Связь антигенов P, GLOB с патологией	514
Рецепторы для микробов и вирусов	514
Невынашивание беременности	515
Список литературы	516

Глава 8. Система Lutheran	526
Гликопротеин LU	527
Антигены и антитела системы LU	529
Lu ^a и Lu ^b	529
Анти-Lu ^a	530
Анти-Lu ^b	530
Анти-Lu3	531
Клиническое значение	531
Фенотип Lu _{null}	532
Lu _{null} рецессивного типа	533
Lu _{null} доминантного типа	534
Lu _{null} X-ассоциированный	539
Другие антигены LU	540
Lu4	540
Lu5	541
Lu6 и Lu9	541
Lu7	542
Lu8 и Lu14	542
Lu12	543
Lu13	543
Au ^a и Au ^b	543
Lu20	544
Lu21	545
Пара-Lutheran	545
Молекулярная основа	546
Действие ферментов	546
Распределение в тканях, значение в биологии человека	546
Список литературы	548
Глава 9. Система Lewis	555
История открытия	555
Особенности антигенов Lewis	557
Антигены X и Y	561
Геногеография	562
Lewis в жидкостях организма	562
Онтогенез	564
Lewis-антигены и Lewis-антитела у беременных	567
Фенотип Le (a+b+)	568
Химическая структура антигенов Lewis	570

Синтез антигенов Lewis	571
Синтез Le ^a , Le ^b , Le ^d	572
Синтез антигенов A1Le ^b и BLe ^b	573
Синтез антигенов A1Le ^d и BLe ^d	573
Синтез X и Y(Le ^y)	574
Антигены Lewis на лимфоцитах и тромбоцитах	574
Антитела Lewis	574
Анти-Le ^a	578
Анти-Le ^b	578
Анти-Le ^{bH}	579
Анти-ILe ^{bH}	579
Анти-Le ^{bL}	579
Частота анти-Le ^a и анти-Le ^b	580
Анти-Le ^c	580
Анти-Le ^d	581
Анти-Le ^x (анти-Le ^{ab})	581
Анти-A ₁ Le ^b и анти-BLe ^b	583
Анти-A ₁ Le ^d и анти-BLe ^d	583
Клиническое значение	584
Ингибиция Lewis-антител	586
Хромосомная локализация	587
Слабый (Le ^w)-фенотип	587
Физиологическая роль	589
Список литературы	590
Глава 10. Система Duffy	602
Антитела анти-Fy ^a и анти-Fy ^b	603
Антигены Fy ^a и Fy ^b	605
Частота	606
Молекулярная основа	607
Действие ферментов	608
Фенотип Fy ^x	608
Фенотип Fy(a-b-)	610
Гликопротеин Fy и ген Fy	612
Генотипирование	613
Другие антигены Fy и антитела к ним	614
Fy3	614
Fy4	616
Fy5	616

Fy6	617
Онтогенез, распределение в тканях	618
Гликопротеины Duffy как хемокиновые рецепторы	619
Антигены Duffy и малярия	621
Список литературы	623
Глава 11. Система Kidd	633
Гликопротеин JK и ген JK	634
Антигены Jk ^a и Jk ^b	635
Антитела анти-Jk ^a и анти-Jk ^b	636
Фенотип Jk(a-b-) и антиген Jk3	639
Антитела анти-Jk3	642
Наследование фенотипа Jk(a-b-)	643
Рецессивный тип	643
Доминантный тип	643
Онтогенез, распределение в тканях	644
Связь с транспортом мочевины	644
Список литературы	645
Глава 12. Система Diego	651
Антигены Di ^a и Di ^b	653
Антитела анти-Di ^a и анти-Di ^b	656
Анти-Di ^a	656
Анти-Di ^b	656
Антигены Wг ^a и Wг ^b (Wright и Fritz)	657
Антитела анти-Wг ^a и анти-Wг ^b	659
Анти-Wг ^a	659
Анти-Wг ^b	660
Наследование и полиморфизм антигенов Diego	660
Протеин полосы 3	663
Ассоциация антигенов Diego с протеином полосы 3 и гликофорином А	664
Редкие антигены системы Diego	666
Wd ^a (Waldner)	669
Rb ^a (Redelberger)	670
WARR (Warrior)	671
ELO	671
Wu (Wulfsberg)	672
Bp ^a (Bishop)	673
Mo ^a (Moen)	673

Hg ^a (Hughes)	673
Vg ^a (Van Vugt)	673
Sw ^a (Swann)	674
BOW (Bowyer)	674
NFLD (Newfoundland)	674
Jn ^a (Nunhart, JN)	675
KREP (IK)	675
Tr ^a (Traversu)	675
Fr ^a (Froese)	675
SW1	676
Функции протеина полосы 3	676
Дефицит протеина полосы 3	678
Юго-восточноазиатский овалцитоз	678
Список литературы	679
Глава 13. Система Cartwright	688
Антигены Yt ^a и Yt ^b	689
Связь с ацетилхолинэстеразой	690
Частота распределения	691
Антитела анти-Yt ^a и анти-Yt ^b	693
Транзиторный фенотип Yt(a-b-)	695
Список литературы	696
Глава 14. Система Xg	699
Антиген Xg ^a	699
Наследование	699
Частота	700
Свойства	702
Молекулярная основа	702
Связь с антигеном CD99	704
Антитела анти-Xg ^a	705
Инактивация X-хромосомы	706
Псевдоаутосомы Xg	707
Гены <i>MIC2</i> и <i>XG</i>	708
Ген <i>XGR</i>	709
Мужчины <i>XX</i>	710
Антиген Xg в биологии человека	711
Антигены Xg ^a и CD99 у животных	712
Список литературы	712

Глава 15. Система Scianna	718
История открытия	718
Антигены Sc1 и Sc2	719
Антиген Sc3 и нулевой фенотип Sc _{null}	720
Антиген Sc4 (Radin, Rd, Rd ^a)	721
Антигены Sc5, Sc6 и Sc7	722
Свойства	722
Антитела системы Scianna	722
Молекулярно-генетическая основа	724
Список литературы	725
Глава 16. Система Dombrock	728
Do ^a и Do ^b	729
Gu ^a	730
Hu	731
Jo ^a	731
Биохимия и молекулярная генетика	732
Антитела системы Dombrock	734
Биологическая функция	736
Список литературы	736
Глава 17. Система Colton	739
Co ^a и Co ^b	741
Co3	742
Антитела Colton	743
Роль в физиологии	745
Моносомия по хромосоме 7	745
Список литературы	746
Глава 18. Система LW	749
Биохимия и генетика	751
Фенотипы LW ^a , LW ^b и LW(a-b-)	752
Экспрессия антигенов LW	754
Анти-LW-антитела	756
Значение в биологии человека	758
Список литературы	759
Глава 19. Система Chido/Rodgers	763
C4-компонент комплемента	764
Антигены Ch и Rg	766

Структурный полиморфизм	766
Генетический полиморфизм	767
Серологический полиморфизм	768
Методы определения	770
Антитела анти-Ch и анти-Rg	771
Клиническое значение	773
Биологическая роль	773
Связь с заболеваниями	773
Список литературы	774
Глава 20. Система Gerbich	779
Гликофорины C и D	780
Структура гена <i>GYPE</i>	781
Часто встречающиеся антигены Gerbich	784
Ge2, Ge3 и Ge4	784
Фенотип Gerbich-нуль	786
Редко встречающиеся антигены Gerbich	790
Wb	790
Ls ^a	790
An ^a	792
Dh ^a	793
GEIS	793
Антитела Gerbich	794
Биологическая роль, физиологические функции	796
Онтогенез, распределение в тканях	796
Список литературы	798
Глава 21. Система Cromer	805
Антигены и антитела Cromer	805
Cr ^a	807
Tc ^a , Tc ^b , Tc ^c и Tc ^a Tc ^b	808
Dr ^a	809
WES ^a и WES ^b	809
Es ^a	810
UMC	810
GUTI	811
SERF	811
ZENA, CROV и CRAM	811
Фенотип Inab	812
Биохимия и генетика	813

Клиническое значение	815
Факторы DAF и CD59 в биологии человека	816
Список литературы	818
Глава 22. Система Knops	824
Локализация	825
Антигены Knops	825
Kn ^a и Kn ^b	825
McC ^a и McC ^b	826
Sl ^a и Vil	827
Sl3	828
Yk ^a	828
КСАМ	829
Структура рецептора CR1	829
Фенотип Helgeson	831
Экспрессия антигенов	831
Действие ферментов	832
Антитела Knops	832
Функции рецептора CR1	833
Связь с заболеваниями	834
Коллекция Cost	835
Список литературы	836
Глава 23. Система Indian	840
Антигены Indian	840
In ^a и In ^b	840
INFI и INJA	842
AnWj	842
Влияние гена <i>In(Lu)</i> на экспрессию CD44, In ^b и AnWj	844
Антитела Indian	844
Анти-AnWj	845
Локализация антигенов IN и AnWj	846
Строение CD44	847
Функции CD44	848
Список литературы	849
Глава 24. Система Ok	853
Антиген Ok ^a	853
Анти-Ok ^a -антитела	853
Локализация и структура антигена Ok ^a	854

Онтогенез, распределение в тканях	855
Функции в организме	856
Список литературы	856
Глава 25. Система RAPH	858
Антиген MER2 (RAPH1)	858
Анти-MER2-антитела	859
Список литературы	860
Глава 26. Система JMН	861
Антигены JMН	861
Антитела JMН	862
Локализация и строение антигенов JMН	863
Функции в организме	864
Список литературы	865
Глава 27. Система I и коллекция 207 Ii	867
Антигены I и i	868
Фенотип «взрослый i»	869
Связь с врожденной катарактой	870
Антиген I ^T	871
Редкие варианты I и i	871
Соотношение антигенов I и i с ABO, H и P	872
Структура	872
Биосинтез	874
Растворимые формы	875
Распределение в тканях и опухолях	877
Антигены I и i у животных	877
Антитела к антигенам I и i	877
Нормальные антитела	877
Анти-I ^D , анти-I ^F и анти-I ^S	877
Анти-I ^T	878
Аллоиммунные антитела	879
Анти-I	879
Анти-j	879
Аутоиммунные антитела	880
Анти-I	880
Анти-i	881
Связь с заболеваниями	882
Другие холодовые агглютинины	882

Холодовые антитела в рутинной лабораторной практике	884
Список литературы	886
Глава 28. Коллекция 208 (Er)	895
Серология антигенов Er	895
Анти-Er-антитела	896
Список литературы	897
Глава 29. Система GIL	898
Серология	898
Биохимия, молекулярная генетика	900
Физиологические функции	901
Список литературы	901
Глава 30. Антигены серии 211	902
Vel	902
АВТИ	905
Список литературы	905
Глава 31. Часто встречающиеся антигены (серия 900)	907
Lan	908
At ^a	909
Jr ^a	910
Emm	911
Sd ^a	912
Duclos	918
PEL	919
MAM	919
Список литературы	920
Глава 32. Редко встречающиеся антигены (серия 700)	926
Pt ^a и Li ^a	928
OI ^a и HOFM	928
Антитела к антигенам серии 700	928
Клиническое значение	929
Список литературы	930
Глава 33. Полиагглютинабельность эритроцитов	933
Приобретенная полиагглютинабельность	933
Т-активация	934
Th-активация	935

Тк-активация	936
Скрытый антиген Тх	937
Приобретенный В-антиген	937
Полиагглютинабельность, не связанная с инфекциями	937
Тп-активация	937
Полиагглютинабельность опухолевых клеток	939
Наследуемые формы полиагглютинабельности	940
Антиген Sd(a++) (Cad)	940
Дисэритропоэтическая анемия типа II (HEMPAS)	940
Полиагглютинабельность NOR	940
Полиагглютинабельность Hyde Park	941
Полиагглютинабельность с неопределенным статусом	942
Полиагглютинабельность VA	942
Полиагглютинабельность Тг	942
Список литературы	942
Глава 34. Антигены HLA на эритроцитах	948
Vg ^a , Vg ^b и Vg ^c	948
Клиническое значение	950
Список литературы	950
Глава 35. Серология посттрансфузионных осложнений	954
Диагностика АВО-несовместимости	954
Диагностика Rh-несовместимости	956
Блокада антител	959
Клинические примеры	960
Отсроченные гемолитические реакции (ОГР)	963
Частота ОГР	965
Сроки обнаружения антител, вызывающих ОГР	967
Профилактика ОГР	971
Список литературы	971
Глава 36. Система обеспечения иммунологической безопасности переливания эритроцитов	974
Ошибки при определении групп крови	974
Технические ошибки	975
Трудноопределяемые группы крови	976
Принципы обеспечения иммунологической безопасности переливания эритроцитов	980
Шкала приоритета трансфузионно опасных антигенов ..	983

Профилактика посттрансфузионных осложнений по антигенам Kell и hr'(c)	984
Тактика трансфузиолога	985
К теории протективного действия иммуноглобулина антирезус	985
Список литературы	988
Глава 37. Достижения последних лет	991
Системы ABO и Hh	991
Система MN	992
Системы P и GLOB	992
Система Rh	992
Система Lutheran	999
Системы Kell и Kx	1000
Система Duffy	1002
Система Kidd	1003
Система Diego	1003
Система Scianna	1004
Система Dombrock	1004
Система Colton	1005
Система Gerbich	1006
Система Cromer	1006
Система Knops	1006
Система RAPH	1006
Система JMH	1007
Коллекция Er	1007
Серия 901	1007
Список литературы	1008
Список сокращений	1014
Обозначение аминокислот	1015

Предисловие

Авторы собирали материал для руководства в течение нескольких лет, начиная с 2000 г. Некоторые главы были изданы в виде отдельных книг: «Группы крови системы Rhesus (теория и практика)» (2005); «Группы крови системы Lewis» (2006); «Группы крови системы Kell» (2006); «Групповые антигены эритроцитов (концепция совместимости)» (2007). В настоящее руководство они вошли в переработанном виде.

В процессе написания были проштудированы отечественные издания – монографии видных ученых, наших учителей Н.И. Блинова (1940), Т.Г. Соловьевой (1957), П.Н. Косякова (1965, 1974), А.К. Туманова и В.В. Томилина (1969), М.А. Умновой (1989), Ю.Г. Рычкова и соавт. (2000), а также зарубежных классиков иммуносерологии Ж. Доссе в блестящем переводе с французского профессора Ю.И. Лорие (1959), Race, Sanger (1975), Prokop, Göhler (1991), Mollison, Engelfriet, Contreras (1997), Issitt, Anstee (1999), Schenkel-Brunner (2000), Daniels (2002). Из более чем 5 тыс. страниц отечественных и иностранных текстов были отобраны наиболее существенные сведения об антигенах эритроцитов и антителах и дополнены данными, полученными за последние годы как отечественными, так и зарубежными исследователями.

Нелегкой задачей было изложить материал так, чтобы он был понятен медицинским работникам и людям, не столь близким к проблемам иммуносерологии и трансфузиологии. Не всегда это удавалось, поскольку сегодня не на все вопросы можно дать однозначный исчерпывающий ответ.

Авторы отказались от традиционного описания групповых систем в порядке их открытия и в первую очередь изложили сведения о наиболее важных для практической медицины антигенных системах: АВО, Rh и Kell.

Полагаем, что руководство будет полезно для широкого круга специалистов трансфузионной медицины, иммунологии, медицинской генетики и других областей знаний.

Профессор С.И. Донсков

Введение

Человек должен знать свою группу крови и резус-принадлежность. Это элемент его культуры. Каждый из нас является потенциальным донором и в равной мере реципиентом, которому может понадобиться донорская кровь.

Понятие «группы крови» имеет двоякое толкование. Обычно под группами крови имеют в виду четыре группы системы АВО: первую – О(I), вторую – А(II), третью – В(III) и четвертую – АВ(IV). В широком толковании понятие «группы крови» распространяется на все существующие антигенные различия клеточных и плазменных элементов крови человека.

Известно 38 групповых антигенных систем и коллекций, включающих более 500 антигенов эритроцитов и белков плазмы, которые можно идентифицировать с помощью специфических антисывороток.

Сочетание групповых антигенов индивидуально у каждого человека. Одинаковые комбинации практически не встречаются, за исключением монозиготных близнецов, у которых групповые антигены крови идентичны, однако и в этих случаях они различаются по степени выраженности или другим параметрам.

Частота групп крови у представителей различных рас и этнических групп неодинакова, что, как полагают, является следствием геногеографической адаптации к той или иной экосистеме в процессе эволюции.

Групповые антигены крови не зависят от пола и не меняются в течение жизни. Изменение группы крови наблюдают только при искусственной замене кроветворной ткани – трансплантации костного мозга.

По химической природе групповые антигены крови – это полисахариды, белки или сложные комплексы белков, сахаров и липидов.

Большое разнообразие групповых антигенов обусловлено множеством аллелей в соответствующих генных локусах. Гены, контролирующие синтез полисахаридных антигенов (АВО, H, P, Lewis, Ii), кодируют гликозилтрансферазы – специфические ферменты, присоединяющие терминальные сахара к полисахаридным цепям-предшественникам и формирующие таким образом антигенную структуру. Гены, контролирующие синтез белковых антигенов (rhesus, Kell, Lutheran и др.), непосредственно кодируют синтез полипептидов, несущих антигенные детерминанты. Некоторые антигены, присутствующие на клетках, представляют собой белково-полисахаридные комплексы, адсорбированные из плазмы (антигены Lewis, Chido/Rogers).

Клиническое значение групповых антигенов определяется их иммуногенностью – способностью инициировать образование антител, разрушающих эритроциты, лейкоциты и тромбоциты в кровяном русле. Указанные антитела вызывают посттрансфузионные осложнения и реакции при переливании компонентов крови, гемолитическую болезнь и нейтропению новорожденных.

Степень иммуногенности групповых антигенов обусловлена тремя факторами: биохимическим строением, частотой в популяции, соотношением в популяции респондеров и нереспондеров – отвечающих или, наоборот, не отвечающих

выработкой антител на данный антиген. Чем чужероднее антигенный субстрат, чем больше он отличается от собственной ткани организма, тем более он иммуногенен.

Отсутствие антигенов в клетках крови – нулевой фенотип – в ряде случаев сопровождается заболеваниями. У лиц, лишенных антигенов резус (фенотип Rh_{null}), наблюдается вялотекущая гемолитическая анемия. У лиц, лишенных антигенов Kell (фенотип K₀), развивается хронический гранулематоз, или синдром МакЛеод. В большинстве случаев носители нулевого фенотипа соматически здоровы, поскольку функции отсутствующих антигенов компенсируются антигенами других групповых систем.

Группы крови имеют значение не только в медицине, но и в биологии человека. Групповые гликопротеины обеспечивают регуляторную и трофическую функции клеток крови. Они входят в состав клеточных рецепторов, с помощью которых осуществляется транспортирование по кровяному руслу гормонов, ферментов и других биологически активных белков. Групповые гликопротеины являются структурными элементами адгезивных участков клеточной мембраны и могут выполнять роль «перекидных мостиков», по которым патогенные микроорганизмы проникают в клетку. Они связаны с малоизученными органоспецифическими антигенами желез внутренней секреции и играют немаловажную роль в адаптации человека как биологического вида к факторам окружающей среды. Гликопротеин полосы 3, несущий антигены системы Diego, переносит анионы внутрь клеток. Антигенные детерминанты системы Colton являются составной частью аквапорина – белка, ответственного за транспорт воды через клеточную мембрану. Антигены системы Kidd участвуют в транспорте мочевины; антигены Duffy, Lutheran, LW и Indian определяют адгезивные свойства клеток; антигены системы Cromer препятствуют адсорбции на эритроцитах комплемента, предохраняя эритроциты от аутогемолиза, а антигены Knpors, наоборот, являются рецепторами для фиксации C3-компонента комплемента. Гликофорины A, B, C и D, несущие антигены MN и Gerbich, придают эритроцитам отрицательный заряд и таким образом поддерживают суспензионную стабильность, текучесть клеток и препятствуют их агрегации.

Групповые антигены лимфоцитов (HLA) – антигены гистосовместимости – обеспечивают иммунологический гомеостаз, регулируют аутоиммунные и аллоиммунные реакции организма, обуславливают невосприимчивость или, наоборот, предрасположенность к заболеваниям. Их в обязательном порядке учитывают при пересадке почки, костного мозга и других тканей.

Большие, далеко еще не реализованные возможности связаны с исследованием групповых антигенов печени и поджелудочной железы, продуктов генно-инженерных технологий – искусственно сконструированных антигенов и антител.

Глава 1.

Общие сведения

Учение о группах крови возникло на рубеже XIX–XX столетия на стыке бактериологии и иммунологии. Предпосылкой к открытию групп крови послужили известные к тому времени феномены (табл. 1.1).

К наиболее ранним из них можно отнести бактерицидность сыворотки крови, отмеченную Траубе и Ландуа (1870), а также способность сыворотки крови животных одного вида агглютинировать эритроциты животных другого вида [Ландуа, 1880].

Борде и Эрлих (1886, 1889) описали агглютинины к эритроцитам и холерному вибриону.

Помимо агглютининов были обнаружены и другие типы антител к клеточным и сывороточным элементам крови: гемолизины [Ландштейнер, 1899], цитотоксины [Мечников, 1890], преципитины [Мечников, Чистович, 1897].

Антитела получили иммунизацией животных эритроцитами [Борде, Эрлих, 1889], лейкоцитами (цитотоксины) и сперматозоидами (спермотоксины) [Мечников, 1890], тканями кишечника (эпителитоксины) [Дунгерн, 1899], почечной тканью (нефротоксины) [Нефедьев, 1899].

Эрлих (1895) обнаружил в сыворотке комплемент – субстрат, не являющийся антителом, но столь же необходимый для иммуносерологических реакций *in vivo* и *in vitro*.

В 1899 г. Дойч ввел в обиход понятие «антиген», которое позволило объяснить многообразие проявлений инфекционного и неинфекционного иммунитета одной простой реакцией – связывания антигена с антителом.

Несомненное стимулирующее влияние на формирование концепции групповой дифференцировки крови оказала клеточная теория иммунитета И.И. Мечникова (1883), представляющая собой противовес теории гуморального иммунитета.

Таким образом, почва для открытия групп крови была в достаточной мере подготовлена.

Приоритет открытия в 1901 г. групп крови принадлежит австрийскому врачу, патологу, химику Карлу Ландштейнеру. Во многих источниках литературы открытие групп крови связывают также с именами чешского психиатра Яна Янского и английского исследователя Вильяма Мосса, которые независимо от Ландштейнера (Янский в 1907 г., Мосс в 1910 г.) предложили свои оригинальные классификации групп крови.

**Основные иммуносерологические феномены, которые привели
к открытию групп крови**

Феномен	Авторы	Год
Бактерицидность сыворотки	Traube, Landois	1870
Агглютинация эритроцитов	Landois	1880
Фагоцитоз (фагоцитарная теория иммунитета)	Мечников И.	1883
Агглютинины к холерному вибриону, к эритроцитам	Bordet J.	1886
	Bordet J., Ehrlich P.	1889
Лейкоцитотоксины, спермотоксины	Мечников И.	1890
Комплемент	Ehrlich P.	1895
Преципитины	Мечников И., Чистович Ф.	1897
Гемолизины	Landsteiner K.	1899
Эпителитоксины	Dungern E.	1899
Реакция антиген – антитело	Deutsch	1899
Изогемагглютинация	Shattock	1899
Нефротоксины	Нефедьев Н.	1901
Открытие феномена групповой дифференцировки крови людей	Landsteiner K.	1901
	Янский Я.	1907
	Moss W.	1910
Предложены названия: агглютиногены, агглютинины	Dungern, Hirszfeld	1910

В течение продолжительного времени в Западной Европе и Америке группу крови определяли с помощью сывороток Ландштейнера, в Англии – по Моссу, в ряде государств Восточной Европы и СССР вплоть до конца 40-х годов – по Янскому.

Несомненной заслугой Ландштейнера явилось то, что он задолго до других исследователей не только указал на существование групповых различий крови людей, но и впервые высказал предположение, что трансфузии одногруппной крови не приводят к разрушению перелитых эритроцитов. Напротив, шок, гемоглобинурию, желтуху и другие симптомы трансфузионного осложнения наблюдают только тогда, когда пациент получил трансфузию крови другой группы. Именно в этом постулате заключалась гениальная догадка Ландштейнера, за которую он в 1930 г. удостоен Нобелевской премии.

До 1914 г. групповая система Ландштейнера, так же как и классификация групп крови Янского и Мосса, не получила должного признания. Первая мировая война изменила ситуацию. Переливание крови оказалось востребованным как эффективный лечебный метод, спасший жизнь многим раненым и больным. С помощью сывороток Ландштейнера, Янского, Мосса стало возможным подбирать совместимую кровь.

Методология Ландштейнера оказалась плодотворной. За относительно короткий для истории период времени – 50 лет – открыто более 200 антигенов эритроцитов, лейкоцитов и других клеток крови, а также белков плазмы. Сегодня количество установленных антигенов крови превысило полутысячный рубеж.

Неоценимый вклад в развитие учения о группах крови внесли российские ученые В.Н. Шамов, А.Н. Филатов, Н.И. Блинов, Н.В. Попов, П.Н. Косяков, Т.Г. Соловьева, М.А. Умнова, А.К. Туманов, Р.М. Уринсон, В.Н. Краинская-Игнатова, Г.П. Трибулев, М.И. Потапов, Л.С. Волкова и многие другие талантливые исследователи.

В 1860 г. Этьен Ленуар сконструировал двигатель внутреннего сгорания, в 1882 г. Томас Эдиссон ввел в строй первую электростанцию. Сегодня невозможно представить жизнь без электрических и бензиновых двигателей.

Так же невозможно представить современную глобальную систему учреждений службы крови с сотнями тысяч специалистов, десятками различных отраслей промышленности, без учения о группах крови. Это огромный пласт мировой общечеловеческой культуры.

Эволюция терминов и понятий

Ландштейнер обозначил открытые им 3 группы крови буквами латинского алфавита (А, В и С), а Янский и Мосс, открывшие группы крови независимо от Ландштейнера, – римскими цифрами. Первая группа крови по Янскому соответствовала четвертой группе крови по Моссу и, наоборот, первая по Моссу – четвертой по Янскому (табл. 1.2).

Дунгерн и Гиршфельд (1910) предложили обозначать агглютиногены, обуславливающие групповую специфичность, буквами А и В, отсутствие агглютиногенов – цифрой 0 или буквой О (ohne A und B). Групповым изогемагглютинином были присвоены буквы греческого алфавита. Изогемагглютинины, реагирующие с агглютиногеном А, обозначают α , реагирующие с В, – β .

Таблица 1.2

Номенклатура групп крови

Автор	Обозначение групп крови			
	первая	вторая	третья	четвертая
К. Ландштейнер, 1901	С	А	В	–
Я. Янский, 1907	I	II	III	IV
В. Мосс, 1910	IV	II	III	I
Съезд американских иммунологов, патологов, бактериологов, 1921	I	II	III	IV
Гигиеническая комиссия Лиги Наций (международная номенклатура), 1928	0	A	B	AB
Обозначения, принятые в России, 1928	0(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)
Обозначения, принятые в России, 2008	O(I)	A(II)	B(III)	AB(IV)
Современная международная номенклатура	O	A	B	AB

Для того чтобы устранить разночтения, съезд Американской ассоциации иммунологов, патологов и бактериологов в 1921 г. призвал одинаково обозначать группы крови и рекомендовал для этого классификацию Янского, учитывая его приоритет в создании полной классификации.

В 1928 г. Гигиенической комиссией Лиги Наций утверждена Международная номенклатура групп крови: 0, А, В, АВ.

В России, СНГ и некоторых странах используют буквенно-цифровую номенклатуру, включающую буквенное обозначение Дунгерна – Гиршфельда и цифровое Янского (последнее пишут в скобках): О(I), А(II), В(III), АВ(IV).

В течение ряда лет, вплоть до 2008 г. специалисты службы крови РФ ставили вопрос о том, чтобы в России, как и в других странах, применять только буквенную номенклатуру: О, А, В и АВ. Причем для достижения полного единообразия вместо цифры 0 в обозначении первой группы крови и системы в целом указывать букву О. Во многих зарубежных изданиях, а в последние годы и в отечественных группы крови обозначают не как АВ0 (через ноль), а как АВО (через букву О).

Поскольку в Российской Федерации появился нормативный документ (ГОСТ Р 52938–2008), регламентирующий буквенно-цифровое обозначение, далее по тексту будет использована утвержденная номенклатура: обозначение групповой системы – АВО т. е. через прописную букву О; первой группы крови – О(I); второй, третьей и четвертой групп крови – А(II), В(III) и АВ(IV).

Следующие по времени открытия антигены также обозначали буквами: М, N, P (Landstainer, Levine, 1927), LW (Levine и соавт., 1961), S, s (Welsh и соавт., 1947; Levine и соавт., 1951).

Антигены резус (от названия обезьян *Macacus rhesus*) в дальнейшем получили буквенное обозначение: D, С, Е, с, е, С^w и т. д., вместе с тем в названии системы сохранена аббревиатура Rh, а в классификации ISBT (см. далее) – RH.

По мере открытия новых систем традиция обозначать антигены буквами сменилась традицией использовать фамилию или имя людей, у которых впервые найдены антитела, выявляющие тот или иной антиген, например анти-K (миссис Kellher), анти-Di^a (миссис Diego), анти-Lu^a (мистер Lutheran). Системы и антигены получили соответственно названия Келл, Диего, Лютеран.

Антиген Пенни (Penney) и Раутенберг (Rautenberg) были открыты с помощью антител, обнаруженных в сыворотках женщин по фамилии Penney и Rautenberg, содержащих антитела, относящиеся к системе Kell. Антиген Penney обозначили Kp^a (KEL3 по номенклатуре ISBT), антиген Rautenberg – Kp^b (KEL4 по номенклатуре ISBT).

Антитела анти-Js^a (анти-Саттэр-А) обнаружены у мистера Sutter, которому перелили кровь, по-видимому, донора негра. Далее было установлено, что антиген Саттэр (Js^a) встречается чаще у негров, чем у белых.

У мальчика по фамилии Claas, страдавшего наследственным гранулематозом, выявлены антитела, названные анти-KL (анти-Клаас). Эти антитела были отнесены к системе Kell, так как у мальчика отсутствовали антигены Kell, а его сыворотка (анти-KL) реагировала с К-положительными эритроцитами (более детально см. Система Kell).

Правила обозначения

Существуют определенные правила обозначения групп крови, антигенов, фенотипов, генов, гапло- и генотипов.

Для обозначения антигенов и генов, их кодирующих, используют одинаковые символы. В печатных изданиях антигены обозначают латинскими прописными и строчными буквами: M, N, S, Le^a; гены – курсивом: *M, N, S, Le^a* (в рукописи символ гена подчеркивают: *M, N, S, Le^a*). Гаплотипы обозначают слитно курсивом: *CDE, cde, Cde* и т. д. Генотипы пишут как 2 гаплотипа через косую черту: *CDe/cde, Cde/cde*. При написании гапло- и генотипа по системе Rh-Hr гены располагают в алфавитном порядке: *CDe, cde, CDe/cde*. При написании фенотипа Rh-Hr антигены указывают начиная с D (DCce, DcEe) и далее по алфавиту: C, c, E, e, F, f.

Групповую принадлежность человека обозначают, как указывалось выше, O(I), A(II), B(III), AB(IV), резус-принадлежность – Rh⁺ (резус-положительный) и Rh⁻ (резус-отрицательный). Неправильно говорить: «резус-принадлежность крови». Понятие «резус-принадлежность» относится к человеку, например: «людям подбирают кровь с учетом их резус-принадлежности» или «в зависимости от их групповой- и резус-принадлежности».

Гемагглютинирующие сыворотки имеют следующие обозначения: O_{αβ}(I), A_β(II), B_α(III), AB₀(IV); моноклональные и другие реагенты обозначают как анти-A, анти-B, анти-AB, анти-D или анти-D (Rh₀), анти-C или анти-C (rh'), анти-c или анти-c (hr') и т. д.

В зависимости от контекста написание группы крови и антител может быть разным, например «сыворотка пациента содержит антитела анти-D, анти-C и анти-K» или «сыворотка пациента содержит антитела к антигенам D, C и K» – оба варианта правильны.

Нельзя писать «антиген Kell» или антитела «анти-Kell», поскольку Kell – название системы. Также неправильно писать «анти-Duffy», поскольку Duffy, как и Kell, название системы, а не отдельного антигена. Следует писать анти-K, анти-k (если антитела направлены против антигена K или k (Cellano), анти-Fy^a (если антитела направлены против антигена Fy^a, относящегося к системе Duffy). Вместе с тем в разговорной речи принято называть антиген K – «Келл», а антитела анти-K – «анти-Келл»: всем понятно, что при этом имеется в виду антиген KEL1 и антитела анти-K.

Группу крови обозначают по антигену, который присутствует на эритроцитах: A, B; D, C, e; K, k; Fy^a, Fy^b; гены соответственно – *A, B; D, C, e; K, k; Fy^a, Fy^b*. Цифру в символе антигена пишут в нижнем индексе (A₁, A₂), букву – в верхнем индексе (D^u, Fy^a, Fy^b), а в символе гена цифру и букву пишут в верхнем индексе (A¹, Fy^a). Молчащий (нулевой) ген обозначают строчной буквой «o» или словом «null», например K^o, Rh^{null}, а соответствующий нулевой фенотип – K_o, Rh_{null}.

В полиморфных групповых системах антигены обозначают разными символами и их сочетанием. Например, в системе Kell антитетичные антигены K и k

пишут прописной и строчной буквой; антигенные Кр^a и Кр^b, Js^a и Js^b – другим типом символов (прописной и строчной буквой с верхним индексом ^a и ^b); антигены K11, K17 – третьим типом символов (заглавной буквой и номером ISBT). Иницирующие их гены пишут соответственно K, k, Kp^a, Kp^b, Js^a, Js^b, K¹¹, K¹⁷.

В системе MNSs первую пару антигенных антигенов пишут двумя прописными буквами (M и N) в соответствии с оригинальным обозначением этих антигенов, использованным авторами открытия этой системы Ландштейнером и Левиным. Если бы это открытие было сделано в настоящее время, то указанные антигенные антигены получили бы обозначение M и m или N и n. Вторую пару антигенов этой системы (S и s) обозначили в соответствии со сложившимися уже к тому времени правилами наименования антигенных антигенов – прописной и строчной буквой. Многочисленные разновидности антигенов этой системы пишут буквами с индексом (M^c, M^s) или отдельными словами, сокращениями, аббревиатурой (Mit, Dantu, Sexst, SAT).

Не является ошибкой, если фенотип записывают как результат серологического исследования с соответствующими сыворотками: D+C+c-E-e+; K-k+.

Группу P₁ можно записать как P₁ или P₁+, или P₁-, если этот антиген в эритроцитах отсутствует.

Фенотип по системе MN можно записать как M или M+N-. Группу крови O(I), A(II), B(III) и AB(IV) таким способом (A-B-, A+B-, A-B+ и A+B+) обозначать нельзя. Это не только не принято, но и таит в себе огромный источник ошибок.

В нашей практике наблюдались случаи, когда вполне квалифицированные врачи неправильно записывали группу крови A(II) как II(A) или (A)II.

Если надо подчеркнуть отсутствие в фенотипе антигена N или M, то нельзя писать MM или NN, правильное – M+N-, M-N+, S+s+ или M, N, Ss соответственно. Запись NM или sS свидетельствует о недостаточной профессиональной культуре, принято писать MN, Ss.

Фенотип по системе Келл можно записать несколькими способами. Следует отметить, что при отсутствии агглютинации исследуемых эритроцитов с сывороткой анти-К фенотип записывают как K-, но не kk. Однако, если исследование выполняют двумя сыворотками (анти-К и анти-k), то запись фенотипа может быть в виде трех вариантов: KK, Kk или kk. Запись «KK» или «kk» свидетельствует о том, что при исследовании использовали 2 сыворотки, из которых одна дала положительный, другая – отрицательный результат. Запись «Kk» также свидетельствует о том, что исследование проводили двумя сыворотками (анти-К и анти-k) и обе дали положительный результат. Запись «K-k+» или «K+k-» более правильна, чем kk или KK, так как отсутствие одного из антигенных антигенов не всегда означает, что другой антиген представлен в эритроцитах в двойной дозе. Отсутствие антигена, хотя и чрезвычайно редко, может быть обусловлено делецией соответствующего гена. Запись со знаком плюс или минус более приемлема для оформления протокола проведенного исследования.

При подборе пар донор – реципиент, когда необходимо сравнить фенотип нескольких человек, более удобна запись КК, Кк или кк. Такая запись на этикетке контейнера с эритроцитами проще для восприятия.

По тем же причинам не совсем корректна, но на практике приемлема, запись результатов реакции С– как сс или с– как СС, или D–, С–, Е– как ссddee при использовании набора сывороток для определения антигенов Rh-Hr. По сложившейся традиции для фенотипов Rh+ принято пятизначное обозначение: CCDEe, ссDEe, CcDEe (за редким исключением: CC^wcDee), а для фенотипов Rh– – шестизначное: ссddee, Ccddee, ссddee. При сравнении фенотипов пользоваться такими обозначениями более удобно.

Сложные фенотипы по системам Lewis, Duffy, Lutheran пишут по тем же правилам, что и простые (Kell, MNSs, P). Например, при типировании эритроцитов сывороткой анти-Le^a запись фенотипа (a+) или (a–) зависит от результата исследования. В запись не включают наименование антигена, определение которого не проводили. Эритроциты, не реагирующие с сывороткой анти-Le^a, обозначают как Le(a–), но не Le(a–b+). Только после типирования двумя сыворотками (анти-Le^a и анти-Le^b) фенотип пишут в соответствии с полученным результатом: Le(a–b+), Le(a+b–), Le(a–b–). Это правило обязательно при написании любого фенотипа.

Когда антигены пишут списком, возможны различные варианты записи.

Первый вариант: «эритроциты больного содержат антигены D, C, e; K, Kp^a, Js^a; Fy^a; Jk^b» – это правильное построение: перечислены антигены, которые выявлены; невыявленные антигены не показаны; антигены, относящиеся к разным системам, отделены точкой с запятой.

Второй вариант: «больной группы A; D+C+E–c+e+; M+N–S+s+; K–k+Kp(a–b+) Js(a–b+); Fy(a+b–); Jk(a+b+)». В этой записи указаны имеющиеся и отсутствующие антигены, между системами поставлена точка с запятой. Это тоже правильное построение, но оно более подходит для журнала регистрации исследований, поскольку составлено как протокол проведенного исследования. В последнем случае номенклатура ISBT более предпочтительна. Приведенный выше пример в соответствии с правилами ISBT будет записан так: A; Rh:1,2,–3,4,5; M+N–S+s+; K:–1,2,–3,4,–6,7; Fy:1,–2; Jk:1,2. Как видим, номенклатура ISBT более компактна, однотипна и в полной мере представляет как присутствующие, так и отсутствующие антигены каждой системы. Для обозначения системы MNSs цифры не используют.

Очевидно, что номенклатура групповых антигенов крови представляет огромное поле для совершенствования и унификации.

Два классика иммуносерологии Петер Исситт и Дэвид Ансти (1999), анализируя огромное число публикаций в этой области, указали на типичные ошибки в употреблении иммуносерологических терминов и понятий. Их замечания вполне справедливы. Смысловые и терминологические неточности встречаются довольно часто. Некорректно писать «система АВН», так как гены A, B, O и H относятся к разным системам: гены ABO расположены на хромосоме 9,

гены *Hh* – на хромосоме 19. Правильно писать «системы АВО и Н». Написание «АВО (Н)» по существу неточно, но допустимо, поскольку антигены АВО и Н структурно связаны.

Следует избегать неточностей и жаргонных выражений. Например, «титр сыворотки 1 к 64». Такое написание соответствует разведению в 65 раз, а не в 64 раза, как имелось в виду. Правильное написание: «титр антител соответствовал 1 : 64», т. е. 1 на 64. Или: «ген *A* продуцирует антиген *A*». Сам ген не продуцирует антигены, а опосредованно кодирует выработку ферментов, участвующих в их синтезе, поэтому словосочетание «ген продуцирует антиген» не правильно.

Часто употребляют выражение: «Антиген *N* является продуктом гена *N*», которое не совсем точно. Однако это словосочетание стало профессиональным штампом и, по-видимому, нет большой беды в отсутствии в нем формальной причинно-следственной связи. Все прекрасно понимают, о чем идет речь.

В заключение следует отметить, что правильное применение терминов является одним из элементов профессиональной культуры иммуносеролога.

Классификация групповых антигенов эритроцитов

В 1980–1985 гг. номенклатурной комиссией Международного общества трансфузиологов [International Society of Blood Transfusion (ISBT)] разработана универсальная номенклатура групповых антигенов эритроцитов, более удобная для современного компьютерного учета. Новая номенклатура не отменяет существующие обозначения и ее используют параллельно.

Групповые антигены эритроцитов разделены на 3 большие категории: 30 систем, 6 коллекций и 2 серии (табл. 1.3).

Таблица 1.3

Классификация групповых систем, коллекций и серий антигенов эритроцитов

Наименование	Символ	Номер	Контролирующий ген		Число антигенов	Кластер дифференцировки
			обозначение	локализация		
Системы						
ABO	ABO	001	<i>ABO</i>	9q34.2	4	
MNS	MNS	002	<i>GYPA, -B, -E</i>	4q31.21	46	CD235
P	P1	003		22q11.2-qter	7	
Rh	RH	004	<i>RHD, RHCE</i>	1p36.11	51	CD240
Lutheran	LU	005	<i>LU</i>	19q13.32	19	CD239
Kell	KEL	006	<i>KEL</i>	7q34	31	CD238
Lewis	LE	007	<i>FUT3</i>	19p13.3	6	
Duffy	FY	008	<i>DARC</i>	1q23.2	6	CD234
Kidd	JK	009	<i>SLC14A1</i>	18q12.3	3	
Diego	DI	010	<i>SLC4A1</i>	17q21.31	21	CD233
Yt	YT	011	<i>ACHE</i>	7q22.1	2	
Xg	XG	012	<i>XG, MIC2</i>	Xp22.33	2	CD99

Наименование	Символ	Номер	Контролирующий ген		Число антигенов	Кластер дифференцировки
			обозначение	локализация		
Системы						
Scianna	SC	013	<i>ERMAP</i>	1p34.2	7	
Dombrock	DO	014	<i>ART4</i>	12p12.3	6	CD297
Colton	CO	015	<i>AQP1</i>	7p14.3	3	
Landsteiner – Wiener	LW	016	<i>ICAM4</i>	19p13.2	3	CD242
Chido/Rodgers	CH/RG	017	<i>C4A, C4B</i>	6p21.3	9	
H	H	018	<i>FUT1</i>	19q13.33	1	Cd173
Kx	XK	019	<i>XK</i>	Xp21.1	1	
Gerbich	GE	020	<i>GYPC</i>	2q14.3	8	CD236
Cromer	CROM	021	<i>CD55</i>	1q32.2	15	CD55
Knops	KN	022	<i>CRI</i>	1q32.2	9	CD35
Indian	IN	023	<i>CD44</i>	11p13	4	CD44
Ok	OK	024	<i>BSG</i>	19p13.3	1	CD147
Raph	RAPH	025	<i>CD151</i>	11p15.5	1	CD151
John Milton Hagen	JMH	026	<i>SEMA7A</i>	15q24.1	5	CD108
I	I	027	<i>GCNT2</i>	6p24.2	1	
Globoside	GLOB	028	<i>B3GALT3</i>	3q26.1	1	
Gill	GIL	029	<i>AQP3</i>	9p13.3	1	
RHAG (Rh-ассоциированный гликопротеин)	RHAG	030	<i>RHAG</i>	6p21-qter	3	CD241
Коллекции						
Cost	COST	205			2	
Ii	Ii	207			1	
Er	ER	208			3	
Globo	GLOB	209			2	
H-ассоциированные	Le ^c , Le ^d	210			2	
Vel	VEL	211			2	
Серии						
Серия 700	от 701				21	
Серия 900	от 901				9	

Система – это совокупность антигенных антигенов, связь которых друг с другом хорошо прослеживается. Например, 4 пары антигенных антигенов K и k, Kp^a и Kp^b, Js^a и Js^b, Wk^a и Wk^b составляют систему Kell. Антигены Le^a, Le^b и Le^x хотя и не считаются антигенными, однако настолько структурно и генетически близки, что это позволяет объединить их в одну систему – Lewis.

Групповые антигены, составляющие систему, кодируются аллельными или близкорасположенными генами и не зависят от антигенов других систем.

Коллекция – это совокупность антигенов, которые имеют фенотипическую связь, однако генная связь между ними прослеживается не столь явно или не доказана, что не позволяет выделить их в новую независимую систему или включить в известную. Например, антигены Le^c и Le^d выявляются на эритроцитах, когда последние не содержат антигенов Le^a и Le^b . В этом проявляется их фенотипическая связь. Однако антигены Le^c и Le^d по отношению друг к другу и по отношению к антигенам Le^a и Le^b не являются антитетичными. Гены, кодирующие эти антигены, близко расположены на хромосоме 19, но не являются аллельными. Антигены Le^a и Le^b связаны с функцией гена *Le*, а антигены Le^c и Le^d – с функцией гена *Se*. Тем не менее выраженная фенотипическая, структурная и отчасти генетическая связь позволяет изучать антигены Le^c и Le^d как коллекцию в системе Lewis.

Серия – группа антигенов, которые не могут быть причислены к какой-либо системе или коллекции. К серии 700 относят антигены с низкой частотой встречаемости (менее 1 %), а к серии 900 – антигены с высокой частотой (более 99 %).

В классификации ISBT зарезервировано большое число номеров для обозначения антигенов, в том числе еще не открытых, относящихся к трем упомянутым выше категориям: для систем – номера с 1 по 200, для коллекций – с 201 по 700, для серий редко встречающихся антигенов – с 701 по 900, для серий часто встречающихся антигенов – с 901.

Каждой системе присвоен буквенный символ и порядковый номер в хронологической последовательности открытия: системе ABO присвоен номер 001; системе MNS – 002; P – 003; RH – 004; KEL – 006 и т. д. Каждый антиген в системе получил номер: 001 для A; 002 для B и т. д. Таким образом, полный код антигена A соответствует 001001, B – 001002; антигенов D, C и E – 004001, 004002, 004003 соответственно. Символы этих антигенов без нулей слева могут быть написаны как RH1, RH2, RH3 по ISBT или Rh1, Rh2, Rh3 в соответствии с цифровой номенклатурой Розенфельда.

Фенотип по ISBT обозначают символом группы крови, затем ставится двоеточие и номера антигенов, отделяемые запятой. Номера отсутствующих антигенов пишут со знаком минус: RH:1,2,-3,4,5 (DCce); RH:-1,-2,-3,4,5 (dce). При написании гаплотипов символ группы крови и перечень специфичностей пишут курсивом и отделяют звездочкой или пробелом: *RH*1,2,-3*; *RH1,2,-3*. Гаплотипы в генотипе разделяют вертикальной чертой: *RH*1,2-3/4,5*; *RH 1,2,-3/4,5*.

Дополнительная информация по номенклатуре антигенных систем приведена в соответствующих главах.

Антитетичный и аллельный

Понятие «антитетичный» или «антитетический», т. е. противоположный, отражает характер взаимоотношения антигенов: если нет одного, то обязательно присутствует другой. Они могут присутствовать одновременно, но не могут одновременно отсутствовать. Например, в системе Kell антигены K и k являются антитетичными. Если на эритроцитах отсутствует антиген K, то всегда присутствует антиген k и, наоборот, при отсутствии k всегда определяется K. Антитетичными являются антигены C и c, E и e системы резус, Fy^a и Fy^b системы Даффи, Jk^a и Jk^b системы Кидд и т. д.

Случаи отсутствия обоих антитетичных антигенов (например, фенотип K–k– или –D–) редки и, как правило, сочетаются с патологией.

Понятие «антитетичный» часто неправильно отождествляют с понятием «аллельный», а термин «аллельный» используют в значении «антитетичный», что также некорректно. Термин «антитетичный» относится к антигенам – фенотипически выраженным признакам, а термин «аллельный» применяют по отношению к генам. Аллельный – парный, гомологичный, но не альтернативный. Пара аллелей – это два гена, расположенные в симметричных точках двух гомологичных (одна от матери, другая от отца) хромосом (рис. 1.1). Аллели 1 и 2 по отношению друг к другу не могут быть альтернативными (антитетичными), поскольку они у человека присутствуют всегда в паре, а антиген как сформировавшийся конечный фенотипический признак встречается альтернативно и понятие «аллельный» (парный) на него не распространяется. О гене можно сказать, что он альтернативен, если речь идет о его наличии в конкретном локусе. Как видно из рис. 1.1, в генном локусе *Kell* на обеих гомологичных хромосомах (1 и 2) в равной степени может присутствовать ген *K* или *k*. Имея альтернативу *K* или *k*, пара аллельных генов определяет формирование фенотипа K+ (Kk или KK) и K– (kk), где антигены K и k находятся в антитетичных отношениях. Некоторые антигены не имеют антитетичных партнеров (D, Le^c , Le^d и др.), но в любом случае детерминированы, как правило, парой аллельных генов.

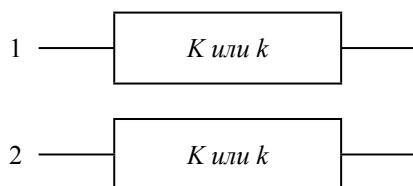


Рис. 1.1. Пара аллельных генов, кодирующих антигены Kk. 1 и 2 – гомологичные хромосомы, несущие генный локус Kell.

Фенотип и генотип

Рассмотрим разницу между фенотипом и генотипом на простом примере. Фенотип А может соответствовать генотипу A^1/A^1 , A^1/O , A^1/A^2 , A^2/O и крайне редко – A^2/A^2 . Фенотип не обязательно должен совпадать с генотипом. Это правило прослеживается при наследовании доминантных и рецессивных генов (например, черного и белого цвета). У родителей брюнетов, имеющих очевидный фенотипический признак – темный цвет волос (доминантный ген), могут родиться блондины (рецессивный ген), если упомянутые родители гетерозиготные (генотип *black/white*). В этом случае фенотип *black* обоих родителей не совпадает с их генотипом *black/white*. У ребенка блондина фенотип *white* будет совпадать с генотипом *white/white*. Таким образом, истинный генотип проявляется только через фенотип потомства при наследственной передаче признака.

В отношении групп крови фенотип часто совпадает с генотипом, так как все групповые признаки, унаследованные человеком от родителей, одинаково выражены на его эритроцитах. Если признак *white* у брюнета лабораторными методами обнаружить невозможно, то антиген О у гетерозигот A^1/O и A^2/O может быть выявлен с помощью сыворотки анти-О. На этом основании можно сделать заключение о наличии у этого лица гена О. Посредством клонирования генов *ABO* удалось установить структурные отличия генов у гомозигот A/A и гетерозигот A/O . Семейный генетический анализ также информативен при определении генотипа и частоты его встречаемости в популяции.

Описаны случаи несовпадения фенотипа и генотипа, обусловленные аномалиями синтеза антигенов. Так, лица, имеющие группу крови O_n (Бомбей), не содержат на эритроцитах ни одного антигена из системы *ABO* и *H*: ни А, ни В, ни Н. Отсутствие этих антигенов подтверждается присутствием в их сыворотке антител анти-А, анти-В и анти-Н. В то же время эти лица имеют нормально функционирующие *ABO*-гены, что прослеживается у их детей в виде хорошо выраженных групповых фенотипических признаков. Аналогичный феномен наблюдают у лиц с фенотипом Rh_{null} (отсутствие антигенов D, С, Е, с, е и других антигенов Rh). Эти лица имеют нормальные *Rh*-гены, которые передаются детям, как и в семьях, не имеющих нарушений синтеза антигенов Rh.

Некоторые практические работники называют гены А и В доминантными, а О – рецессивным. Это – заблуждение. Гены групп крови в отличие от других (подобных *black* и *white*) наследуются кодоминантно. Антиген О в эритроцитах гетерозигот A/O , B/O можно выявить с помощью иммунных сывороток анти-О.

Наследование групп крови

Передачу индивидуальных групповых признаков по наследству осуществляют гены – носители наследственной информации. Различная последовательность аминокислот в структуре гена является кодом, в котором заложена программа воспроизведения того или иного признака у потомства.

Процесс передачи генов происходит при делении клетки. Он начинается с полимеризации ядерного хроматина, превращающегося на первой стадии деления в длинную нить, которая затем распадается на определенное число отрезков, называемых хромосомами. На хромосомах располагаются в линейном порядке гены, занимая участки (локусы) размером около 50 нм. Их количество для каждого вида постоянно. У человека насчитывают 46 хромосом (44 аутосомы, определяющие развитие тела (сомы) и 2 гетерохромосомы, определяющие пол будущего индивида). Гены групповых антигенов располагаются на аутосомах, но некоторые из них связаны с половыми хромосомами.

Далее распределение генов происходит двумя путями. В соматических клетках, которые делятся посредством митоза, количество хромосом удваивается и в результате деления в каждую вновь образующуюся клетку переходит по 46 хромосом (полный набор генов).

Половые клетки (гаметы), которым предстоит передать гены потомству, образуются посредством мейоза. При такой форме деления 46 хромосом распадаются на 23 гомологичные пары, каждая из которых переходит в одну из двух образовавшихся после деления гамет. Парные хромосомы называют гомологичными (подобными), поскольку каждая из них содержит равноценный набор генов, влияющих на формирование одних и тех же признаков.

Таким образом, гаметы содержат половинный набор генов, подготовленный для передачи содержащейся в нем наследственной информации. Для закладки нового организма требуется вторая половина генов, поскольку клетки могут нормально развиваться, если они содержат весь набор генов, представленных на 46 хромосомах.

При слиянии гамет в зиготу (оплодотворенную яйцеклетку) число хромосом вновь достигает 46. Соответственно достигает нормы и число генов, несущих информацию.

Таким образом, человек наследует половину генов от одного из родителей, половину – от другого, и каждый наследуемый им признак воспроизводится под действием двух генов. Если оба гена, унаследованные от матери и отца, идентичны (A/A), индивида называют гомозиготным, а если гены несут разные признаки (A/B) – гетерозиготным по данному признаку или гену.

В том случае, если оба признака, кодируемые парными (аллельными) генами, выражены у индивида одинаково, говорят о кодоминантном характере наследования.

Если один признак выражен, а другой нет – это означает, что один ген является доминантным по отношению к другому, а последний по отношению к первому – рецессивным. Доминантный и рецессивный характер наследования лучше рассмотреть на классическом примере. Гомозиготы с генотипом *black/black* (фенотипически черного цвета) и гомозиготы с генотипом *white/white* (фенотипически белого цвета) дают потомство *black/white*. Цвет таких особей будет черным, поскольку ген *black*, передающий черный цвет, доминирует над геном *white*, т. е. не позволяет ему проявиться фенотипически.

Хотя белый цвет в потомстве первого поколения отсутствует, ген *white* не исчезает и проявляется во втором поколении. В частности, упомянутые гетерозиготы, имеющие, как теперь понятно, генотип *black/white* (фенотипически черные), дают часть потомства *white/white*, т. е. фенотипически белого цвета. Ген, фактически присутствующий, но не проявляющий себя фенотипически, называют рецессивным, и тип наследственной передачи такого признака – также рецессивным.

Типы наследственной передачи признаков (доминантный, рецессивный и кодоминантный) в большей степени упомянуты нами с ознакомительной целью. Передача по наследству генов групп крови носит, за редким исключением, кодоминантный характер, т. е. человек, имеющий тот или иной групповой ген, обязательно имеет соответствующий фенотипически выраженный признак. Однако при определенных комбинациях одни антигены в фенотипе могут быть выражены сильнее, другие слабее.

В тех случаях, когда преобладание одного гена над другим несильное, говорят о частичном доминировании, или частичной эпистазии.

Ген *D*, как правило, доминирует над геном *C* (при размещении *C cis D*), что отчетливо прослеживается в фенотипе *CDe*, где антиген *D* выражен сильнее, чем антиген *C*. В фенотипе *CD^{ce}* обычно доминирующий *D* ослаблен, вследствие чего антиген *C* выражен сильнее, чем антиген *D*. В этом легко убедиться, если сравнить время появления и выраженность агглютинации эритроцитов *CD^{ce}* и *CDe* с сыворотками анти-*C* и анти-*D*. Сывороткой анти-*C* эритроциты *CD^{ce}* агглютинируются быстрее и агглютинаты выглядят крупнее по сравнению с агглютинатами, образованными сывороткой анти-*C* с эритроцитами *CDe*. При использовании сыворотки анти-*D* агглютинация эритроцитов *CD^{ce}* значительно слабее, чем эритроцитов *CDe*.

Имеются также данные, что ген *C* в позиции *транс* подавляет синтез антигена *D*, следствием чего является фенотип *D^u* (см. *D^u*).

Если гены, кодирующие два разных признака, расположены близко на одной хромосоме, то они часто передаются по наследству вместе и воспроизводят в последующих поколениях оба признака. Такие гены и групповые признаки называют сцепленными. Например, антигены *M*, *N* и *S*, являющиеся самостоятельными, серологически четко различающимися групповыми признаками, однако у лиц *M+* антиген *S* присутствует в 2 раза чаще, чем у лиц *M-*. Такое сцепление называют частичным или неравновесным. Гены *M* и *S* расположены на хромосоме близко друг к другу (частично сцеплены), поэтому чаще наследуются вместе. Другой пример: антиген *Xg* сцеплен с полом. Ген *Xg* передается с *X*-хромосомой. Хромосома *Y*, определяющая мужской пол, не содержит этого гена. Поскольку все женщины генетически *X/X* фенотип *Xg+* встречается у них чаще, чем у мужчин, имеющих генотип *X/Y*.

Если гены расположены на разных хромосомах, они наследуются независимо друг от друга. Такую наследственную передачу называют сегрегацией, а гены – сегрегированными.

Передача групповых признаков сопровождается разными генетическими механизмами. Полученная от родителей наследственная информация в организме конкретного индивида перераспределяется и передается следующему поколению в новом, перераспределенном виде. Например, индивид DCcEe, унаследовавший от родителей гаплотипы *CDe* и *cDE*, может передать их потомству в той же комбинации (*CDe* или *cDE*), а также в другой – *CDE* или *cDe*. Такое перемешивание генов является результатом перекреста хромосом (кроссинговера), когда гомологичные хромосомы слипаются в одной точке и переходят в гаметы в виде своеобразной гибридной нити, половина которой укомплектована участками одной хромосомы, вторая половина – участками другой хромосомы. При этом часть генов переходит с одной гомологичной хромосомы на другую. В приведенном примере генный локус *CDE* образовался путем соединения участка *CD* одной хромосомы с участком *E* другой, а генный локус *cDe* – путем соединения участка *e* и *cD*.

Частота кроссинговера при наследовании групп крови по расчетным данным около 3 %. Чем дальше друг от друга располагаются гены на хромосоме, тем больше вероятность кроссинговера.

Перекресты гомологичных хромосом могут быть множественными. В этом случае говорят о конверсии генов – множественном обмене генами между двумя гомологичными хромосомами.

Обмен генами между негомологичными хромосомами называют транслокацией, а выпадение участков гена вследствие прилипания их к другой хромосоме – делецией. Транслокация и делеция генов нередко сочетаются с патологией и необычными группами крови.

Важным элементом формирования генов являются мутации – замены одних оснований в нуклеотидах на другие в нуклеотидной последовательности гена, которые приводят к аминокислотным заменам в структуре белка, появлению качественных различий в ранее одинаковых признаках.

Размещение генов на гомологичных хромосомах, их пространственное расположение относительно друг друга также сказываются на фенотипической выраженности групповых признаков. Например, при наследовании генов *c* и *e*, расположенных в позиции *цис* (т. е. когда они оба находятся на одной хромосоме), у индивида, помимо антигенов *c* и *e*, вырабатывается антиген *f*, который отсутствует на эритроцитах лиц, унаследовавших гены *c* и *e* в позиции *транс* (т. е. когда ген *c* располагался на одной гомологичной хромосоме, а ген *e* – на другой). Известны случаи наследования генов *A* и *B* в позиции *цис*. При этом у родителей, один из которых имел группу крови *O(I)*, а другой – *AB(IV)*, вопреки закону наследования родились дети с группой крови *AB(IV)*.

Предполагают, что изначально вид *Homo hominis* имел единую для всех особей группу крови, так как содержал одинаковые аллельные гены, но в результате единичных мутаций возникли пары аллельных генов, а при множественных мутациях – серии полиаллельных генов.

Разные механизмы подготовки и передачи генетического материала обуславливают большое разнообразие групповых факторов крови и их сочетаний.

По расчетам М.А. Умновой (1989), вероятность существования двух людей, идентичных по 30 антигенам эритроцитов, составляет 1 на 3 779 136, а если учесть, что количество антигенов эритроцитов более 400, каждый человек представляет собой уникальное, практически неповторимое явление.

Совместимость и идентичность

Изначальная трансфузиологическая доктрина, господствовавшая до конца XX века, предусматривала переливание *совместимой* крови. В соответствии с правилом Оттенберга (рис. 1.2) кровь группы О – универсальная и может быть перелита реципиентам с любой другой группой крови. Кровь группы А может быть перелита лицам, имеющим группу А и АВ, кровь группы В – лицам группы В и АВ, кровь группы АВ – только лицам, имеющим группу АВ. Реципиентам Rh⁺ переливают кровь Rh⁺, реципиентам Rh⁻ переливают кровь Rh⁻. При этом реципиенты Rh⁺, имеющие фенотип CcDee и ccDEe, могут получить эритроциты CcDEe и CCDee соответственно, т. е. с превышением по антигену E или C.

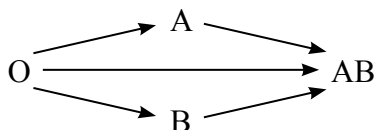


Рис. 1.2. Правило совместимости Оттенберга.

Современная трансфузиологическая доктрина декларирует переливание *идентичной* крови по АВО, Rh-Hr и К. Это означает, что переливаемые реципиенту эритроциты не должны содержать факторов АВО-системы и факторов системы резус (D, C, E, c, e), отсутствующих у реципиента. При этом эритроциты донора не должны содержать антигена К и C^w или должны быть идентичными по К и C^w.

Определение «*идентичная* по групповым антигенам кровь» не следует понимать буквально – как *тождественная* по групповым антигенам. Донор ccDEe и реципиент CcDEe *не тождественны* по фенотипу Rh-Hr, однако трансфузию эритроцитов в данном случае следует считать *идентичной*. В равной степени следует считать идентичной трансфузию эритроцитов ccdee реципиенту CcDEe. При таком условии реципиенту не вводят антигены, которые у него отсутствуют.

Трансфузия эритроцитов CcDEe реципиенту CCDEe или CcDee, а также эритроцитов CCDee реципиенту ccDEe не рекомендуется из-за риска аллоиммунизации.

Доктрина переливания идентичной крови предусматривает наличие в учреждениях службы крови регистра типированных доноров, а в лечебных учреждениях регистра типированных больных, что вполне осуществимо при современном обеспечении учреждений здравоохранения и все более широко внедряется в повседневную практику.

Рекомендуемая литература

1. *Блинов Н.И.* Учение о группах крови // В.Н. Шамов, А.Н. Филатов. Руководство по переливанию крови. – М.: Медгиз, 1940. – С. 40–126.
2. *Галактионов В.Г.* Иммунология. – 3-е изд. – М.: Академия, 2004. – 522 с.
3. *Генофонд и геногеография народонаселения* / под ред. Ю.Г. Рычкова: Т. 1. Генофонд населения России и сопредельных стран. – СПб.: Наука, 2000. – 611 с.
4. *Глик Б., Пастернак Дж.* (Glick B.R., Pasternak J.J.) Молекулярная биотехнология (принципы и применение) / пер. с англ. – М.: Мир, 2002. – 589 с.
5. *Донсков С.И.* Группы крови системы Lewis. – М., 2006. – 88 с.
6. *Донсков С.И.* Группы крови системы Rhesus, теория и практика. – М., 2005. – 392 с.
7. *Донсков С.И.* Группы крови, антигены эритроцитов // Справочник по переливанию крови и кровезаменителей / под ред. О.К. Гаврилова. – М.: Медицина, 1982. – С. 93–109.
8. *Донсков С.И., Дубинкин И.В.* Группы крови системы Kell. – М., 2006. – 172 с.
9. *Донсков С.И., Мороков В.А., Дубинкин И.В.* Групповые антигены эритроцитов: концепция совместимости: руководство для иммуносерологов и трансфузиологов. – М., 2008. – 183 с.
10. *Доссе Ж.* (Dausset J.) Иммуногематология / пер. с фр. Ю.И. Лорие / под ред. П.Н. Косякова. – М.: Медгиз, 1959. – 638 с.
11. *Иммуносерология* (нормативные документы) / составит. А.Г. Башлай, С.И. Донсков. – М.: ВНИИТИ, 1998. – 196 с.
12. *Косяков П.Н.* Изоантигены и изоантитела человека в норме и патологии. – М.: Медицина, 1974. – 360 с.
13. *Минеева Н.В.* Группы крови человека (основы иммуногематологии). – СПб., 2004. – 185 с.
14. Национальный стандарт Российской Федерации (ГОСТ Р 52938–2008) Кровь донорская и ее компоненты. Контейнеры с консервированной кровью или ее компонентами. Маркировка: издание официальное. – М.: Стандартинформ, 2008. – 12 с.
15. *Попов Н.В.* Элементы изосерологии // Переливание крови / под ред. А.А. Багдасарова, А.В. Гуляева. – М.: Медгиз, 1951. – С. 31–82.
16. *Прокоп О., Гёлер В.* Группы крови человека / пер с нем. А.С. Гладких / под ред. проф. В.В. Томилина. – М.: Медицина, 1991. – 512 с.
17. *Рагимов А.А., Дашкова Н.Г.* Основы трансфузионной иммунологии. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 279 с.
18. *Рагимов А.А., Дашкова Н.Г.* Трансфузионная иммунология. – М.: ВУНМЦ, 2000. – 284 с.
19. *Соловьева Т.Г.* Резус-фактор в лабораторной и клинической практике. – М.: Медгиз, 1957. – 80 с.
20. *Техническое руководство американской ассоциации банков крови.* – 12-е изд., 1996 / пер. с англ. – Милан, 2000. – 1056 с.
21. *Туманов А.К., Томилин В.В.* Наследственный полиморфизм изоантигенов и ферментов крови в норме и патологии человека. – М., 1969. – 436 с.
22. *Умнова М.А.* Изосерологические системы крови человека и их значение в трансфузиологии // Групповые системы крови и гемотрансфузионные осложнения / под ред. проф. М.А. Умновой. – М.: Медицина, 1989. – С. 5–30.
23. *Щелкунов С.Н.* Генетическая инженерия. – Новосибирск: Сиб. Универс. Изд-во, 2004. – 496 с.
24. *Daniels G.L.* Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
25. *Issitt P.D., Anstee D.J.* Applied Blood Group Serology. – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
26. *Mollison P.L., Engelfriet P., Contreras M.* Blood Transfusion in Clinical Medicine. – 10-th ed. – Oxford: BSP, 1997. – 1033 p.
27. *Race R.R., Sanger R.* Blood Groups in Man. – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
28. *Schenkel-Brunner H.* Human Blood Groups. Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity. – 2-nd. ed. – Wien, NY: Springer-Verlag, 2000. – 637 p.

Глава 2.

Аллоиммунизация как глобальный популяционный процесс

Во многих контингентах населения независимо от расовых и национальных различий встречаются люди, в крови которых присутствуют иммунные антиэритроцитарные антитела. Аллоиммунизация антигенами клеточных и плазменных элементов крови – естественный непрерывный популяционный процесс, присущий виду *Homo hominis*. Этот процесс регулируется тремя основными параметрами: частотой антигенов, их иммуногенностью и частотой респондеров в популяции.

Можно выделить 2 показателя, характеризующие аллоиммунизацию как популяционный феномен: 1 – частота антител; 2 – индекс аллоиммунизации населения. Их следует различать.

Частота антител

Этот показатель характеризует как количество носителей антиэритроцитарных антител, так и иммуногенность того или иного антигена. Рассмотрим это на примере. По данным А.Г. Башлай и соавт. [3], среди 663 аллоиммунизированных лиц антитела распределялись по специфичности и частоте в абсолютных цифрах и процентах следующим образом (сводка 2.1).

Сводка 2.1. Частота распределения антиэритроцитарных антител (n 663)

D – 438 (66 %)	DC – 95 (14,3 %)	K – 33 (4,9 %)	c – 28 (4,2 %)
D – 438 (66 %)	DE – 8 (1,2 %)	Fy ^a – 4 (0,6 %)	C – 3 (0,45 %)
C ^W – 3 (0,45 %)	e – 2 (0,3 %)	k-1 (0,15 %)	C+e – 1 (0,15 %)
DCE – 1 (0,15 %)	E+c – 1 (0,15 %)	Специфичность не установлена – 36 (5,4 %)	

Большинство аллоиммунизированных, 438 (66 %), имели антитела анти-D; 33 (4,9 %) – антитела анти-Kell; 28 (4,2 %) – анти-c; 4 (0,6 %) – анти-Fy^a. Другими словами, антитела к антигену D вырабатываются в 13 раз чаще, чем антитела к антигену Kell, в 15 раз чаще, чем к антигену hr' (c), в 110 раз чаще, чем к антигену Fy^a, что свидетельствует о более выраженной иммуногенной активности антигена D по сравнению с антигенами Kell, hr' (c) и Fy^a.

Располагая частоту антител в убывающем порядке, ряд исследователей составили шкалу иммуногенности антигенов эритроцитов, которую можно также назвать шкалой приоритета трансфузионно опасных антигенов (сводка 2.2).

Сводка 2.2. Шкала приоритета трансфузионно опасных антигенов эритроцитов по данным различных авторов

1. $D > C > E > c > K > Fy^a$ (J. Dausset, 1959 [35]);
2. $D > C > c > E > K > Fy^a$ (М.А. Умнова, 1967 [25]);
3. $D > K > c > E > e > Fy^a > Le > C > s$ (В.А. Мороков, 1992 [20]);
4. $D > K > c > E > Fy^a > C$ (А.Г. Башлай и соавт., 1998 [3]);
5. $D > K > c > E > C > Fy^a$ (В.И. Червяков, 2000 [27]);
6. $D > K > E > c > C^w > e > C > Fy^a, Fy^b, Le^a, s, P1, N$ (С.И. Донсков и соавт., 2006 [6]).

Сравним приведенные последовательности 1–6. По Dausset [35] и М.А. Умновой [25], после антигена D следует C; по В.А. Морокову [20], А.Г. Башлай [3] и В.И. Червякову [27], после антигена D следует K. По Dausset [35] и М.А. Умновой [25], антиген hr' (c) располагается после антигена E и C соответственно; по В.А. Морокову [20], А.Г. Башлай [3] и В.И. Червякову [27] антиген hr' (c) располагается после антигена K.

При видимом несоответствии сравниваемых последовательностей они по существу не содержат противоречий. Различия обусловлены методикой построения шкалы и случайными колебаниями частоты антител в отдельных выборках. Для иллюстрации проанализируем сводку 2.1.

Моноспецифические антитела анти-E и анти-C встречаются редко – в 1,9 % и 0,45 % случаев аллоиммунизации соответственно. Чаше антитела указанной специфичности вырабатываются в комбинации с анти-D-антителами как следствие аллоиммунизации антигеном D, который, являясь сильным иммуногеном, «пробивает брешь» в иммунологической толерантности к аллоантигенам.

Если формально сравнить частоту анти-C-антител в виде суммы моноспецифических и комбинированных [анти-C (0,45 %) + анти-DC (14,3 %) + анти-C+e (0,15 %) = 14,9 %] с частотой антител анти-K (4,9 %) и анти-c (4,2 %), то создается впечатление, что антиген C обладает большей иммуногенностью, чем антигены K и c. Исходя из этого, антиген C был помещен в шкалу иммуногенности после антигена D: $D > C$ (Dausset [35], М.А. Умнова [25]). Также обстоит дело с антигеном E, который к началу 60-х годов прошлого столетия был хорошо изучен в отличие от других минорных антигенов. Выявляемость анти-E-антител была соответственно выше, чем открытых позднее анти-K-антител, которые оставались неидентифицированными. В связи с этим в 60-х годах антиген E помещали после C: $D > C > E$, а антиген K оказался на 5-м месте: $D > C > E > c > K$ (Dausset [35]) или $D > C > c > E > K$ (М.А. Умнова [25]).

В 90-х годах принцип построения шкалы иммуногенности был изменен. Основанием для этого послужили сведения о том, что K и hr' (c) более выраженные иммуногены, чем C и E. Об этом свидетельствовали результаты искусственной иммунизации добровольцев. В частности, попытки ряда исследователей получить моноспецифические анти-C и анти-E антитела не достигли цели, несмотря на длительные курсы иммунизации – 2–3 года. Вместо

желаемых анти-С- и анти-Е-антител нередко вырабатывались анти-К-антитела (Т.Г. Соловьева, 1966, Р.С. Сахаров, 1987: личные сообщения). Степень иммуногенности факторов К и hr' (с) отражена в сводках А.Г. Башлай [2], В.А. Морокова [20], С.И. Донскова [5, 7, 8], В.И. Червякова [27]. Комбинированные антитела анти-DC, анти-DE в свете новых представлений уже учитывали не как анти-С и анти-Е, а как анти-Д. Шкала иммуногенности стала более адекватной.

По данным лаборатории стандартизации групп крови ГНЦ РАМН за 1999 г. [9, 10], шкала приоритета трансфузионно опасных антигенов представляет собой последовательность, где отдельные минорные антигены, имеющие близкую по величине частоту соответствующих антител, могут меняться местами:

$$D > K(c) > c(K) > E(C^w) > C^w(E) > e > C > др.$$

Для клинической практики эти замены не принципиальны. Они лишь подчеркивают значение минорных антигенов эритроцитов, особенно К, с, Е, С^w, как причины аллоиммунизации.

Торгеу и соавт. [52] подсчитали частоту антиэритроцитарных антител у мужчин – военных ветеранов. Антитела у этого контингента лиц были обусловлены преимущественно переливаниями компонентов крови. Интересно, что при условии подбора донора и реципиента по АВО и D шкала приоритета трансфузионно опасных антигенов смещается: К – 21,9 %, Е – 19,4 %, D – 9,1 %, Fy^a – 5,4 %, с – 4,8 %, Jk^a – 3,7 %.

Vlaguevska и соавт. [32] идентифицировали антиэритроцитарные антитела у 75 реципиентов, получавших переливания эритроцитов. По данным этих исследователей, антитела обнаруживали со следующей частотой: анти-К – 26, анти-Е – 25, анти-с – 6, анти-С – 4, анти-М – 4, анти-Fy^a – 3, анти-Jk^a – 3, анти-С^w – 2, анти-e – 1, анти-Le^b – 2, анти-k – 1, анти-Fy^b – 1, анти-Lu^b – 1, анти-Le^a – 1, анти-P₁ – 1. Как и в упомянутых выше наблюдениях, первые места в шкале приоритета трансфузионно опасных антигенов занимают антигены К, Е и с.

Индекс аллоиммунизации населения

Понятие «индекс сенсбилизации», или «индекс аллоиммунизации», относится к универсальным (индекс сенсбилизации к антигенам, аллергенам, производственному шуму и другим воздействиям). Оно более емко и точно отражает суть явления. Не частота встречаемости антител вообще, а именно степень, уровень аллоиммунизации населения конкретной географической зоны, этнической группы. Индекс аллоиммунизации можно сравнивать как специфический параметр, характеризующий ту или иную популяцию в медицинском, биологическом, антропологическом и геногеографическом аспектах.

Понятие «индекс аллоиммунизации» введено нами в производственную и клиническую трансфузиологию специально для того, чтобы трансфузиологи в большей мере осознавали степень ответственности за возможные негативные последствия своей деятельности (С.И. Донсков и др. [15, 16]).

Предположим индекс аллоиммунизации населения в регионе 0,2 %. Это означает, что личный риск стать виновником посттрансфузионного осложнения для трансфузиолога составляет 1 на 500, поскольку 1 из 500 трансфузий эритроцитов придется на реципиента, имеющего антиэритроцитарные антитела.

Широкое применение трансфузий эритроцитов без учета трансфузионно опасных минорных антигенов эритроцитов увеличивает индекс аллоиммунизации населения и, как следствие, риск посттрансфузионных осложнений. Среди носителей антител 80,4 % составляют женщины, 19,5 % – мужчины (С.И. Донсков и др. [10]). Определенный процент носителей антител (как женщин, так и мужчин) формируется после переливания эритроцитов, т. е. в результате деятельности учреждений службы крови.

Индекс аллоиммунизации (Q) рассчитывают по формуле:

$$Q = \frac{X}{N} \times 100 \%,$$

где X – число лиц, содержащих антитела, N – общее число исследованных.

Собственно расчет несложен. Определенную трудность представляет подготовка выборки для расчета. Однако даже в том случае, если выборка сделана правильно, рассчитанный индекс всегда неточен и требует поправочных коэффициентов. Например, в лаборатории, специализирующейся на идентификации антител, куда направляют сыворотки лиц, имеющих акушерские и посттрансфузионные осложнения, индекс аллоиммунизации, естественно, окажется высоким. Таким же высоким может быть индекс аллоиммунизации пациентов гематологической клиники и специализированного роддома, а в поликлинике, обследующей призывников и учащихся, он будет низким. И в том и в другом случаях вычисленный индекс, несомненно, будет полезен в плане локального применения для расчета не только риска посттрансфузионных или акушерских осложнений, но и средств медицинского обеспечения. Однако он не может быть использован как достоверный критерий, характеризующий истинный уровень аллоиммунизации населения в регионе. Он будет или слишком завышен, или слишком занижен. В табл. 2.1 приведены фактические данные, иллюстрирующие это положение.

В смешанной группе (доноры и больные – строка 5) и в группах повышенного риска аллоиммунизации (больные, беременные – строки 6–11) индекс аллоиммунизации наиболее высокий – от 0,22 до 14,5 %.

У доноров, как наиболее здоровой категории населения, индекс аллоиммунизации относительно низкий – 0,08, 0,16 и 0,18 % (строки 1, 2, 3 соответственно). Исключение составляет индекс аллоиммунизации доноров Свердловской области (строка 4) – 0,5 %, чему ниже дано объяснение.

Au и соавт. [30] сравнивали частоту антиэритроцитарных антител у европейцев и китайцев Гонконга, которым была пересажена печень. Оказалось, что частота аллоиммунизации у европейцев почти в 2 раза выше (14 %), чем у

китайцев (8,8 %). У европейцев вырабатывались преимущественно антитела антирезус и анти-К, у китайцев – преимущественно анти-Mi-антитела (29 %).

Таблица 2.1

Индекс аллоиммунизации различных контингентов обследованных

Номер строки	Город, страна	Контингент	Всего обследовано	Число лиц с антителами	ИС, %	Источник
1	Дзержинск	Доноры	49 190	42	0,08	[10, 27]
2	Москва	Доноры	90 021	152	0,16	[10]
3	Саратов	Доноры	–	–	0,18	[17]
4	Первоуральск	Доноры	460 874	2 285	0,5	[23]
5	Москва	Доноры, больные	524 954	1 144	0,22	[6]
6	Тверь	Беременные	1 194	4	0,33	[26]
7	Первоуральск	Больные	12 000	252	4,2	[23]
8	Москва	Больные, направленные для индивидуального подбора крови	4 282	252	5,8	[2]
9	Москва	Больные гематологические	807	49	6,1	Данные ГНЦ РАМН
10	Ереван	Беременные с отягощенным акушерским анамнезом	2 130	296	13,8	[21]
11	Минск	Лица rh – (группа риска)	386	56	14,5	[24]
12	Гонконг (китайцы)	Больные	21 327	137	0,64	[41]
13	Уганда	Больные серповидно-клеточной анемией	428	26	6,1	[44]
14	Кувейт	Доноры, больные, беременные	179 045	1 278	0,71	[29]
15	Белу-Оризонти (Бразилия)	Больные серповидно-клеточной анемией	828		9,9	[43]
16	Хорватия	Гематологические больные, имевшие многократные трансфузии	2 669	48	1,8	[48]
17	Италия	Нет данных	1 435	74	5,2	[50]
18	Англия	Беременные	6 062	115	1,9	[51]
19	Англия	Беременные	380 790	733	0,19	[37]

По данным Lee и соавт. [41], частота анти-Mi-антител среди аллоиммунизированных китайцев Гонконга достигала 57,6 %.

Wang и соавт. [54] выявили 3 случая анти-Mi^a-антител при обследовании 30 больных талассемией (тайваньцы), получавших регулярные переливания эритроцитов. Распределение антител было следующим: 4 – анти-E, 2 – анти-E + с, 2 – анти-Mi^a, 1 анти-Mi^a + E, 1 анти-D и 1 анти-S.

Bilwani и соавт. [31] обследовали 97 больных талассемией (пакистанцы) и у 9 из них нашли антиэритроцитарные антитела: 3 – анти-K, 1 – анти-K + E, 1 – анти-E, 2 – анти-D + C и 2 не идентифицированы.

Среди 428 больных серповидно-клеточной анемией (угандийцы) индекс аллоиммунизации составил 6,1 %. У 26 больных идентифицировано 30 аллоантител, из них 20 (66,7 %) относились к системе резус, 5 (16,6 %) – к системе MNS (Natukunda и соавт. [44]). Среди 828 больных серповидно-клеточной анемией (бразильцы) индекс аллоиммунизации составил 9,9 % (Mugaо и соавт. [43]). Большинство антител (79 %) относилось к системе резус и Келл.

Из 50 больных серповидно-клеточной анемией, которым переливали эритроциты, 18 выработали антиэритроцитарные антитела (Orlina и соавт. [45]). Из 36 идентифицированных антител 16 были против антигенов резус, 12 – против антигенов Lewis, 5 – анти-Kell, по 1 – анти-Jk^a, анти-Fy^a и анти-M.

У жителей Кувейта (179 045 доноров, больных и беременных) частота аллоиммунизированных антигенами эритроцитов соответствовала 0,71 % (Ameen и соавт. [29]), из них: анти-D – 27,3 %, анти-E – 18,5 %, анти-K – 15,6 %. Соотношение аллоиммунизированных женщин и мужчин было 3,2/1.

По данным Rakić и соавт. [48], в Хорватии частота антиэритроцитарных антител у реципиентов составила 1,8 % (48 аллоиммунизированных на 2669 обследованных). Наиболее часто встречались антитела анти-D (38,9 %) и анти-K (22,2 %).

В Италии индекс аллоиммунизации больных талассемией, получивших многочисленные трансфузии, равнялся 5,2 % (Sirchia и соавт. [50]). У 74 пациентов авторы выявили 136 антител, преимущественно против антигенов системы резус, Келл, Кидд, Даффи.

В Мельбурне (Австралия) индекс аллоиммунизации беременных и рожениц составил 1,3 % (Pepperell и соавт. [46]).

Solola и соавт. [51] выявили антиэритроцитарные антитела у 115 беременных из 6062 обследованных. Среди носительниц антител 15 женщин были Rh⁻, остальные Rh⁺. Приведенная статистика еще раз подтверждает, что резус-положительные люди столь же уязвимы в плане аллоиммунизации антигенами эритроцитов, как и резус-отрицательные, и в связи с этим скрининг антител необходимо проводить у всех пациентов независимо от их резус-принадлежности.

Hardy и соавт. [37] обнаружили антиэритроцитарные антитела у 733 беременных из 380 790 обследованных ими за 30 лет наблюдений (индекс аллоиммунизации – 0,19 %). Интересен следующий факт: у 25 % женщин, имевших анти-E-антитела, и у 13 % женщин, имевших анти-K-антитела, причину аллоиммунизации установить не удалось.

Самый высокий индекс аллоиммунизации (до 40 %) зафиксирован среди больных серповидно-клеточной анемией, которым по жизненным показаниям часто переливают эритроциты.

При расчете индекса аллоиммунизации населения в регионе целесообразно соблюдать следующие условия:

- скрининг антител эритроцитами, содержащими не менее 12 антигенов: D, C, E, c, e, K, k, Fy^a, Le^a, M, N, S;
- выборка – не менее 5000 обследованных лиц;
- продолжительность накопления сведений – не менее 3 лет;
- исключение повторов в выборках по годам;
- обследование только донорского контингента.

Поскольку частота аллоиммунизации доноров всегда ниже, чем больных, можно ввести дополнительные коэффициенты, приближающие расчетный индекс к фактическому, реально существующему в регионе. Если средний возраст доноров 25 лет, расчетный индекс можно умножить на поправочный коэффициент 1,3 (увеличение индекса на 30 %), а если средний возраст доноров 35 лет, то на поправочный коэффициент 1,2 (увеличение индекса на 20 %). Например, в Москве индекс аллоиммунизации, рассчитанный у доноров – 0,16 %, у больных – 5,8 % (см. табл. 2.1). Реальный уровень аллоиммунизации населения Москвы составит $0,16 \times 1,2 = 0,19$ %. Таким образом, реально существующий (близкий к нему) индекс аллоиммунизации населения Москвы около 0,2 %.

Расчет индекса аллоиммунизации населения в регионе необходимо рассматривать как должностную обязанность иммуносерологов службы крови.

Геногеографическая характеристика

Ранее явление аллоиммунизации в планетарном масштабе не анализировали, хотя такой подход представляет несомненный интерес. В фундаментальных изданиях («Генофонд населения России...» Ю.Г. Рычков и соавт. [4] и «The Distribution of the Human Blood Groups...» Mourant и соавт. [42]) мы не нашли упоминания о таком популяционном параметре.

Индекс аллоиммунизации населения позволяет сравнивать интенсивность и другие особенности аллоиммунизации в популяциях, относящихся к разным расам, народностям, этническим группам, в различных зонах географического или административного деления. Носители иммунных аллоантител против антигенов эритроцитов (в равной мере лимфоцитов, тромбоцитов, белков плазмы) зарегистрированы во всех географических зонах проживания. Антиэритроцитарные антитела находили у представителей всех рас, народностей, изученных этнических групп. Аллоиммунизация как популяционное явление – непрерывный процесс, имеющий 4 особенности.

На основании данных, полученных нами [6, 9] совместно с В.И. Червяковым [27], А.Е. Скудицким [23] и другими исследователями, можно заключить, что индекс аллоиммунизации в различных регионах России (по-видимому, и других

государствах земного шара) не одинаков, что является первым элементом, характеризующих своеобразие этого показателя. В частности в Москве он составляет 0,16 %; в Среднем Поволжье (Нижегородская область) – 0,08 %; в Нижнем Поволжье (Саратовская область) – 0,18 %; на Среднем Урале (Свердловская область) – 0,5 %.

А.Е. Скудицкий [23] указал на относительное постоянство уровня аллоиммунизации населения Среднего Урала на протяжении 11 лет наблюдения, на основании чего можно полагать, что индекс аллоиммунизации населения в каждом конкретном регионе величина постоянная. Сколько выбывает из популяции лиц, содержащих антитела, в силу естественной убыли, примерно столько же их появляется вновь. Константность для данного региона – это второй элемент, вторая особенность, характеризующая аллоиммунизацию как глобальный популяционный процесс.

Третий элемент, третья популяционная особенность аллоиммунизации заключается в причине ее неравномерности от региона к региону. Обращает на себя внимание тот факт, что в Свердловской области индекс аллоиммунизации наиболее высокий – 0,5 %, т. е. в 3–6 раз выше, чем в других областях (Нижегородская, Саратовская) и в Москве.

По-видимому, Свердловская область – географическая граница Европы и Азии – является одновременно геногеографической границей, стыком взаимопроникновения европеоидной и монголоидной рас, зоной расовой генопентрации. По нашему мнению, именно в таких зонах можно ожидать наибольшую частоту аллоиммунизации вследствие браков между представителями различных рас, отличающихся набором групповых антигенов, а возможно особенностями функционирования генов иммунного ответа. Геногеографические стыки, как разломы земной коры, как стыки наук, рождают аномалии и парадоксы, многообразие форм. Приведем 2 наиболее ярких примера.

1. Антитела Диего (анти-Di^a) впервые обнаружены в Венесуэле в семье европейцев и потомков коренных индейцев (Laygisse и соавт. [40]). Анти-Di^a-антитела послужили причиной гемолитической болезни новорожденного. Вторым случаем анти-Di^a-антител описан в ирландско-австралийской семье (Simmons и соавт. [49]). Последующие исследования показали, что антиген Диего встречается только у монголоидов (китайцы 2,5 %; японцы 8–10 %; индейцы Chirrewa 11 %; карибские индейцы Sachama 36 %; индейцы Бразилии 46 %), а у европеоидов и негроидов он отсутствует (Race, Sanger [47]).

Уместно упомянуть, что монголоиды более однородная популяция в отношении сильных иммуногенов. Частота антигена D (наиболее выраженного иммуногена) среди монголоидов достигает 98–100 %. Практически все монголоиды резус-положительны и соответственно не продуцируют часто встречающиеся резус-антитела, в то время как 14–17 % европеоидов не содержат антигена D и могут продуцировать резус-антитела. Проблема гемолитической болезни новорожденных, а также посттрансфузионных осложнений,

обусловленных резус-фактором, у монголоидов отсутствует, а у европеоидов она актуальна.

2. Антитела Саттер (анти- J_s^a), относящиеся к системе Kell, впервые обнаружены Giblett и Chase [36] в США у реципиента европейца после трансфузии эритроцитов донора негроида. Антиген Саттер встречается только у негроидов, его частота у представителей этой расы достигает 20 %. У европеоидов и монголоидов (эскимосы, индейцы Северной Америки и Венесуэлы) он не обнаружен. Антитела к антигенному антигену Саттер (J_s^b) обнаружены у негритянки, имевшей фенотип J_s^a (генотип J_s^a/J_s^a) (Walker et al. [53]).

Частота антигена К у европеоидов, наоборот, выше (до 12 %), чем у негроидов, у которых она крайне низкая – менее 2 % (Race, Sanger [47]). Китайцы и японцы антигена К не содержат. Среди монголов антиген К встречается с частотой 0,4 % (Чимиддуламын Шарав [28]). Уместно подчеркнуть, что Монголия располагается между Россией и Китаем, и представляет собой некую промежуточную зону встречного дрейфа генов между Европой и Азией.

Таким образом, в зонах генопенетрации монголоиды → европеоиды можно ожидать увеличение индекса аллоиммунизации за счет антигена D. Данные А. Е. Скудицкого [23] по Свердловской области это подтверждают: частота носителей антител в г. Первоуральске и прилегающих к нему районах составляет 0,5 %, что в 2,5 раза выше по сравнению с европейской частью РФ.

В зонах генопенетрации европеоиды → негроиды (Африка), европеоиды → монголоиды (Китай, Япония) можно ожидать увеличение индекса аллоиммунизации за счет антигена Kell. В США, где зона генопенетрации негроиды → европеоиды чрезвычайно широка и представляет почти всю страну, индекс аллоиммунизации имеет свою специфику. Антиген Саттер системы Келл проявил себя именно здесь.

Геногеографические стыки, зоны генопенетрации, служат источником необычных антител, увеличивая в целом индекс аллоиммунизации населения данного региона. В гомогенных популяциях (островитяне Полинезии, аборигены Австралии, изоляты) частота аллоиммунизации, если следовать логике нашего рассуждения, должна быть ниже.

Хронобиологическая характеристика

В соответствии с концепцией биологических ритмов все процессы, происходящие в организме, подвержены колебаниям. Известны суточные (циркадные), сезонные, годовые (цирканнуальные) ритмы. Один и тот же параметр: уровень гемоглобина, количество лейкоцитов или какой-либо показатель их функциональной активности неодинаков в разное время не только года, но и суток. Для каждого человека (или группы людей) биологические ритмы могут быть индивидуальными или общими.

Определенным ритмам, очевидно, подвержен процесс антителообразования у каждого человека, а также в популяции в целом, включая колебание частоты респондеров и нереспондеров в определенном временном интервале. Можно

предположить существование планетарного ритма с периодическими хронобиологическими всплесками, пиками аллоиммунизации.

В период позднего палеолита, когда три основные расы начали формироваться, отдельные популяции в силу замкнутости, закрытости, относительной оседлости, территориальной разобщенности имели, по-видимому, более строго очерченные геногеографические границы. Зон генопенетрации не существовало или они были узкими, соответствовали приграничным районам обитания первобытных общин. Можно предположить, что индекс аллоиммунизации в тот период и при тех условиях был низким или равнялся 0.

В современном мире геногеографические границы все более размываются миграционным процессом. Зоны генопенетрации неуклонно расширяются: перемешивание негроидов и европеоидов в Америке (США) и Англии, европеоидов и негроидов в Африке, монголоидов и европеоидов в Европе, европеоидов и монголоидов в Азии.

Если перемешиванию рас ничто не будет препятствовать, то это приведет к сглаживанию частоты аллоиммунизации в различных регионах Земного шара. Этот процесс может занять не одно тысячелетие, если он будет развиваться именно в этом, а не в противоположном направлении: не в сближении (перемешивании), а в разобщении рас.

Тем не менее тенденция к уравниванию частоты аллоиммунизации в отдельных регионах, сглаживание индекса аллоиммунизации, приближение его к среднестатистическому, является, на наш взгляд, четвертым, элементом, характеризующим аллоиммунизацию как глобальный популяционный хронобиологический процесс.

Итак, индекс аллоиммунизации населения характеризуется неравномерностью в разных регионах, постоянством для данного региона, аномалиями в зонах генопенетрации, тенденцией к сглаживанию до среднеарифметического.

Показатели аллоиммунизации населения отдельных территорий Российской Федерации по состоянию на 1997–2000 гг., представленные в настоящей работе, интересно сравнить с таковыми через 50, 100 лет и т. д.

Происхождение антиэритроцитарных антител

Антиэритроцитарные антитела, выявляемые у людей, имеют разную природу. Причинами их появления могут служить:

- беременность;
- геотрансфузия;
- контакт с группоспецифическими субстанциями растительного, животного и бактериального происхождения;
- мутации генов, контролирующих репертуар иммуноглобулинов;
- аллоиммунизация спермантитенами (HLA) ;
- трансплацентарный перенос антителопродуцирующих клеток от матери к плоду;

- аллоиммунизация половым путем (проникновение аллоантигенов через слизистую оболочку половых органов при половом контакте) ;
- аллоиммунизация новорожденного (проникновение крови матери, в том числе гемопоэтических (эритропоэтических) клеток, в кровотоки плода в процессе родов).

Наиболее частая причина их возникновения – аллоиммунизация антигенами эритроцитов в процессе родов (редко в течение беременности) или при переливании компонентов крови. Антитела, не связанные с беременностью или переливанием крови, относят к «naturally occurance» – естественно встречающимся (Issitt, Anstee [38], Daniels [34]) или спонтанным (С.И. Донсков и соавт. [5, 7]), однако это определение не вносит ясности в понимание механизма их происхождения.

Антитела аллоиммунного происхождения относят к трансфузионно опасным. Антитела спонтанного происхождения, в том числе ферментзависимые, считают трансфузионно неопасными ввиду их относительно низкой активности, хотя в связи с малым числом наблюдений это окончательно не доказано. По общему мнению, присутствие у реципиента антител против антигенов переливаемой крови так или иначе неблагоприятно сказывается на сроках приживания и возможности полноценного функционирования перелитых эритроцитов.

Далее рассмотрены менее известные причины возникновения антиэритроцитарных антител, а также обсуждается возможность существования неизвестных ранее механизмов образования этих антител у их носителей.

Контакт с группоспецифическими субстанциями окружающей среды

Многочисленные объекты растительного и животного мира содержат полисахариды, гликолипиды и гликопротеины, подобные групповым антигенам эритроцитов человека. Будучи сильными иммуногенами, эти вещества проникают в организм с продуктами питания, вследствие паразитарных инвазий, инфекций, а также в процессе нормального взаимодействия макроорганизма с микрофлорой кожи, дыхательных путей, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта. Уместно отметить, что лечение антибиотиками снижает титр изогемагглютининов, антибактериальных и антивирусных антител в сыворотке крови. После отмены антибиотиков титр этих антител восстанавливается.

Наиболее распространены в природе группоспецифические вещества АВО, в меньшей степени – Lewis, MNS, Kell. В связи с этим случаи выявления полных или неполных спонтанных антител анти-А, анти-В, анти- Le^a , анти- Le^b , анти- Le^y , анти-М, анти-Н, анти- S и анти-К не вызывают удивления. Они не являются по своему происхождению аллоиммунными в прямом смысле, так как образовались в ответ не на аллоантигены, а на гетероантигены подобной (схожей) специфичности. Некоторые антитела (анти- Le^b

и анти- Le^y) при определенных условиях вырабатываются у лиц $A_{\beta}(II)$ и $AB_0(IV)$ в качестве своеобразной компенсации отсутствующих изогемагглютининов (С.И. Донсков, Т.М. Пискунова [12]).

Присутствие у людей спонтанных антител анти-D, анти-E и анти- C^w (в том числе энзимзависимых) остается загадкой, поскольку соответствующие антигены, кроме как в эритроцитах человека и некоторых высших обезьян, у других представителей фауны и флоры нашей планеты не обнаружены. В связи с этим закономерно предположить, что эти антитела могут синтезироваться в отсутствие антигенной стимуляции.

Мутации генов, контролирующих репертуар иммуноглобулинов

Спонтанные антирезус-антитела по специфичности и серологическим свойствам подобны аллоиммунным. Они реагируют с эритроцитами других людей, но не реагируют с собственными эритроцитами. В то же время их нельзя отнести к аллоиммунным, так как причиной их появления не является аллоиммунизация.

Можно предположить, хотя для этого нет достаточного экспериментального обоснования, что синтез спонтанных антител обусловлен мутациями в генах, контролирующих репертуар специфических иммуноглобулинов. В результате таких мутаций иммуногенный стимул становится либо ненужным, либо его восприятие искажается, в результате чего вырабатываются антитела произвольной специфичности, случайно совпадающей с аллоантигенной направленностью. Иными словами, без какого-либо специфического антигенного контакта или в процессе контакта с антигеном, не относящимся к аллогенным системам, вырабатываются антитела со специфичностью анти-E, анти- C^w , анти-K или другие.

Не исключено, что подобные мутации могут провоцироваться вирусами или какими-либо другими воздействиями на генетический аппарат человека.

Трансплацентарный перенос антителопродуцирующих клеток от матери к плоду

Ранее нами было высказано предположение о том, что в процессе родов в кровотоки плода вместе с кровью матери могут попадать иммунокомпетентные материнские клетки, продуцирующие антитела самой разнообразной специфичности: антибактериальные, антивирусные, а также аллогенные антиэритроцитарные (С.И. Донсков и соавт. [13, 14]). При условии совместимости по HLA-системе эти клетки заселяют костный мозг новорожденного и продуцируют соответствующие антитела. Подобный механизм возникновения спонтанных антител, в том числе с аллогенной направленностью, по-видимому, является общепатологическим феноменом. Он широко распространен у млекопитающих, в том числе у человека, и имеет как позитивный (лежит в основе антибактериальной, антивирусной и, возможно, противоопухолевой защиты организма), так и

негативный характер – пополняет контингент лиц с повышенным риском пост-трансфузионных осложнений и других нежелательных последствий, обусловленных антиэритроцитарными антителами.

Приводим два наблюдения, послужившие основанием для высказанного выше предположения.

1. У донора II-вой, A(II)ccD_{ee}, в анамнезе 3 беременности, первая окончилась выкидышем, вторая и третья – нормальными срочными родами, муж A(II)ccddE_e, обнаружены полные и неполные анти-E-антитела. Такие же анти-E-антитела выявлены у двух ее сыновей: 20 лет O(I)ccD_{ee} и 19 лет A(II)ccD_{ee}. У обоих в анамнезе трансфузий эритроцитов не было (И.С. Липатова, В.И. Червяков [19]).

2. Мужчине A(II)Rh+ с целью лечения острого миелобластного лейкоза пересадили костный мозг сестры A(II)Ccdd_{ee}, имевшей беременности от резус-положительного мужа. Через 4 недели после трансплантации у реципиента появились полные и неполные анти-D-антитела с титром 1 : 128, положительная прямая, а затем непрямая проба Кумбса, билирубинемия, потемнение мочи. Через 6 недель фенотип реципиента из A(II)Rh+ преобразовался в A(II)Rh-. Спустя 3,5 года после трансплантации костного мозга титр анти-D-антител снизился до 1 : 4 (С.И. Донсков и др. [14]).

Очевидно, что появление анти-E-антител у двух сыновей в первом случае явилось следствием трансплацентарного проникновения антителопродуцирующих клеток матери. Во втором случае анти-D-антитела появились благодаря антителопродуцирующим клеткам или клеткам памяти, попавшим в кровоток реципиента с трансплантированным ему костным мозгом аллоиммунизированной сестры.

Аллоиммунизация в постнатальном периоде

Персистенция материнских эритроцитов в кровотоке новорожденного протекает соответственно закономерностям, наблюдаемым при трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток. Попадающие в кровоток ребенка в процессе родов гемопоэтические клетки матери (интранатальная миниалломиелотрансплантация) могут создавать в его костном мозге временный очаг кроветворения. Выброс в кровоток ребенка иногруппных эритроцитов, продуцируемых переживающим материнским клоном, инициирует антителообразование у ребенка. Появившиеся антитела приводят к подавлению указанного клона. Полагаем, что это еще один материальный механизм возникновения антиэритроцитарных антител, ранее считавшихся спонтанными. В действительности эти антитела имеют хотя и необычное, но аллоиммунное происхождение.

Приводим случай обнаружения анти-C^w-антител, который позволяет предположить именно такой механизм их происхождения (С.И. Донсков, И.С. Липатова [11]).

У роженицы Б-ной, 1977 г. рождения, в 2004 г. при плановом скрининге обнаружены анти-C^w-антитела. В акушерском анамнезе Б-ной 5 беременностей от одного мужа: 1-я – в 1997 г., закончилась рождением ребенка с геморрагическим синдромом, на третьи сутки ребенок умер; 2-я – в 1998 г., закончилась на раннем сроке выкидышем; 3-я – в 1999 г., закончилась медицинским абортom. 4-я – в 2000 г.,

закончилась рождением здорового ребенка, 5-я – в 2004 г., закончилась медицинским абортom. Гемотрансфузий не было.

Выявление антител в сыворотках и фенотипирование эритроцитов проводили четырьмя методами: реакцией конгломинации в пробирках с 33 % полиглокином и 10 % желатином, реакцией агглютинации на плоскости и в микроколонках с гелем. Идентификацию антител проводили желатиновым, гелевым и ферментным методами с использованием 11-клеточной панели стандартных эритроцитов.

Исследовали эритроциты (рис. 2.1) и сыворотку (см. табл. 2.1) крови членов семьи Б-ной: мужа, дочери, матери и брата.

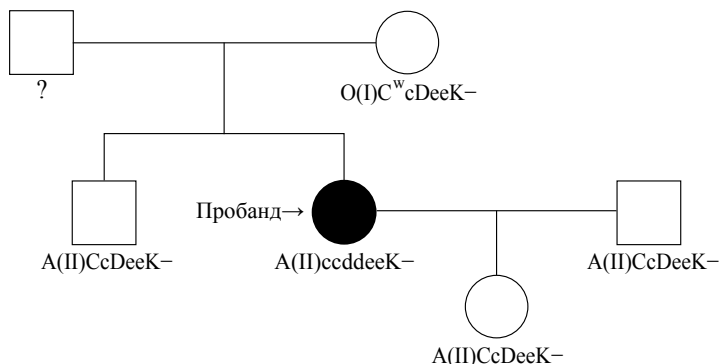


Рис. 2.1. Групповая принадлежность членов семьи Б-ной.

Сыворотка Б-ной реагировала в ферментном методе в разведении 1 : 16 – 1 : 32 с 3 образцами C^w-положительных эритроцитов, в том числе матери (табл. 2.2). С собственными эритроцитами, эритроцитами мужа, брата и дочери, а также другими эритроцитами, не содержащими антигена C^w, сыворотка не реагировала, что еще раз подтверждало отсутствие антигена C^w в эритроцитах близких родственников.

Таблица 2.2

Протокол титрования сыворотки Б-ной с эритроцитами, обработанными протеазой С

Фенотип энзимированных эритроцитов	Агглютинация эритроцитов							
	с сывороткой пробанда в разведении						с сывороткой АВ(IV) в разведении 1 : 2	с 0,9% NaCl
	2	4	8	16	32	64		
ccddee (Б-ной)	–	–	–	–	–	–	–	–
C ^w cDee (матери)	+++	+++	++	++	+	–	–	–
C ^w ddee (донора)	+++	+++	++	+	–	–	–	–
C ^w CDee (донора)	+++	+++	++	++	+	–	–	–
CcDee (мужа)	–	–	–	–	–	–	–	–
CcDee (дочери)	–	–	–	–	–	–	–	–
CcDee (брата)	–	–	–	–	–	–	–	–
CCDee	–	–	–	–	–	–	–	–
ccddee	–	–	–	–	–	–	–	–

Примечание. +++ агглютинация лепестковидная, ++ крупнозернистая, + мелкозернистая, – агглютинация отсутствует.

Адсорбция сыворотки эритроцитами, содержащими антиген C^W , приводила к полному истощению анти- C^W -антител. Адсорбция сыворотки эритроцитами, не содержащими антигена C^W , практически не сказывалась на активности анти- C^W -антител, присутствующих в сыворотке.

При исследовании сыворотки Б-ной в мае 2007 г., через 2,5 года с момента обнаружения, анти- C^W -антитела желатиновым методом не выявлены, гелевым методом выявлены (реакция ++), титр их с энзимированными эритроцитами снизился и соответствовал разведению 1 : 8.

Проведенные исследования подтвердили, что антиген C^W присутствовал только у матери пробанда. Эритроциты мужа, дочери и брата не содержали антигена C^W . Антитела анти- C^W имелись только у Б-ной. У ее матери, мужа, брата и дочери анти- C^W -антител не обнаружено. Антитела и присутствующие антигены были выявлены всеми 4 использованными методами.

Результаты исследования позволяют заключить, что анти- C^W -антитела, обнаруженные у Б-ной, появились вследствие аллоиммунизации антигеном C^W , присутствующим в эритроцитах матери. Однако эта аллоиммунизация имеет необычный характер и, по-видимому, представляет собой редкий тип аллоиммунизации. Ранее такие антитела относили к естественно встречающимся, поскольку не видели причины их возникновения (Chown, Lewis [33], Kornstad и соавт. [39]).

Считаем уместным более подробно обсудить высказанное положение.

В соответствии с существующими представлениями аллоиммунизация плода эритроцитами матери невозможна, поскольку плод гаплоидентичен и, кроме того, толерантен по отношению к антигенам матери. По данным П.Н. Косякова [18], Р.А. Авдеевой [1] и других авторов, плод начинает контактировать с резус-антигенами матери в раннем эмбриональном периоде, когда его иммунная система находится в стадии формирования. В этот период иммунная система плода воспринимает антигены матери как свои и сохраняет это в памяти. Таков механизм иммунологической толерантности плода, открытый в начале 50-х годов прошлого века Гашеком, Медоваром, Биллингхэмом и Брентом.

Мы полагаем, что в рассматриваемом случае имела место иммунизация пробанда антигеном материнской специфичности в позднем постнатальном периоде. Попавшие в процессе родов в кровотоки пробанда гемопозитические клетки матери могли создать в его костном мозге очаг кроветворения, продуцирующий эритроциты C^W+ . Последние, очевидно, и послужили причиной аллоиммунизации Б-ной, когда она была еще ребенком.

В рассматриваемом случае иммунологическая толерантность пробанда, возникшая в период эмбрионального развития, могла быть преодолена в более позднем постнатальном или близком к пубертатному периоде в результате выброса в кровотоки большого количества эритроцитов C^W+ , продуцируемых пережившим клоном гемопозитических клеток матери. Анти- C^W -антитела, выработавшиеся у пробанда в ответ на сильный антигенный стимул, способствовали элиминации указанного клона, продуцирующего эритроциты C^W+ .

Изложенное выше положение, а именно аллоиммунизация не за счет перелитых эритроцитов, а за счет эритроцитов, продуцируемых *de novo* материнскими гемопоэтическими клетками, проникшими в организм плода вследствие фетоплацентарного кровотока, находит подтверждение в многочисленных случаях трансплантации костного мозга. В результате репопуляции пересаженной костномозговой ткани, продуцирующей эритроциты донорского фенотипа, происходит аллоиммунизация реципиента. Л.П. Порешина [22] описала случаи когда появившиеся антиэритроцитарные антитела полностью подавляли клоны гемопоэтических клеток, послуживших причиной образования этих антител.

Полагаем, что нами установлен еще один материальный механизм возникновения антиэритроцитарных антител, ранее считавшихся спонтанными, или естественными. В действительности эти антитела имеют хотя и необычное, но аллоиммунное происхождение. Следует упомянуть, что антигены резус, в том числе C^W , кроме эритроцитов человека, в окружающей природе не встречаются, поэтому иммунизация C^W -антигеном не аллогенного происхождения в рассматриваемом случае практически исключена.

Аллоиммунизация половым путем

Такой механизм возникновения антиэритроцитарных антител ранее не обсуждался.

На наш взгляд, проникновение эритроцитов возможно через слизистую оболочку препуциальной области и уретры при половом контакте во время *menstruation*. Вероятность аллоиммунизации мужчин кровью женщин в упомянутом случае существенно выше, чем вероятность аллоиммунизации женщин кровью мужчин. По-видимому, именно этим обусловлен ранее не имевший объяснения факт, что среди носителей анти-D-антител 19 % мужчин, у большинство из которых не было гемотрансфузий. Аллоиммунизация спермантитенами в большей мере характерна для образования HLA-антител, встречающихся у замужних женщин, не имевших беременностей и гемотрансфузий. Известно, что указанные гаметные клетки содержат HLA-антигены, но не содержат антигенов резус и других антигенов, присущих эритроцитам.

Высказанное предположение, несомненно, нуждается в статистической и экспериментальной проверке, однако, на наш взгляд, его уже сегодня целесообразно использовать в аргументации гигиены половых отношений.

Большинство антител проявляет себя в трансфузиологической и акушерской практике (табл. 2.3).

Тяжесть ПТО и ГБН имеет определенную связь со специфичностью, формой антител и их комплементсвязывающей способностью. Наиболее трансфузионно опасны естественные комплементсвязывающие изогемагглютинины IgM системы ABO, которые в случае переливания иногруппной несовместимой крови вызывают немедленную тяжелую гемолитическую реакцию. Однако в акушерской практике эти антитела значения не имеют, так как не проникают через

плацентарный барьер, а если проникают, то нейтрализуются группоспецифическими субстанциями, содержащимися в жидкостях и тканях плодового происхождения (амниотическая жидкость, хорион, плацента).

Таблица 2.3

Общая характеристика аллоиммунных антиэритроцитарных антител

Антитела	IgM	IgG	Способность вызывать ПТО	Способность вызывать ГБН
ABO	Большинство	Некоторые	Немедленные, от умеренных до тяжелых	Редко
Rh	Некоторые	Большинство	Немедленные, замедленные, от легких до тяжелых	Часто, от легких до тяжелых
Kell	Некоторые	Большинство	Немедленные, замедленные, от легких до тяжелых	Иногда, от легких до тяжелых
Kidd	Некоторые	Большинство	Немедленные, замедленные, от легких до тяжелых	Редко, легкие
Duffy	Редко	Большинство	Немедленные, замедленные, от легких до тяжелых	Редко, легкие
M	Некоторые	Большинство	Замедленные (редко)	Редко, легкие
N	Большинство	Некоторые	Нет	Нет
S	Некоторые	Большинство	Замедленные, легкие	Редко, от легких до тяжелых
s	Редко	Большинство	Замедленные, легкие	Редко, от легких до тяжелых
U	Редко	Большинство	Немедленные, замедленные, от легких до тяжелых	Редко, от легких до тяжелых
P1	Большинство	Редко	Нет	Нет
Lutheran	Некоторые	Большинство	Замедленные	Редко, легкие
Le ^a	Большинство	Некоторые	Немедленные (редко)	Нет
Le ^b	Большинство	Редко	Нет	Нет
Diego	Некоторые	Большинство	Замедленные, от легких до тяжелых	Редко, от легких до тяжелых
Colton	Редко	Большинство	Замедленные, легкие	Редко, от легких до тяжелых
Dombrock	Редко	Большинство	Немедленные, замедленные, от легких до тяжелых	Редко, легкие
LW	Редко	Большинство	Замедленные, легкие	Редко, легкие
Yt ^a	Редко	Большинство	Замедленные (редко), легкие	Нет
I	Большинство	Редко	Нет	Нет
Ch/Rg	Редко	Большинство	Анафилактические реакции	Нет
JMN	Редко	Большинство	Замедленные (редко)	Нет
Knops	Редко	Большинство	Нет	Нет
Xg ^a	Редко	Большинство	Нет	Нет

Иммунные изогемагглютинины IgG вызывают ПТО и ГБН. Их считают более агрессивными, чем естественные, поскольку они проникают через плацентарный барьер и быстрее связываются с соответствующими антигенами. Вместе с тем реакции, вызываемые ими, замедленные.

Некоторые антитела, хорошо агглютинирующие эритроциты *in vitro*, не имеют клинического значения, к ним относятся групповые экстраагглютинины, холодовые агглютинины, а также антитела систем Lewis, Cartright, Knops, Xg и P1.

Список литературы

1. *Авдеева Р.А.* К вопросу о толерантности матери к резус-фактору // Пробл. гематол. – 1961. – № 11. – С. 24.
2. *Башлай А.Г.* Изготовление сывороток для идентификации изоантигенов эритроцитов крови человека и методы их использования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1978. – 19 с.
3. *Башлай А.Г., Донсков С.И., Мусатова В.С., Пискунова Т.М.* и др. Частота аллоиммунизации к трансфузионно опасным антигенам эритроцитов // Трансфузиология и служба крови: тез. конф. 17–19 ноября 1998. – Москва, 1998. – С. 61.
4. *Генофонд* и геногеография народонаселения / под ред. Ю.Г. Рычкова: Т. 1. Генофонд населения России и сопредельных стран. – СПб.: Наука, 2000. – 611 с.
5. *Донсков С.И.* Значение минорных антигенов Келл и h^r (c) при переливании эритроцитарной массы // Трансфузиология: научный реферативный журнал: приложение к журналу «Вестник службы крови России». – 1996. – № 2. – С. 8–9.
6. *Донсков С.И.* Как обеспечить безопасность переливания эритроцитов // Вестник службы крови России. – 2006. – № 1. – С. 3–6.
7. *Донсков С.И.* Предупреждение посттрансфузионных осложнений, обусловленных фактором Келл и h^r (c) // Информ. бюлл. «Новое в трансфузиологии». – 1996. – Вып. 13. – С. 65–67.
8. *Донсков С.И.* Приостановить выдачу Келл-положительной крови в больницы – лучший способ предупреждения посттрансфузионных осложнений по фактору Келл // Информ. Бюлл. «Новое в трансфузиологии». – 1993. – Вып. 2. – С. 21–23.
9. *Донсков С.И., Башлай А.Г., Мусатова В.С.* и др. Показатели аллоиммунизации к антигенам эритроцитов у жителей г. Москвы за 1999 г. // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: тез. научно-практич. конф. 6–8 июня 2000 г. – СПб., 2000. – С. 242.
10. *Донсков С.И., Башлай А.Г., Червяков В.И.* и др. Сенсибилизация населения к трансфузионно опасным антигенам эритроцитов // Трансфузиология и служба крови: тез. конф. 17–19 ноября 1998 г. – М., 1998. – С. 69.
11. *Донсков С.И., Липатова И.С.* Необычный случай образования анти-C^W-антител (о природе феномена спонтанных противозэритроцитарных антител) // Вестник службы крови России. – 2007. – № 3. – С. 18–19.
12. *Донсков С.И., Пискунова Т.М.* Два случая Lewis антител у молодых мужчин // Проблемы гематологии. – 2004. – № 2. – С. 41.
13. *Донсков С.И., Пискунова Т.М., Липатова И.С., Червяков В.И.* Случай спонтанного антителообразования к антигенам системы Резус (возможный механизм феномена) // Вестник службы крови России. – 1998. – № 4. – С. 27–29.
14. *Донсков С.И., Порешина Л.П., Липатова И.С., Червяков В.И., Зотиков Е.А.* Выявление противозэритроцитарных антител у лиц, не имевших антигенной стимуляции // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: тез. научно-практич. конф. 6–8 июня 2000 г. – СПб., 2000. – С. 242–243.
15. *Донсков С.И., Башлай А.Г., Червяков В.И., Липатова И.С., Маргулис Н.Б., Бирюкова А.Г., Данилова Е.М., Мельникова Т.В.* Сенсибилизация населения к трансфузионно опасным антигенам эритроцитов // Трансфузиология и служба крови: тезисы конф. 17–19 ноября 1998 г. – М., 1978. – С. 69.
16. *Донсков С.И., Червяков В.И., Пискунова Т.М.* Пути обеспечения иммунологической безопасности переливания эритроцитов // Информ. бюлл. «Новое в трансфузиологии». – 1998. – выпуск 21. – С. 35–39.

17. *Костина Л.С.*, 1998 (личное сообщение)
18. *Косяков П.Н.* Изоантигены и изоантитела человека в норме и патологии. – М.: Медицина, 1974. – 360 с.
19. *Липатова И.С., Червяков В.И.* Редкий случай аллосенсибилизации к антигену E (rh⁰) системы Rhesus // Пробл. гематол. – 1998. – № 2. – С. 34.
20. *Мороков В.А.* Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных минорными антигенами эритроцитов (научное и методическое обоснование): автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1992.
21. *Нерсисян В.М.* Изучение иммуносерологических взаимоотношений крови матери и новорожденного по антигенам резус-фактора и АВ0: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ереван, 1966.
22. *Порешина Л.П.* Эритроцитарный химеризм при близкородственной аллогенной трансплантации костного мозга (особенности проявления, классификация): автореф. дис. ... докт. биол. наук. – М., 2005. – 36 с.
23. *Скудицкий А.Е.* Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных групповыми антигенами эритроцитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 25 с.
24. *Траулько Ф. А.* Об изменении титра сывороток антирезус при разведении их сыворотками группы АВ(IV), и другими коллоидными средами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1967. – 23 с.
25. *Умнова М.А.* Изоиммунные свойства крови человека и их значение в клинической практике: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1967. – 52 с.
26. *Успенская О.В.* Материалы по увеличению ресурсов сыворотки антирезус, разработка методов определения резус-фактора и резус-антител и применению их в клинике: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1966. – 20 с.
27. *Червяков В.И.* Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных антигенами Kell и hr^c: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 29 с.
28. *Чимиддуламын Шарав.* Групповые свойства крови у монголов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 1970. – 16 с.
29. *Ameen R., Al-Eyaadi O., Al-Shemmari S.* et al. Frequency of red blood cell alloantibody in Kuwaiti population // Med. Princ. Pract. – 2005. – V. 14 (4). – P. 230–234.
30. *Au W.Y., Liu C.L., Lo C.M.* et al. Red blood cell alloantibodies and liver transplantation in Chinese patients // Transplantation. – 2003 – V. 75 (11). – P. 1904–1906.
31. *Bilwani F., Kakepoto G.N., Adil S.N.* et al. Frequency of irregular red cell alloantibodies in patients with thalassemia major: a bicenter study // J. Pak. Med. Assoc. – 2005. – V. 55 (12). – P. 563–565.
32. *Blagoevska M., Kolevski P., Kostovska S.* Optimal blood grouping and antibody screening for safe transfusion // Prilozi. – 2009. – V. 30 (1). – P. 119–128.
33. *Chown B., Lewis M.* The occurrence of an Rh haemagglutinin of specificity anti-CW in the absence of known stimulation: suggestions as to cause // Vox Sang. – 1954. – V. 4. – P. 41.
34. *Daniels G.L.* Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
35. *Доссе Ж.* (Dausset J) Иммуногематология / пер. с фр. Ю.И. Лорие / под ред. П.Н. Косякова. – М: Медгиз, 1959. – 638 с.
36. *Giblett E., Chase J.* Js^a, a new red cell antigen found in Negroes; evidence for an eleventh blood group system // Brit. J. Haemat. – 1959. – V. 5. – P. 319.
37. *Hardy J., Napier J.A.* Red cell antibodies detected in antenatal tests on rhesus positive women in South and Mid Wales, 1948-1978 // Brit. J. Obstet. Gynaec. – 1981. – V. 88 (2). – P. 91–100.
38. *Issitt P.D., Anstee D.J.* Applied Blood Group Serology. – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
39. *Kornstad L., Ryttinger L., Hogman C.* Two sera containing probably naturally occurring anti-C^w, one of them also containing a naturally occurring anti-Wr^a // Vox Sang. – 1960 – V. 5. – P. 330.
40. *Layrisse M., Arends T.S.* Nuevo grupo sangvineo encontrado en descendientes de Indios // Acta Med. Venezol. – 1955. – V. 3. – N 4. – P. 132–138.

41. *Lee C.K., Ma E.S., Tang M.* et al. Prevalence and specificity of clinically significant red cell alloantibodies in Chinese women during pregnancy—a review of cases from 1997 to 2001 // *Transfus. Med.* – 2003. – V. 13 (4). – P. 227–231.
42. *Mourant A.E., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K.* The Distribution of the Human Blood Groups and Other Polymorphisms. –2-nd ed. – London, Oxford: University Press, 1976.
43. *Murao M., Viana M.B.* Risk factors for alloimmunization by patients with sickle cell disease // *Braz J Med. Biol. Res.* – 2005. – V. 38 (5). – P. 675–682.
44. *Natukunda B., Schonewille H., Ndugwa C., Brand A.* Red blood cell alloimmunization in sickle cell disease patients in Uganda // *Transfusion.* – 2010. – V. 50 (1). – P. 20–25.
45. *Orlina A.R., Unger P.J., Koshy M.* Post-transfusion alloimmunization in patients with sickle cell disease // *Am. J. Hematol.* – 1978. – V. 5 (2). – P. 101–106.
46. *Pepperell R.J., Barrie J.U., Fliegner J.R.* Significance of red-cell irregular antibodies in the obstetric patient // *Med. J. Aust.* – 1977. – V. 2 (14). – P. 453–456.
47. *Race R.R., Sanger R.* Blood Groups in Man. – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
48. *Rakić S., Belić B., Erceg S.* et al. Complications in the use of blood transfusions – alloimmunization in polytransfused patients // *Med. Pregl.* – 1999. – V. 52 (9–10). – P. 375–378.
49. *Simmons R.T., Albery J.A., Morgan J.A., Smith A.J.* Diego blood group: anti-Di^a and the Di(a+) group antigen found in Caucasians // *Med. J. Aust.* – 1968. – V. 1. – P. 406–407.
50. *Sirchia G., Zanella A., Parravicini A.* et al. Red cell alloantibodies in thalassemia major. Results of an Italian cooperative study // *Transfusion.* – 1985. – V. 25 (2). – P. 110–112.
51. *Solola A., Sibai B., Mason J.M.* Irregular antibodies: an assessment of routine prenatal screening // *Obstet. Gynecol.* – 1983. – V. 61 (1). – P. 25–30.
52. *Tormey C.A., Fisk J., Stack G.* Red blood cell alloantibody frequency, specificity, and properties in a population of male military veterans // *Transfusion.* – 2008. – V. 48 (10). – P. 2069–2076.
53. *Walker R.H., Argall C.I., Steane E.A.* et al. Js^b of the Sutter blood group system // *Transfusion, Philad.* – 1963. – V. 3. – P. 94–99.
54. *Wang L.Y., Liang D.C., Liu H.C.* et al. Alloimmunization among patients with transfusion-dependent thalassemia in Taiwan // *Transfus. Med.* – 2006. – V. 16 (3). – P. 200–203.

Глава 3.

Системы ABO и Hh

В 1900 г. венский врач Карл Ландштейнер опубликовал статью [118], в которой показал, что сыворотки крови здоровых лиц способны агглютинировать не только эритроциты крови животных, но и эритроциты людей. Через год вышла вторая статья Ландштейнера [135], где он сообщил, что при смешивании эритроцитов и сывороток от различных людей можно выделить 3 группы крови, обозначенные им как А, В и С.

Исследования были проведены с образцами эритроцитов и сывороток крови 6 сотрудников лаборатории Ландштейнера, включая его самого (табл. 3.1). По результатам экспериментов, представленных в таблице, можно сделать заключение, что 2 человека из обследованных, в том числе Ландштейнер, имели группу крови O(I), 2 – A(II) и 2 – B(III).

Таблица 3.1

**Реакция сывороток крови и эритроцитов, полученных от разных людей
(из статьи К. Ландштейнера [135])**

Serum	RBC	Dr.St.	Dr.Ples.	Dr.Sturl.	Dr.Erdh.	Mr.Zar.	Mr.Land.
Dr.St.		–	+	+	+	+	–
Dr.Ples.		–	–	+	+	–	–
Dr.Sturl.		–	+	–	–	+	–
Dr.Erdh.		–	+	–	–	+	–
Mr.Zar.		–	–	+	+	–	–
Mr.Land.		–	+	+	+	+	–

Позднее была открыта группа АВ, сыворотки крови таких лиц не содержали изогемагглютининов, в то время как их эритроциты несли антигены А и В одновременно (Decastello, Sturli [90]).

Dungern и Hirszfild [94], проведя посемейные исследования, установили передачу указанных признаков по наследству. В 1924 г. Bernstein [76] предложил генетическую модель, объясняющую передачу аллелей *ABO* по наследству и их фенотипические проявления.

Система ABO представлена двумя антигенами: А и В. В качестве самостоятельных специфичностей в ней также выделяют антигены A_1 и A₂B. Отсутствие на эритроцитах указанных антигенов обозначают цифрой 0 или буквой O. Антитела анти-А и анти-В, обозначаемые греческими буквами α и β , имеют естественное происхождение.

Различают 4 группы крови, образуемые сочетаниями антигенов А, В и изогемагглютининов α и β . На эритроцитах лиц первой группы, О(І), антигены А и В отсутствуют, в плазме крови присутствуют антитела α и β . У людей со второй группой крови, А(ІІ), на эритроцитах имеется антиген А, в плазме присутствуют антитела β . Индивиды с третьей группой, В(ІІІ), имеют на эритроцитах антиген В, в плазме присутствуют антитела α . У лиц с четвертой группой, АВ(ІV), эритроциты несут антигены А и В, изогемагглютинины α и β в сыворотке крови отсутствуют (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Фенотипы АВО, определяемые при рутинном типировании

Сыворотка крови	Реакция сывороток с эритроцитами			Эритроциты	Реакция эритроцитов с изогемагглютинаминами			Фенотип	Генотип
	О	А	В		$\alpha\beta$	β	α		
О $\alpha\beta$	–	+	+	О	–	–	–	О	ОО
А β	–	–	+	А	+	–	+	А	АО или АА
В α	–	+	–	В	+	+	–	В	ВО или ВВ
АВ $\alpha\beta$	–	–	–	АВ	+	+	+	АВ	АВ

Примечание. + агглютинация эритроцитов, – агглютинация отсутствует.

Агглютинационные свойства эритроцитов А(ІІ) варьируют в широких пределах, в связи с чем антиген А подразделяют на A_1 – сильный, высокоavidный (частота 80 %) и A_2 – слабый, низкоavidный (частота 20 %) (Е.И. Дрямина [26], П.Н. Косяков [35], П. Проданов [55], Economidou и соавт. [95], Landsteiner и соавт. [133, 134]). Таким образом, фенотипы А и АВ по интенсивности реакций с антителами анти-А подразделяются на A_1 и A_2 , а также A_1B и A_2B соответственно. Антигены А и В тесно связаны с антигеном Н, который идентифицируется специфическими антителами. Он представляет самостоятельную групповую систему, поскольку генные локусы *ABO* и *H* независимы один от другого (Daniels [87], Issitt, Anstee [122]). Антитела анти-А и анти-В (изогемагглютинины α и β) имеют естественное происхождение и относятся к классу IgM. Они вызывают агглютинацию эритроцитов в солевой и коллоидной среде, более активны при температуре 4–20 °С, однако проявляют свое действие и при 37 °С (В.А. Аграненко, Н.Н. Скачилова [3], Н.И. Васильев и др. [7], П.Н. Косяков [35], Daniels [87], Issitt и Anstee [122]). В сыворотках крови многих людей, помимо IgM, присутствуют антитела IgG той же специфичности. Эти антитела лучше проявляют агглютинирующую активность в коллоидной среде и более активны при 37 °С (Issitt и Anstee [122], Mollison и соавт. [159]). Помимо реакции агглютинации, антитела IgG могут быть выявлены в непрямом антиглобулиновом методе (М.А. Умнова [12], Issitt и Anstee [122]).

Наряду с анти-А- и анти-В-антителами в системе АВО выделяют антитела анти-А,В и анти- A_1 , отличающиеся от анти-А и анти-В и открывающие антигены, обозначаемые в соответствии с номенклатурой ISBT как АВО3 и АВО4 (Daniels [87]). Сыворотки крови лиц группы О содержат обе указанные

разновидности антител в дополнение к анти-А и анти-В (Н.М. Михайлова и др. [45, 47]). Антитела анти- A_1 содержатся одновременно с анти-А в сыворотках крови лиц группы В. Антитела анти-Н содержатся в сыворотках крови лиц, имеющих редкую группу крови O_h (тип Бомбей), но иногда встречаются в сыворотках крови лиц, имеющих группу крови А и АВ. Они относятся к холодным агглютинином, имеют низкий титр, при 37 °С не активны (Issitt и Anstee [122]).

Наследование

В 1924 г. Bernstein [76] предложил генетическую модель системы АВО. В соответствии с ней существуют 3 аллельных гена: O , A и B (в антропологии их обозначают как r , p и q соответственно). Ген A контролирует синтез антигена А, ген B – антигена В, ген O – молчащий – не кодирует синтеза какого-либо антигена, определяемого серологически. Лица группы $O(I)$ всегда гомозиготны по аллелю O (генотип O/O). Люди с группой $AB(IV)$ гетерозиготны по генам A и B (генотип A/B). Индивиды, имеющие группу А и В, могут быть гомо- (A/A и B/B) и гетерозиготными (A/O и B/O). Серологическими методами дифференцировать гомо- и гетерозиготность не удается. Тем не менее с определенной степенью вероятности можно сделать заключение о том, к какой из этих категорий относится данный индивид. Эритроциты гетерозигот содержат меньше антигенного материала, чем гомозиготы, что проявляется в меньшей агглютинабельности эритроцитов. Кроме того, эритроциты гетерозигот сильнее агглютинируются сыворотками анти-Н.

Групповую принадлежность членов семьи учитывают в судебной медицине при проведении экспертизы при спорном отцовстве или замене детей (Прокоп и Гёллер [56], А.К. Туманов и В.В. Томилин [60], А.К. Туманов [59], Yoshida [241]). В частности у родителей $AA \times AA$ не может быть детей с группой крови $B(III)$ или $O(I)$. Группа $O(I)$ исключена также, если один из родителей имеет группу крови $AB(IV)$ (табл. 3.3).

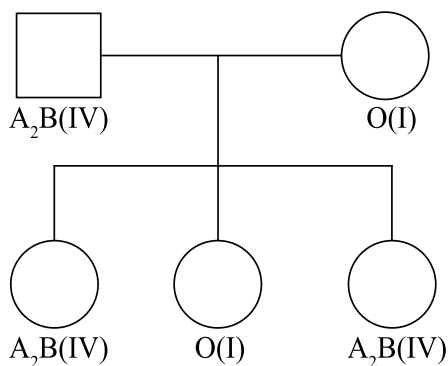
Цис-АВ

В 1964 г. Seyfried и соавт. [194] описали польскую семью, в которой родители $A_2B \times O$ имели детей A_2B и O (рис. 3.1), что противоречило правилу наследования групп крови: дети в данной семье должны были иметь группу крови А или В. Полученные данные позволили предположить, что, как редкое исключение, гены A и B могут располагаться на одной хромосоме, в позиции *цис*, и передаваться в таком виде потомству.

При обследовании 1 млн японских доноров группа АВ выявлена у 112 710, из них 14 индивидов унаследовали *цис-АВ*. Подобный тип наследования группы крови был обнаружен у израильтян, корейцев и представителей других национальностей (Bennett и соавт. [74], Cho и соавт. [84], Fukumori и соавт. [107], Hummel и соавт. [121], Misfud и соавт. [154], Pacuzska и соавт. [181], Tzeng и соавт. [212], Yoshida и соавт. [243, 244]).

Варианты наследования группы крови

Фенотип родителей	Генотип родителей	Возможный фенотип (генотип) детей
A × A	AA × AA	A (AA)
	AA × AO	A (AA или AO)
	AO × AO	A (AA или AO) или O (OO)
B × B	BB × BB	B (BB)
	BB × BO	B (BB или BO)
	BO × BO	B (BB или BO) или O (OO)
AB × AB	AB × AB	A (AA) или B (BB) или AB (AB)
O × O	OO × OO	O (OO)
A × B	AA × BB	AB (AB)
	AO × BB	AB (AB) или B (BO)
	AA × BO	AB (AB) или A (AO)
	AO × BO	AB (AB) или A (AO) или B (BO) или O (OO)
A × O	AA × OO	A (AO)
	AO × OO	A (AO) или O (OO)
A × AB	AA × AB	AB (AB) или A (AA)
	AO × AB	AB (AB) или A (AO) или B (BO)
B × O	BB × OO	B (BO)
	BO × OO	B (BO) или O (OO)
B × AB	BB × AB	B (BB) или AB (AB)
	BO × AB	AB (AB) или A (AO) или B (BB или BO)
AB × O	AB × OO	A (AO) или B (BO)

Рис. 3.1. Наследование аллеля *цис-AB*.

Серологические свойства эритроцитов *цис-AB* несколько отличаются от обычных эритроцитов AB (*транс-AB*). Антиген A на них выражен слабее, однако его экспрессия выше, чем на эритроцитах A₂B. Антиген B выражен слабо и представлен, как полагают Pacuzska и соавт. [181], парциальной формой, напоминающей вариант B₃ или B_w. В отдельных случаях экспрессия антигена B у лиц *цис-AB* нормальная (Issitt и Anstee [122]).

При адсорбции иммунных анти-В-антител эритроцитами *цис-AB* полностью удаляется фракция, реагирующая с указанными клетками. Антитела, оставшиеся в сыворотке, реагируют с эритроцитами В (Pacuzska и соавт. [181]). Иммунные кроличьи анти-В-антитела не реагируют с эритроцитами *цис-AB*. В то же время адсорбция анти-В-сывороток человека эритроцитами кролика полностью нейтрализует их активность по отношению к эритроцитам *цис-AB*. Важная деталь: антиген Н экспрессирован на эритроцитах *цис-AB* сильнее, чем на A_2 и A_2B . Сыворотки крови лиц *цис-AB* часто содержат анти-В-антитела (Daniels [87], Reid и соавт. [186]). Сыворотка крови женщины, генотип которой был AB/O , имела нормально выраженный антиген В и антител анти-В не содержала (Pacuzska и соавт. [181]). В слюне лиц *цис-AB* выявлена нормальная концентрация вещества А, повышенная концентрация вещества Н. Субстанцию В определяли в следовых количествах (Pacuzska и соавт. [181]).

В ряде случаев лица *цис-AB* были описаны как A_2B_3 . Экспрессия антигена А у них была такой же, как у лиц A_2 , в то время как антиген В был выражен очень слабо. В одной французской семье, напротив, пробанд *цис-AB* имел фенотип A_1B , хотя экспрессия антигена В была снижена (Salmon и соавт., 1984).

На присутствие аллеля *цис-AB* указывают несколько моментов. Во-первых, атипичное наследование группы крови у членов семьи. Во-вторых, антиген В экспрессирован слабее, чем у лиц АВ (имеющих генотип A/B). В-третьих, сыворотка крови таких лиц реагирует с эритроцитами В.

По-видимому, *цис-AB* является результатом кроссинговера локусов А и В, в результате чего возникает гибридный ген, контролирующий А- и В-гликозилтрансферазную активность одновременно.

Геногеография

К настоящему времени накоплен обширный материал о распределении групп крови среди представителей различных рас и этнических групп (Ю.Г. Рычков и др. [10], А.К. Туманов и В.В. Томилин [60], Mourant и соавт. [165]). Ген О имеет высокую частоту среди коренного населения Северной и Южной Америки, в некоторых регионах Африки, а также у австралийских аборигенов. Среди жителей Европы часто встречается ген А. Самая высокая частота гена В зафиксирована среди монголоидов Сибири и Дальнего Востока и жителей Индии. В северном полушарии по мере продвижения с запада на восток (из Европы в Азию) частота гена А снижается, а гена В увеличивается (Garratty и соавт. [109], Miyashita, Hasekura [155], Mourant и соавт. [165]).

Результаты исследований, проведенных в России и сопредельных странах, свидетельствуют о существенных различиях в распределении генов ABO у представителей разных рас и этнических групп (А.С. Абдина [1, 2], А.Г. Башлай [4], Н.П. Вожегова и др. [8, 9], Ю.Г. Рычков и др. [10], Г.М. Давыдова [13], Г.А. Зайцева и др. [29], Н.Н. Меркулова [41], Н.М. Михайлова, Н.И. Васильев [46], В.А. Мороков [48, 50], Е.А. Хромова [63], В.Н. Шабалин и Л.Д. Серова [64]) (табл. 3.4).

Выделяют триаду, характерную для монголоидов: преобладание фенотипов O(I) или B(III), Rh⁺ и K⁻. Можно добавить четвертую особенность – Di^{a+}. Вместе с тем неодинаковая частота групп крови не может служить дифференциальным критерием, отличающим представителей одной расы от другой. Вряд ли можно с точностью установить расовую принадлежность конкретного индивида по сочетанию групповых антигенов его эритроцитов и рассматривать групповую принадлежность крови как признак европеоидности или монголоидности. В этом отношении набор групповых антигенов менее информативен, чем строение тела и цвет кожи. Сходное распределение групповых антигенов эритроцитов было выявлено в популяциях, населяющих районы земного шара, удаленные друг от друга на многие тысячи километров. Так, частота групп крови ABO практически одинакова у французов и аборигенов Новой Гвинеи (Mourant и соавт. [165]), англичан и хакасов (А.С. Абдина [1]). Mourant и соавт. [165], впервые составивший геногеографическую карту мира, не без удивления обратил на это внимание.

Несмотря на разную частоту групп крови у представителей отдельных рас и этнических групп, четко очерченное национальное своеобразие, специфических расовых или каких-либо этнических антигенов не обнаружено. Австралийский антиген, который, как вначале полагали, свойствен австралийским аборигенам, оказался фрагментом вируса гепатита, встречающегося и у европеоидов, и у монголоидов. Попытки установить дифференциальные расовые признаки с помощью молекулярно-генетических методов также ни к чему не привели (Olsson и соавт. [174, 176–179]).

Таблица 3.4

Распределение групп крови среди населения некоторых регионов России

Национальность	Частота генов в долях единицы			Число обследованных	Источник
	O (r)	A (p)	B (q)		
Русские (Москва)	0,5788	0,2652	0,1556	31 896	Умнова М.А., 1979 [12]
Русские (Смоленск)	0,5867	0,2580	0,1550	9 997	Михайлова Н.М., Васильев Н.И., 2002 [46]
Русские (Ленинград)	0,5975	0,2497	0,1497	845	Шабалин В.Н., Серова Л.Д., 1980 [64]
Русские (Киров)	0,6170	0,2131	0,1629	528	Вожегова Н.П., 1987 [8]
Удмурты	0,5134	0,2336	0,2393	349	Вожегова Н.П., 1986 [9]
Марийцы	0,5565	0,2214	0,2243	226	Вожегова Н.П., 1987 [8]
Мордва	0,5948	0,2254	0,1711	195	Вожегова Н.П., 1987 [8]
Коми	0,6220	0,1893	0,1873	4 485	Мороков В.А., 1989 [48, 50]
Манси	0,6370	0,1680	0,1940	426	Давыдова Г.М., 1974 [13]
Хакасы	0,7000	0,2040	0,0960	429	Абдина А.С., Сахаров Р.С., 2000 [1, 2]
Ханты	0,3860	0,2254	0,3519	302	Хромова Е.А., 2003 [63]

Считают, что неравномерное распределение групп крови АВО в различных географических зонах земного шара обусловлено эпидемиями чумы, оспы и других инфекционных заболеваний (Mourant и соавт. [165], П.Н. Косяков [35], Ж. Доссе [25]).

Бактерии *Yersinia pestis*, вызывающие чуму, содержат О-подобный антиген. В связи с этим считают, что люди, имеющие группу крови О и неспособные вырабатывать антитела анти-Н и анти-О, более уязвимы по отношению к этому инфекционному агенту. Вирус оспы содержит А-подобный антиген. Соответственно лица с группами О и В, образующие анти-А-антитела, более устойчивы к этому возбудителю, чем люди с группами А и АВ. Не исключен и другой механизм, а именно: групповые антигены являются химическими мостиками, с помощью которых инфицирующий субстрат проникает в клетку.

Антигенное сходство представителей различных классов, весьма далеких друг от друга, вряд ли случайно. Оно отражает длительное эволюционное взаимодействие макро- и микроорганизмов, когда и те, и другие приспосабливаются к совместному существованию. Обретение различными видами микроорганизмов А-, В- и Н-подобных антигенов можно объяснить теорией антигенной мимикрии. Ее основное положение состоит в том, что в процессе эволюции преимущество получают те виды микроорганизмов, которые имеют наибольшее антигенное сходство с макроорганизмом, внутри которого они обитают. Антигенное сходство с хозяином помогает микробам избежать распознавания их как генетически чужеродных объектов и избежать элиминации. Антигенная мимикрия таким образом формируется в результате эволюционного отбора.

Популяционные исследования, проведенные на территориях, где имели место пандемии, подтверждают положение о восприимчивости или резистентности к инфекционным заболеваниям лиц с различными группами крови АВО. Так, ген О имеет высокую частоту в регионах, которые чума обошла стороной, но встречается существенно реже на территориях, где были эпидемии этого заболевания (Монголия, Турция, Северная Африка). На этих территориях в прошлые столетия от чумы погибло огромное число людей. Ген А встречается гораздо реже в районах, где свирепствовала оспа – Азия, Африка, Исландия. Можно полагать, что оспа явилась фактором отбора, элиминирующим носителей антигена А, не обладающих способностью выработать анти-А-антитела.

В Монголии, Китае, Индии и некоторых областях России имели место эпидемии как чумы, так и оспы. В настоящее время они проявляются в виде повышенной частоты гена В среди населения указанных регионов.

Определенную роль могли играть эпидемии других инфекционных заболеваний (дизентерия, брюшной тиф) с существенно меньшей летальностью. Энтеробактерии рода *Shigella* и *Salmonella* несут В-подобные антигенные детерминанты.

Разумеется, особенности распределения групп крови АВО на земном шаре вряд ли можно объяснить только эпидемиями. Свою лепту вносит генный дрейф. Сложившееся к настоящему времени распределение групп крови является результатом суммарного воздействия многих факторов.

Выделительство

Вещества А, В и Н присутствуют не только в мембране эритроцитов и других клеток и тканей. Их находят в растворимом виде в плазме крови, желудочном соке, слюне, семенной жидкости, молоке, амниотической жидкости и других секретах и жидкостях организма (Hostrup [119], Landsteiner, Levine [132], Morganti и соавт. [164], Oriol [180], Sturgeon и соавт. [207], Wiener, Belkin [225], Yamakami [236]). О наличии растворимых антигенов судят по способности жидкого субстрата ингибировать активность соответствующих антител.

Количество растворимых групповых субстанций в жидкостях организма варьирует в широких пределах. В зависимости от их концентрации (тестирование проводят по слюне) людей делят на выделителей и невыделителей. У невыделителей количество растворимых групповых субстанций крайне мало, однако полностью они не отсутствуют и могут быть выявлены методом адсорбции – элюции. В строгом понимании все люди являются выделителями.

Примерно 80 % людей относят к выделителям, 20 % – к невыделителям.

В жидкостях групповые антигены А, В и Н представлены водорастворимой формой, в эритроцитах и других клетках – спирторастворимой. Наличие водорастворимых групповых субстанций в жидкостях организма контролирует ген секреции *Se*, или *FUT2* (фукозилтрансфераза-2), а наличие спирторастворимых форм в мембранах клеток – гены *A*, *B* и *H*. В первое время после открытия феномена секреции групповых веществ представляло определенную трудность установить выделительство антигена Н, однако внедрение в практику иммуносерологических исследований экстракта из зерен *утесника европейского* (*Ulex europaeus*) упростило дифференцировку людей О(І) на выделителей и невыделителей.

Открытие Grubb в 1948 г. феномена выделительства имело особое значение для понимания генетики системы Lewis. Оказалось, что невыделители в отличие от выделителей являются Le^a -положительными. Таким образом, продукция антигенов АВО, Lewis и выделительство тесно связаны между собой и контролируются, хотя и разными, но тесно взаимодействующими генами.

Ген *Se* является доминантным, его молчащий аллель – *se* – рецессивным. Выделители групповых субстанций имеют генотип *Se/Se* или *Se/se*. Невыделители гомозиготны по аллелю *se* и имеют генотип *se/se*. Описаны *Se*-дефицитные аллели.

Парадоксальное выделительство

Впервые явление парадоксального выделительства описали Morganti и соавт. в 1959 г. [163, 164]. Они отметили, что группа крови лиц, установленная по слюне и молоку, в некоторых случаях не совпадает с групповой принадлежностью, установленной при исследовании эритроцитов.

Данное сообщение породило сомнение среди судебных медиков относительно достоверности экспертиз с целью идентификации виновника по пятнам выделений, оставленных на месте противоправных действий.

Парадоксальное выделительство зарегистрировано у 0,02–4 % людей (М.А. Бронникова и соавт. [5], Fiogi и соавт. [104]). Последующие исследования показали, что парадоксальное выделительство часто оказывалось артефактом, обусловленным неодинаковыми методами исследования, бактериальным загрязнением и неспецифическим взаимодействием исследуемого материала с тестовыми сыворотками, перекрестными реакциями [15, 104, 123, 192]

Вместе с тем встречается и истинное парадоксальное выделительство, механизм которого, по-видимому, связан со своеобразным дискордантным гликозилированием водорастворимых и водонерастворимых групповых субстанций в выделениях организма и эритроцитах.

Использование высокоавидных узкоспецифических моноклональных реактивов и стандартных методов исследования позволяет избежать ошибок, связанных с указанным феноменом [5, 15, 38], тем не менее о нем следует всегда помнить при экспертизе выделений и других жидкостей организма.

Онтогенез АВО-антител

Происхождение антител системы АВО является предметом дискуссии. Одни исследователи полагают, что изогемагглютинины анти-А и анти-В имеют естественное происхождение и вырабатываются без предварительного контакта с антигеном под действием генов, контролирующих фенотип А, В и О. Другие специалисты считают, что продукция изогемагглютининов стимулируется А- и В-подобными антигенами, широко распространенными в природе. Многие бактерии содержат вещества, химически близкие к антигенам АВО человека. опыты с гнотобионтами (животные, искусственно выращенные в безмикробных условиях) показали, что не имевшие контакта с микробами животные не содержат агглютининов. Помещение животных в обычные условия приводит к быстрому образованию у них антител. Имеются штаммы *Esherichia coli* с А- и В-серологической активностью, ими можно адсорбировать изогемагглютинины человека.

Полагают, что клоны иммунокомпетентных клеток (В-лимфоциты), запрограммированные на синтез анти-А- и анти-В-антител, существуют у людей еще до момента рождения (Daniels [87], Issitt, Anstee [122]). После рождения контакт с А- и В-подобными веществами активизирует клоны указанных В-лимфоцитов.

Организм новорожденных способен к синтезу небольшого количества антител класса IgM, а антитела IgG у них не образуются. Антитела анти-А и анти-В в пуповинной крови, относящиеся к IgG, пассивно переносятся от матери. Синтез IgM-антител анти-А и анти-В у детей начинается спустя 3–6 мес. после рождения. Наиболее интенсивно они вырабатываются в возрасте 5–10 лет. Титр антител выше у девочек, чем у мальчиков.

Имеются указания на то, что появление изогемагглютининов класса IgG у детей и подростков связано с вакцинацией (Н.Н. Меркулова и др. [43]).

Интенсивность антителогенеза может быть обусловлена также этническими особенностями. Так, частота антител АВО IgG-класса существенно ниже у

ханты – коренных жителей Среднего Приобья, чем в панмиктической популяции, населяющей указанный регион (Н.Н. Меркулова и др. [43]).

Лица А(II) и В(III) синтезируют преимущественно изогемагглютинины IgM, в то время как люди группы О(I) вырабатывают дополнительно IgG. Люди О(I), помимо анти-А- и анти-В-антител, содержат также анти-А,В-антитела (см. *Антиген С*), которые не разделяются дифференциальной адсорбцией (С.И. Донсков, Н.М. Михайлова и др. [20, 45, 47]). Существование детерминанты А,В удалось показать с помощью моноклональных антител (С.И. Донсков и др. [21]). В отличие от анти-А-антител, секретируемых людьми группы В(III), анти-А,В-антитела способны распознавать слабые варианты антигена А. Особенность антител анти-А,В заключается в том, что они не являются смесью антител анти-А и анти-В. Если сенсibilизировать эритроциты А и В антителами анти-А,В и в дальнейшем выделить связавшиеся антитела методом элюции, то оказывается, что элюаты содержат фракцию, реагирующую с клетками обеих групп. Как уже указывалось, антитела анти-А,В выявляются только в сыворотках крови лиц О.

Было показано, что именно эта фракция антител преодолевает плацентарный барьер и соответственно играет основную роль в развитии гемолитической желтухи новорожденных.

Активность анти-А,В-антител высока у доноров добровольцев, искусственно иммунизированных группоспецифическими субстанциями А и В (Contreras и соавт. [85]).

Предложено несколько объяснений феномена перекрестного реагирования сывороток людей О(I). Их суть сводится к следующему:

- сыворотка крови лиц группы О(I) содержит анти-А-, анти-В- и анти-С-антитела. Последние и являются перекрестно реагирующими, поскольку эритроциты А и В содержат общий антиген С. Агглютинацию эритроцитов перекрестно реагирующими антителами можно блокировать, если эритроциты предварительно сенсibilизировать антителами анти-А или анти-В (Issitt, Anstee [122]).
- некоторые молекулы анти-А- и анти-В-антител имеют общую анти-А- и анти-В-направленность. Существование такого механизма перекрестного реагирования весьма сомнительно, поскольку противоречит принципу специфичности (строгой однонаправленности) антител.
- Matuhasi и Ogata (1959–1962) высказали предположение, что антитела анти-А,В являются простой смесью антител анти-А и анти-В. Однако за счет неспецифического связывания анти-А-антител эритроцитами В, сенсibilизированными анти-В-антителами (неспецифическое связывание анти-А-антител с комплексом В-анти-В) создается видимость перекрестного реагирования антител анти-А с эритроцитами В. И наоборот, за счет неспецифического связывания анти-В-антител эритроцитами А, сенсibilизированными анти-А-антителами (неспецифическое связывание анти-В-антител комплексом А-анти-А), создается

видимость перекрестного реагирования антител анти-В с эритроцитами А. Феномен Matuhasi – Ogata, хотя действительно имеет место, не в полной мере объясняет механизм перекрестного реагирования, в частности, не дает ответа на вопрос: почему антитела анти-А,В реагируют с эритроцитами A_x , в то время как антитела анти-А с этими эритроцитами не реагируют? Кроме того, феномен Matuhasi – Ogata (феномен неспецифической адсорбции антител на комплексе антиген-антитело), характерный для антител системы резус, Келл и других, не воспроизводится на смеси изогемагглютининов анти-А и анти-В.

- высказано предположение (Owen и Kabat, 1954–1956), что анти-А,В-антитела распознают детерминанту, общую для антигенов А и В, как это декларировалось в первом пункте.

Последнее объяснение, на наш взгляд, наиболее близко к действительности. Оно подтверждено биохимическим анализом антигенов А и В, позволившим установить, что иммунодоминантными сахарами этих антигенов являются N-ацетил-D-галактозамин и D-галактоза соответственно. Эти сахара структурно близки и различаются заменой углерода в положении 2 (см. *Биохимия антигенов ABO*). Вероятно, антитела анти-А,В распознают антигенную детерминанту, в которой углерод в положении 2 отсутствует. Аргументы в пользу этой точки зрения были получены с помощью моноклональных антител, имеющих анти-А,В-специфичность. Результаты исследований свидетельствуют о том, что эти антитела распознают, как минимум, один эпитоп, расположенный на терминальной части антигенов А и В.

Титр изогемагглютининов варьирует в широких пределах (от 1 : 2 до 1 : 2048 и более). Титр анти-А-антител, как правило, выше, чем анти-В. У отдельных лиц титр изогемагглютининов соответствует разведению в тысячи раз. Имеется суждение, что интенсивность синтеза анти-А- и анти-В-антител, хотя и контролируется специальными генами, но все-таки в большей мере зависит от характера питания, баланса кишечной флоры, приема антибиотиков или цитостатиков. Это было показано при обследовании больных некоторыми кишечными инфекциями и паразитарными инвазиями, при которых синтез изогемагглютининов заметно возростал. Считается, что изогемагглютинины необходимы для нейтрализации А- и В-подобных субстанций, поступающих из кишечника.

Антитела анти-А и анти-В как класса IgM, так и IgG вызывают *in vitro* агглютинацию эритроцитов, несущих соответствующие антигены. Они обладают способностью связывать комплемент, поэтому при использовании свежезаготовленных образцов сывороток, помимо агглютинации эритроцитов, нередко наблюдают гемолиз.

Для того чтобы отличить антитела IgM и IgG применяют 2-меркаптоэтанол, дитиотрейтол (унитиол), которые разрывают дисульфидные связи в молекулах IgM и тем самым инактивируют их. Иммуноглобулины класса IgG устойчивы к действию редуцентов дисульфидных связей. Способность редуцированных сывороток к агглютинации эритроцитов указывает на присутствие

в них антител анти-А и анти-В класса IgG (Д.В. Лабунов, И.В. Рау [37], М.А. Матвеева и др. [40], Н.Н. Меркулова и др. [41–43], В.А. Мороков и др. [49, 51], И.В. Рау [57], Judd [125]).

Более точно антитела АВО IgM и IgG, а также антитела, относящиеся к субклассам IgG₁, IgG₂, IgG₃ и IgG₄, определяют с помощью специально предназначенных для этого антиглобулиновых сывороток, дифференцирующих указанные антитела.

Установлено, что частота антител класса IgG увеличивается с возрастом. Так, по данным Е.А. Хромовой [62], у детей О, А и В в возрасте от одного года до 15 лет IgG-антитела анти-А, -В и -АВ выявляют в 45,5; 4,1 и 15,7 % случаев соответственно. Чаще всего IgG-антитела анти-А и анти-В выявляют у беременных. По данным Е.А. Хромовой [62], среди женщин группы О, А и В – в 76,2; 15,1 и 35,3 % случаев соответственно. Переключение синтеза антител с IgM на IgG инициируется повторными контактами с ксеногенными веществами, обладающими А- и В-подобной антигенной активностью. Как уже отмечено выше, у лиц с группой А и В в пуле синтезируемых анти-В- и анти-А-антител преобладают IgM, а у лиц с группой О – IgG. Активность групповых антител несколько выше у женщин, чем у мужчин. Выявлены сезонные колебания, в частности снижение активности указанных антител в осенний период (К.Н. Климова и др. [34]). Содержание IgM в сыворотке крови снижается в пожилом возрасте (Baumgarten и соавт. [69]).

Отсутствие изогемагглютининов

Изогемагглютинины анти-А и анти-В отсутствуют в крайне редких случаях: у больных врожденной гипо- и агаммаглобулинемией, а также при Х-ассоциированном синдроме Вискотта – Олдриджа. Такие лица не способны синтезировать антитела к полисахаридным, но не белковым антигенам.

Изогемагглютинины отсутствуют при истинном химеризме, наблюдаемом у dizygotic близнецов. В период внутриутробного развития между близнецами может происходить обмен кроветворными клетками, в результате чего после рождения у каждого из близнецов в кровотоке присутствуют 2 популяции эритроцитов с различными фенотипами. Описаны химеры, когда 90 % циркулирующих эритроцитов имели группу О, а остальные 10 % – группу А. У таких индивидов в плазме крови обнаруживали только анти-В-антитела, анти-А отсутствовали (см. *Кровяные химеры*).

В очень редких случаях изогемагглютинины отсутствовали у здоровых лиц без признаков гипогаммаглобулинемии или какой-либо другой патологии. По данным Dobson и Ikin, изогемагглютинины отсутствовали у 0,01 % здоровых лиц. Авторы связывали это с соматическими мутациями, приводящими к инактивации клонов В-клеток, запрограммированных на синтез соответствующих антител. Интересно, что родители, братья и сестры пробандов содержали изогемагглютинины, характерные для соответствующей группы крови. Возможно, синтез АВО-антител контролируется широко встречающимся доминантным геном и его редко встречающимся рецессивным молчащим аллелем. Лица без изогемагглютининов являются гомозиготными по указанному рецессивному аллелю.

Онтогенез АВО-антигенов

Подобно антителам, антигены системы АВО в момент рождения развиты не полностью, хотя у эмбрионов их обнаруживают уже на 5-й неделе внутриутробного развития. Эритроциты пуповинной крови реагируют с антителами анти-А и анти-В слабее по сравнению с клетками взрослых лиц (Witebsky и Engasser [97, 233], Romano и соавт. [187]). Эритроциты некоторых новорожденных группы А по своей агглютинабельности могут приближаться к эритроцитам А₂. У 6–18-месячного ребенка агглютинабельности эритроцитов повышается, серологические характеристики соответствуют группе А₁. Эритроциты новорожденных А₁ лучше реагируют с лектином *Dolichos biflorus*, чем с антителами анти-А₁ аллогенного происхождения. Эритроциты детей А₂ более интенсивно взаимодействуют с антителами анти-А,В, чем с антителами анти-А, и тем самым показывают сходство с подгруппой А_x. Антиген Н на эритроцитах новорожденных выражен почти так же, как и у взрослых.

Эритроциты новорожденных А₁ несут существенно меньшее количество А-антигенных участков (табл. 3.5) по сравнению с клетками взрослых лиц А₁ (Economidou и соавт. [95]). В то же время более высокая активность А'-трансферазы зарегистрирована в сыворотках пуповинной крови, чем в сыворотках крови взрослых.

Слабые реакции эритроцитов новорожденных с антителами анти-А и анти-В можно объяснить тем, что указанные антитела связываются с эритроцитами не двумя, а одним Fc-участком. На эритроцитах детей цепи, несущие антигены А и В, недостаточно разветвлены. По мере разветвления меняется пространственная конфигурация эпитопов, их количество увеличивается и они становятся доступнее для активных участков антител. Повышение агглютинабельных свойств эритроцитов происходит постепенно в течение первых 6–18 мес. жизни. Концентрация β1→6-глюкозаминилтрансферазы, участвующей в формировании разветвления, у новорожденных низкая. Содержание этого фермента достигает уровня его у взрослых в течение первых 6–18 мес. жизни.

Таблица 3.5

Плотность распределения А-антигена на эритроцитах

Группа крови	Количество антигенных участков, тыс. на 1 эритроците	
	новорожденных	взрослых
А ₁	250–370	810–1170
А ₂	140	240–290
А ₁ В	220	460–850
А ₂ В		120
В		610–830

Клиническое значение системы АВО

Более 50 % тяжелых посттрансфузионных осложнений обусловлено АВО-несовместимостью донора и реципиента. Переливание иногруппной крови стоит на первом месте в числе причин посттрансфузионных осложнений. Второе место занимает несовместимость по факторам резус, третье место занимает фактор Келл.

Переливание не совместимых по АВО-системе эритроцитов в дозе 60–120 мл взрослому реципиенту может привести к летальному исходу (Lee и соавт. [140]).

Перелитые иногруппные эритроциты разрушаются в кровяном русле реципиента под действием изогемагглютининов. Микроагглютинаты, стромы лизированных эритроцитов, свободный гемоглобин, вышедший из эритроцитов вследствие лизиса, забивают почечные канальцы, артериолы легких и других паренхиматозных органов, приводят к почечной и далее полиорганной недостаточности (В.А. Аграненко и Н.Н. Скачилова [3], Lee и соавт. [140], Linden и соавт. [147], Mollison и соавт. [159], Pineda и соавт. [182]).

В.А. Аграненко и Н.Н. Скачилова [3], М.А. Умнова [12], Mollison и соавт. [159] наблюдали тяжелые гемолитические реакции при переливании иногруппной АВО-совместимой цельной консервированной крови. Осложнения возникали за счет изогемагглютининов, содержащихся в плазме перелитой крови. Подобные осложнения описаны после массивных трансфузий плазмы, криопреципитата, концентрата тромбоцитов от доноров группы O(I) реципиентам другой группы.

Целесообразно упомянуть, что некоторые лица O(I) содержат наряду с изогемагглютинидами иммунные анти-А- и анти-В-антитела в очень высоком титре (1 : 3000 и более). Таких людей называют опасными универсальными донорами. Именно переливание их крови вызывает упомянутые выше осложнения.

По данным зарубежных специалистов (Issitt и Anstee [122]), АВО-несовместимые гемотрансфузии встречаются с частотой 1 на 10 000 переливаний. В клиниках России риск посттрансфузионных осложнений составляет 1 на 12 500 трансфузий эритроцитов (С.И. Донсков и др. [19]).

Несмотря на предельную простоту методики и высокое качество современных тест-систем, ошибки при определении группы крови все еще происходят (Н.И. Васильев [6], Н.Г. Завгородний и Т.Л. Погодина [28], Е.А. Зотиков [30], П. Проданов [54], А.Е. Скудицкий [58], Chiaroni и соавт. [82], Neal и соавт. [117], Linden и соавт. [147], Migeot и соавт. [152]). По единому мнению специалистов причиной ошибок является так называемый человеческий фактор (см. *Ошибки при определении групп крови*).

При трансплантации костного мозга различия по системе АВО не учитывают, поскольку взвесь донорских костномозговых клеток, освобожденная от эритроцитов, не реагирует с изогемагглютинидами реципиента.

Как это ни парадоксально, но разногруппные по АВО пересадки костного мозга нередко дают лучшие результаты, чем одногруппные (Л.С. Любимова [39], Л.П. Порешина [52]).

Известны случаи, когда после трансплантации органа (почка, сердце, печень, легкое, поджелудочная железа, селезенка) в сыворотке крови реципиентов появлялись изогемагглютинины донорского происхождения. Антитела вырабатывались на 7–10 день после трансплантации, несмотря на то, что с целью профилактики реакции трансплантат против хозяина реципиенты получали циклоsporин. Появившиеся антитела вызывали внутрисосудистый гемолиз различной степени тяжести вплоть до летального исхода (Е.А. Зотиков и др. [31–33], Л.П. Порешина и др. [52, 53], Eiz-Vesper и соавт. [96]).

Антигены системы АВО экспрессированы также на тромбоцитах (Curtis и соавт. [86], Stokelberg и соавт. [205]). Трансфузии тромбоцитов, не совместимых по АВО, не дают ожидаемого клинического эффекта (Murphy [167]).

Несовместимость по системе АВО имеет значение не только в трансфузиологии, но и в акушерской практике, поскольку, хотя и редко, вызывает гемолитическую болезнь новорожденных (Наг и соавт. [116]). ГБН при разногруппном сочетании мать – плод регистрируют реже у монголоидов, чем у европеоидов (Wong et. al. [234]).

Аутоантитела системы АВО

Аутоиммунные антитела к антигенам системы АВО встречаются редко. Daniels [87] приводит 6 случаев обнаружения аутоантител, идентифицированных в одном из медицинских центров Англии в течение 32 лет при анализе 4668 больных с антиэритроцитарными антителами.

Описаны аутоантитела, реагировавшие с эритроцитами А и В взрослых лиц, но не реагировавшие с эритроцитами новорожденных. Эти антитела имели специфичность анти-АI и анти-BI (Spalter и соавт. [199]). В некоторых случаях аутоанти-А- и аутоанти-В-антитела вызывали клинически регистрируемый внутрисосудистый гемолиз (Daniels [87], Issitt и Anstee [122]). Низкоаффинные аутоантитела анти-А и анти-В выделены из очищенных фракций IgG и IgM, полученных из сывороток лиц В и А соответственно.

Присутствие аутоантител анти-А и анти-В затрудняет определение группы крови (Spruell и соавт. [200]).

Антитела, не имеющие клинического значения

Экстраагглютинины

α_1 и α_2

Примерно у 1–8 % лиц A_2 и 25–36 % лиц A_2B в сыворотках крови присутствуют экстраагглютинины α_1 , способные агглютинировать эритроциты A_1 и A_1B . У людей A_1 и A_1B крайне редко, менее чем в 0,01 % случаев, встречаются экстраагглютинины α_2 , агглютинирующие эритроциты A_2 . Экстраагглютинины – холодовые антитела, при температуре 37 °С мало активны, гемолитических реакций *in vivo* не вызывают. Клинического значения экстраагглютинины не имеют, поэтому в дифференциации доноров и реципиентов по подгруппам крови A_1 и A_2 нет необходимости.

Анти-Н

Антитела анти-Н иногда присутствуют в сыворотке крови лиц A_1 и A_1B . Они представляют собой IgM, имеют низкий температурный оптимум и, как правило, невысокий титр. В противоположность изогемагглютиниnam α и β антитела анти-Н не способны вызвать гемолиз эритроцитов *in vivo* (Le Pendu и соавт. [137, 138]).

Клинически значимые анти-Н-антитела продуцируют лишь лица чрезвычайно редкого фенотипа O_h (Bombay), лишенные групповых антигенов А, В и О. Davey и соавт. [89], Moores и соавт. [161], Whitsett и соавт. [223] описали случаи ГБН у женщин O_h (Bombay) индийского происхождения.

Антитела анти-Н реагируют с эритроцитами A_2 , поэтому в прежние годы их иногда обозначали как α_2 или анти- A_2 . Такое обозначение неточно, поскольку антитела, специфически взаимодействующие только с клетками подгруппы A_2 , неизвестны. Символом A_2 обозначают фенотип, но не самостоятельный антиген.

Тест-системы анти-А, -В и -АВ

В течение многих десятилетий для определения группы крови АВО использовали реактивы, содержащие поликлональные антитела: сыворотки и плазму крови, асцитическую жидкость, экссудаты и трансудаты. В учреждениях службы крови отбирали доноров с высокоактивными изогемагглютиниnam (Р.М. Уринсон [61], К.Н. Климова и др. [34], М.А. Умнова [12]). За рубежом широко применяли искусственную иммунизацию доноров добровольцев группоспецифическими веществами А и В (Доссе [25], Contreras и соавт. [85]).

Ряд методических приемов для концентрации антител, повышения их avidности и устранения неспецифических реакций предложили Р.М. Уринсон [61], К.Н. Климова и др. [34], В.А. Мороков [49].

Прокоп и Гёллер [56] получали ксеногенные анти-А- и анти-В-антитела иммунизацией животных, в том числе рыб.

В начале 1980-х годов Fagг [99] с помощью гибридомной технологии созданы моноклональные антитела, которые были воспроизведены и нашли широкое применение в медицинской практике многих стран (Sacks и соавт. [191], Voak и соавт. [217]), включая Россию (Е.И. Дерюгина и др. [14, 16, 17], И.В. Дубинкин и др. [27]). В настоящее время реагенты на основе МКА почти полностью заменили аллогенные сыворотки. Их несомненными достоинствами являются стандартность, высокая активность, отсутствие сопутствующих контаминирующих протеинов.

Тест-системы на основе МКА часто готовят смешением антител, продуцируемых несколькими клеточными линиями, повторяя тем самым поликлональную композицию аллогенных антител, созданных природой. Наряду с очевидными достоинствами МКА АВО имеют существенный недостаток. Некоторые из них проявляют способность перекрестного реагирования, что затрудняет использование их в реакции адсорбции – элюции (Beck и соавт. [71, 72], Kennedy и соавт. [127], Kikergaard и соавт. [128, 129]).

Лектины

Вещества, вызывающие агглютинацию А-, В- или Н-положительных эритроцитов человека, были найдены во многих растениях, водорослях, грибах, а также в тканях некоторых червей, улиток, икре лососевых рыб, сыворотке крови угрей. Они были названы лектинами (табл. 3.6). Установлено, что они взаимодействуют с терминальными моносахаридными группировками. Лектины из *Dolichos biflorus* и *Ulex europaeus* используют для дифференцировки подгрупп А в исследовательских целях (П.Н. Косяков [35], Прокоп, Гёллер [56], Daniels [87], Issitt, Anstee [122], Sringarm и соавт. [201]), в рутинной практике определения групп крови АВО их не применяют.

Таблица 3.6

Лектины с анти-А-, анти-В-, анти-АВ- и анти-Н-активностью

Источник получения	Специфичность
<i>Dolichos biflorus</i>	Семена Анти-А ₁
<i>Phaseolus limensis</i>	То же Анти-А
<i>Phaseolus lunatus</i>	" То же
<i>Helix pomatia</i>	Печень "
<i>Helix hortensis</i>	То же "
<i>Fomes fometarius</i>	Мицелий Анти-В
<i>Ptilota plumosa</i>	Органеллы То же
<i>Salmo salar</i>	Икра "
<i>Sophora japonica</i>	Семена Анти-АВ
<i>Phlomis fructosa</i>	То же То же
<i>Bandeiraea simplicifolia</i>	" "
<i>Ulex europaeus</i>	" Анти-Н
<i>Lotus tetragonolous</i>	" Анти-Н (Н1)
<i>Anguilla anguilla</i>	Сыворотка Анти-Н (Н1)
<i>Cystisus sessifolius</i>	Семена Анти-Н
<i>Laburnum alpinum</i>	То же То же

Антиген С

Существование антигена С в системе АВО можно считать доказанным. Он содержится в эритроцитах А(II), В(III) и АВ(IV). В эритроцитах О(I) антиген С отсутствует.

Основанием для такого утверждения служат эксперименты Wiener и соавт. [213, 224, 228–230], показавшие, что сыворотки О_{а_в}(I), помимо α- и β-агглютининов, реагирующих с эритроцитами А и В, содержат еще одну разновидность естественных групповых антител – С-агглюнины (по Винеру анти-С-антитела), которые реагируют с эритроцитами А и В перекрестно [224, 229, 230].

Феномен перекрестного реагирования сывороток $O_{\alpha\beta}(I)$ впервые описали Landsteiner и Witt в 1926 г. [134] как парадокс, нарушающий стройную концепцию системы АВО, постулирующую 2 агглютиногена – А и В, и два агглютинина – α и β . Вопреки ожиданиям исследователей элюаты, полученные при адсорбции сывороток $O_{\alpha\beta}(I)$ эритроцитами А, реагировали не только с эритроцитами А, но и с эритроцитами В. Такой же результат наблюдали после адсорбции сывороток $O_{\alpha\beta}(I)$ эритроцитами В: элюат реагировал с эритроцитами В и А.

При адсорбции смеси сывороток $A_{\beta}(II)$ и $B_{\alpha}(III)$ перекрестного реагирования антител не происходило: элюат с эритроцитов А реагировал только с эритроцитами А, элюат с эритроцитов В – только с эритроцитами В (Wiener и соавт. [229]).

Адсорбционные пробы с сывороткой $O_{\alpha\beta}(I)$, а именно возможность удалить с помощью эритроцитов А агглютинины β , а с помощью эритроцитов В – агглютинины α , указывают на то, что антигены А и В содержат общий компонент, который и является, по Винеру, антигеном С.

Весьма убедительными казались доводы оппонентов, отрицавших существование антигена С. Так, Dodd, Lincoln, Boorman [91, 146], Bird [80] полагали, что анти-С-антитела представляют собой химически сшитые, несепарируемые, $\alpha\beta$ -молекулы, способные реагировать с антигенами А и В. Таким образом, антиген С на эритроцитах А и В – это лишь видимость.

Другие видные исследователи (Race и Sanger [184], Доссе [25], П.Н. Косяков [35], Прокоп [56]) также указывали, что α - и β -агглютинины лиц группы О(І) не являются простой смесью. Логично допустить, что в процессе синтеза α -агглютининов и одновременно β -агглютининов какая-то часть из них может быть собрана как $\alpha\beta$ -антитела.

Важным аргументом против существования антигена С явился также тот факт, что до настоящего времени не найдены индивиды, в эритроцитах которых антиген С присутствует в чистом виде без антигенов А и В.

По мнению Wiener [229], некоторые образцы эритроцитов $A_x (A_4, A_5)$ как раз и являются носителями антигена С в чистом виде. Эти эритроциты не содержат антигена В, а количество антигена А в них крайне мало. Особенностью этих эритроцитов является то, что они не реагируют с сыворотками $B_{\alpha}(III)$, но реагируют с сыворотками $O_{\alpha\beta}(I)$, так как сыворотки $B_{\alpha}(III)$ содержат только α -агглютинины, а сыворотки $O_{\alpha\beta}(I)$ наряду с α -агглютинидами имеют анти-С-антитела. Более того, у лиц A_x в сыворотке крови иногда содержатся α_1 -экстраагглютинины, поэтому нельзя исключать, что антигены A_4 и A_5 таковыми на самом деле не являются, т. е. не относятся к группе А, а представляют собой антиген С.

Race и Sanger [184] не разделяли точку зрения Винера, указывая на то, что некоторые сыворотки $B_{\alpha}(III)$ слабо, но все-таки реагируют с эритроцитами A_4, A_5 [184]. Кроме того, в слюне людей A_4, A_5 находят растворимый антиген А, нейтрализующий α -агглютинины сывороток $B_{\alpha}(III)$, что свидетельствует о принадлежности антигенов A_4 и A_5 к группе А.

Дискуссия относительно существования антигена С в системе АВО, продолжавшаяся до 1970-х годов, в последующие годы не возобновлялась в связи с

отсутствием новых данных, а также некоторым скептическим отношением иммуносерологов к этому вопросу, не представляющему, по их мнению, большого значения для практики переливания крови.

На наш взгляд, перекрестно реагирующие антитела имеют значение в трансфузиологии. Их присутствие у реципиентов, по-видимому, усугубляет тяжесть посттрансфузионных осложнений. Об этом свидетельствует то обстоятельство, что среди реципиентов O(I), которым перелили кровь другой группы, осложнения протекают более тяжело и риск летального исхода выше, чем у реципиентов A(II) и B(III), которым перелили кровь другой группы. Однако соответствующие иммуносерологические исследования, подтверждающие или опровергающие высказанное положение, не были проведены.

Вместе с тем в литературе накапливались сведения о том, что перекрестно реагирующие антитела, а стало быть и антиген С, имеют значение в акушерстве.

Rosenfield в 1953 г. [188, 189], исследуя групповые антитела у новорожденных и их матерей, обратил внимание на 2 обстоятельства: 1 – если мать и плод имели группу O(I), то у новорожденных α - и β -агглютинины в сыворотке крови присутствовали чаще, чем в случаях, когда мать и плод имели группу A(II) или оба относились к группе B(III); 2 – у женщин с O(I) группой крови ГБН развивалась чаще, чем у рожениц, имевших другие группы крови.

Unger и Wiener [213], Wiener и Wexler [231], подтвердив данные Rosenfield, показали, что у новорожденных O(I) от матерей O(I) через месяц после рождения перекрестно реагирующие $\alpha\beta$ -антитела исчезали, что свидетельствовало об их материнском происхождении.

Kochwa и Rosenfield установили, что перекрестно реагирующие антитела анти-A,B относятся к глобулинам $7S\gamma^2$, которые легко проникают через плаценту, поскольку размер их молекул меньше, чем у других антител.

Разделяя взгляды Винера, мы предприняли попытку найти подтверждение его концепции, а именно того, что перекрестные реакции в системе ABO обусловлены антигеном С эритроцитов, а не комбинированными $\alpha\beta$ -антителами.

Для начала представлялось целесообразным получить собственные данные о характере перекрестных реакций, свойственных сывороткам $O_{\alpha\beta}(I)$ [20, 21, 23, 24, 47].

Материал и методы. Исследовали сыворотки крови 100 доноров, имеющих группу крови O(I), мужчин и женщин. Каждую сыворотку титровали с эритроцитами A и B до и после адсорбции эритроцитами A, B и O. Титр сывороток устанавливали кратным их разведения 0,9% NaCl. В качестве контроля первые 3 разведения сыворотки тестировали эритроцитами O(I). Адсорбцию антител проводили при комнатной температуре 20–22 °C в течение 1 ч в соотношении 2 объема сыворотки + 1 объем плотно упакованного гомогенизированного осадка трижды отмытых эритроцитов. Устойчивость антител к унитиолу (2,3-димеркаптопропансульфонат натрия – $CH_2SH-CH-SH-CH_2SO_3Na$) оценивали титрованием сыворотки после добавления равного объема 1,25% раствора этого реактива и инкубации полученной смеси в течение 2 ч при температуре 37 °C. Температурную устойчивость антител исследовали посредством прогревания сывороток при температуре 56 и 70 °C в течение 1 ч и 10 мин соответственно.

Из 100 исследованных сывороток группы O(I) 52 не содержали перекрестно реагирующих антител. При уменьшении титра α -антител на 4–8 ступеней после адсорбции этих сывороток эритроцитами A β -антитела оставались в том же титре, что и до адсорбции. Аналогичный результат наблюдали после адсорбции этих сывороток эритроцитами B. Титр β -антител снижался на 4–8 ступеней, в то время как титр α -антител оставался прежним (табл. 3.7).

Таким образом, 52 % сывороток O_{а β} (I) не обладали способностью к перекрестному реагированию, 48 % сывороток содержали перекрестно реагирующие антитела. Перекрестное реагирование было симметричным и асимметричным, в частности, 20 из 48 сывороток показали симметричное перекрестное реагирование, т. е. независимо от того, какими эритроцитами (A или B) проводили их адсорбцию, титр α - и β -агглютининов снижался пропорционально.

Другие 28 сывороток показали асимметричное перекрестное реагирование. В 15 сыворотках после адсорбции эритроцитами A снижался титр обоих агглютининов (α и β), а после адсорбции эритроцитами B убывал титр только β -агглютининов, титр α -антител оставался прежним. В 13 сыворотках, наоборот, снижение титра обоих агглютининов наблюдали после адсорбции эритроцитами B. Адсорбция эритроцитами A снижала титр α -агглютининов, но не влияла на титр β -антител. Таким образом, перекрестное реагирование по своему характеру может быть симметричным, асимметричным в сторону A-антигена и асимметричным в сторону B-антигена.

Таблица 3.7

Варианты перекрестной адсорбции сывороток O_{а β} (I)

Категория сыворотки	Серия сыворотки	Титр до адсорбции с эритроцитами			Титр после адсорбции эритроцитами											
					A(II)			B(III)			O(I)					
		A	B	O	с эритроцитами			с эритроцитами			с эритроцитами					
I	399	1 : 256	1 : 256	0	1 : 2	1 : 256	0	1 : 256	0	0	1 : 256	0	0	1 : 256	1 : 256	0
	626	1 : 32	1 : 8	0	0	1 : 8	0	1 : 32	0	0	1 : 32	1 : 8	0	1 : 32	1 : 8	0
	997	1 : 256	1 : 128	0	0	1 : 128	0	1 : 256	0	0	1 : 256	1 : 128	0	1 : 256	1 : 128	0
	846	1 : 64	1 : 32	0	0	1 : 32	0	1 : 64	0	0	1 : 64	1 : 32	0	1 : 64	1 : 32	0
II	129	1 : 128	1 : 128	0	1 : 2	1 : 32	0	1 : 64	0	0	1 : 128	1 : 128	0	1 : 128	1 : 128	0
	272	1 : 256	1 : 128	0	0	1 : 64	0	1 : 64	0	0	1 : 256	1 : 128	0	1 : 256	1 : 128	0
	397	1 : 256	1 : 64	0	0	1 : 32	0	1 : 32	1 : 2	0	1 : 256	1 : 64	0	1 : 256	1 : 64	0
	488	1 : 256	1 : 32	0	0	1 : 8	0	1 : 32	0	0	1 : 256	1 : 32	0	1 : 256	1 : 32	0
III	127	1 : 256	1 : 128	0	1 : 2	1 : 64	0	1 : 256	1 : 2	0	1 : 256	1 : 128	0	1 : 256	1 : 128	0
	855	1 : 128	1 : 64	0	0	1 : 32	0	1 : 128	0	0	1 : 128	1 : 64	0	1 : 128	1 : 64	0
	505	1 : 256	1 : 128	0	0	1 : 64	0	1 : 128	0	0	1 : 256	1 : 128	0	1 : 256	1 : 128	0
	705	1 : 512	1 : 256	0	0	1 : 128	0	1 : 512	0	0	1 : 512	1 : 256	0	1 : 512	1 : 256	0
IV	400	1 : 128	1 : 128	0	0	1 : 128	0	1 : 64	0	0	1 : 128	1 : 128	0	1 : 128	1 : 128	0
	424	1 : 256	1 : 64	0	0	1 : 64	0	1 : 128	0	0	1 : 256	1 : 64	0	1 : 256	1 : 64	0
	454	1 : 256	1 : 128	0	1 : 2	1 : 128	0	1 : 128	1 : 2	0	1 : 256	1 : 128	0	1 : 256	1 : 128	0
	351	1 : 256	1 : 128	0	0	1 : 128	0	1 : 128	0	0	1 : 256	1 : 128	0	1 : 256	1 : 128	0

Примечание. Категория I – сыворотки, не содержащие перекрестно реагирующих антител, II – сыворотки, содержащие антитела, дающие симметричные перекрестные реакции, III и IV – сыворотки, содержащие антитела, дающие асимметричные перекрестные реакции.

На наш взгляд, перекрестное реагирование обусловлено не $\alpha\beta$ -агглютинидами, как полагала Dodd и соавт., а антителами αC , βC , что в большей мере согласуется с концепцией Винера, а также полученными нами данными. На рис. 3.2 представлена предполагаемая модель этих антител.

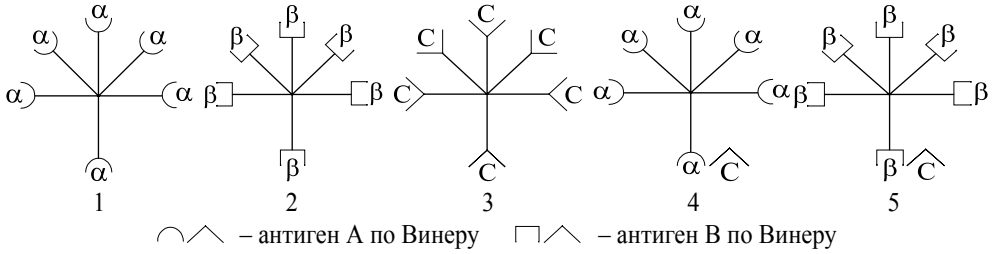
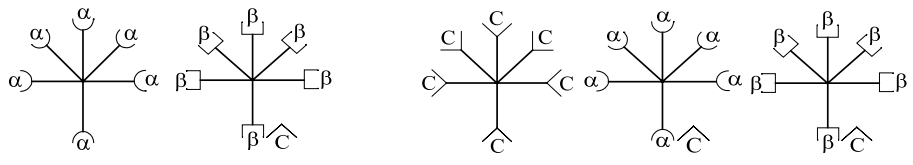


Рис. 3.2. Возможные варианты изогемагглютининов в сыворотке $O_{af}(I)$.
 1 – α -изогемагглютинины; 2 – β -изогемагглютинины, 3 – C-изогемагглютинины;
 4 – αC -изогемагглютинины; 5 – βC -изогемагглютинины.

Представленная структурная модель изогемагглютининов позволяет объяснить характер перекрестного реагирования сывороток $O_{af}(I)$. Сыворотки, не вызывающие перекрестных реакций, содержат только α - и β -антитела (рис. 3.3, п. 1). Сыворотки, вызывающие симметричные перекрестные реакции, содержат, помимо α - и β -антител, антитела αC и βC или анти-C-антитела (рис. 3.3, п. 4). Сыворотки, вызывающие асимметричные перекрестные реакции, содержат α , β и одну из разновидностей антител – αC или βC (рис. 3.3, п. 2, 3).



1. Перекрестная реакция отсутствует (α -агглютинины не могут адсорбироваться на эритроцитах В, β -агглютинины не могут адсорбироваться на эритроцитах А).
2. Асимметричная перекрестная реакция (α -агглютинины могут адсорбироваться на эритроцитах В за счет присутствующего на них антигена С).



3. Асимметричная перекрестная реакция (β -агглютинины могут адсорбироваться на эритроцитах А за счет присутствующего на них антигена С).
4. Симметричная перекрестная реакция (1-й вариант: β -агглютинины адсорбируются на эритроцитах А, α -агглютинины адсорбируются на эритроцитах В за счет рецептора анти-С, 2-й вариант: анти-С-агглютинины адсорбируются на эритроцитах А и В).

Рис. 3.3. Комбинации агглютининов, обуславливающие различные варианты перекрестного реагирования.

Рассмотрим модель асимметричного реагирования сыворотки, которая содержит агглютинины в сочетании, представленном на рис. 3.4.

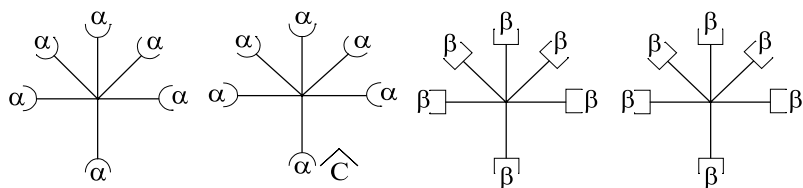


Рис. 3.4. Вариант асимметрично реагирующей сыворотки.

Согласно схеме сыворотка содержит 50 % α -агглютининов, 75 % – β . Валентность анти-С реагирует как α и β . При адсорбции такой сыворотки эритроцитами А α -агглютинины будут удалены полностью. Иными словами, из сыворотки будет удалено 50 % антител. При адсорбции сыворотки эритроцитами В будет удалено 75 % антител (50 % β +25 % α) за счет рецептора анти-С. В случае, если рецептор анти-С связан не с α -, а с β -агглютинидами, асимметричное реагирование проявят эритроциты А, унося на своей поверхности 25 % β -агглютининов.

Как далее нами показано, перекрестно реагирующие антитела так же, как иммунные антитела АВО и Rh, относятся к классу IgG, устойчивы к унитиолу, лучше реагируют с отмытыми, чем неотмытыми эритроцитами, в отличие от иммунных (термостабильных) антител являются термолабильными (утрачивают активность после прогревания сыворотки при 70 °С в течение 10 мин). В противоположность классическим иммунным антителам IgG, которые адсорбируются на эритроцитах, но не вызывают их агглютинации, перекрестно реагирующие антитела непосредственно агглютинируют эритроциты в солевой среде. В низкой концентрации они утрачивают способность агглютинировать эритроциты, однако сенсибилизируют их подобно неполным антителам и хорошо выявляются в непрямой антиглобулиновой пробе Кумбса.

Сыворотки лиц $O_{\alpha\beta}(I)$, очевидно, содержат несколько типов групповых антител: изогемагглютинины α и β IgM, α и β IgG, αC и βC IgG, анти-С IgG, иммунные α и β IgM, иммунные α и β IgG, что закономерно обуславливает перекрестные реакции с различными групповыми антигенами.

Важным аргументом, подтверждающим концепцию Винера о существовании антигена С, явились эксперименты по получению специфических антисывороток. В частности, при иммунизации мышей эритроцитами А(II) и В(III) нами [21] были получены моноклональные антитела со специфичностью анти-АВ (МКА-АВ).

Материал и методы. Трехмесячным самкам мышей BALB/c вводили по 0,1 мл отмытых 0,9% NaCl эритроцитов А(II) или В(III) внутривенно дважды с интервалом в 7 дней. Третью инъекцию производили внутривенно за 5 дней до слияния спленоцитов с клетками миеломы NS-1. Слияние осуществляли по стандартной методике с использованием 45% полиэтиленгликоля-1500 «Loba» и 5% диметилсульфоксида. Эффективность гибридизации составляла 10^{-5} . Клонировали гибридные клетки в среде НАТ без фидера. Антителопродуцирующие клоны отбирали с помощью реакции агглютинации в 96-луночных планшетах с отмытыми эритроцитами O(I), A(II) и B(III).

Класс моноклональных антител устанавливали по флюоресценции сенсибилизи-

рованных эритроцитов со специфическими антимышиными сыворотками, меченными флюоресцеинизотиоцианатом «Sigma». Реакцию учитывали на флюоресцентном микроскопе «Opton». Иммуносерологические параметры моноклональных антител определяли с помощью общепринятых серологических методов: реакции агглютинации в солевой и коллоидной среде, непрямой пробы Кумбса.

Образцы моноклональных антител титровали до и после адсорбции эритроцитами А(II), В(III) и О(I).

Адсорбцию антител проводили при комнатной температуре 20–22 °С в течение 1 часа в соотношении 2 объема сыворотки + 1 объем плотно упакованного гомогенизированного осадка трижды отмытых эритроцитов.

Элюцию антител выполняли по методике, описанной Wiener [232], Feng и соавт. [102]: осадок трижды отмытых сенсibilизированных эритроцитов замораживали, затем оттаивали и добавляли к нему 50% этиловый спирт в соотношении 1 : 9. Смесь вновь замораживали, оттаивали и отмывали дистиллированной водой. К полученному осадку стромы сенсibilизированных эритроцитов добавляли равный объем 0,15 М NaCl и инкубировали при температуре 37 °С 1 ч, далее смесь центрифугировали, полученную надосадочную жидкость (элюат) испытывали на специфичность и активность.

Устойчивость антител к унитиолу (2,3 димеркаптопропансульфонат натрия – $\text{CH}_2\text{SH}-\text{CH}-\text{SH}-\text{CH}_2\text{SO}_3\text{Na}$) оценивали посредством титрования сыворотки после добавления равного объема 1,25% раствора этого реактива и инкубации полученной смеси в течение 2 ч при температуре 37 °С.

Нейтрализацию антител производили водорастворимыми группоспецифическими субстанциями, фруглюмином А и В, выделенным из желудка свиней и лошадей (производства Белорусского НИИГПК), из расчета 1 мг сухого фруглюмина на 1 мл МКА.

Из полученных гибридом отобрали 8 продуцирующих МКА анти-АВ. Серии 1–7 МКА анти-АВ получили при иммунизации эритроцитами А(II), серию 8 МКА анти-АВ – эритроцитами В(III). Все серии антител агглютинировали эритроциты $A_1(II)$, $A_2(II)$ и В(III) и не реагировали с эритроцитами О(I). Титр МКА анти-АВ с эритроцитами A_1 соответствовал 1 : 16–1 : 1 28, с эритроцитами В(III) – 1 : 8–1 : 64 (табл. 3.8).

Таблица 3.8

Протокол перекрестной адсорбции МКА анти-АВ, полученных при иммунизации мышей эритроцитами А(II) и В(III)

Серия МКА	Титр до адсорбции с эритроцитами			Титр после адсорбции эритроцитами								
				А(II)			В(III)			О(I)		
	А(II)	В(III)	О(I)	с эритроцитами			с эритроцитами			с эритроцитами		
А(II)	В(III)	О(I)	А(II)	В(III)	О(I)	А(II)	В(III)	О(I)	А(II)	В(III)	О(I)	
1. В ₆₋₁	1 : 16	1 : 8	0	0	0	0	1 : 4	0	0	1 : 16	1 : 8	0
2. В ₁₀₋₁	1 : 128	1 : 16	0	0	0	0	1 : 4	0	0	1 : 128	1 : 16	0
3. В ₆₋₂	1 : 32	1 : 8	0	0	0	0	1 : 4	0	0	1 : 32	1 : 8	0
4. А ₄₋₂	1 : 64	1 : 16	0	0	0	0	1 : 2	0	0	1 : 32	1 : 16	0
5. А ₁ С ₈	1 : 64	1 : 8	0	0	0	0	1 : 2	0	0	1 : 32	1 : 4	0
6. В ₁₀₋₂	1 : 128	1 : 16	0	0	0	0	1 : 4	0	0	1 : 128	1 : 16	0
7. AD ₂₋₁	1 : 64	1 : 16	0	0	0	0	1 : 2	0	0	1 : 64	1 : 16	0
8. BD ₂₋₂	1 : 16	1 : 64	0	0	1 : 4	0	0	0	0	1 : 16	1 : 64	0

Обращал на себя внимание тот факт, что титр МКА анти-АВ (серии 1–7), полученных иммунизацией животных эритроцитами А(II), был на 1–3 ступени выше с эритроцитами А(II), чем с эритроцитами В(III). Титр МКА анти-АВ (серия 8), полученных иммунизацией животных эритроцитами В(III), был на 2 ступени выше с эритроцитами В(III), чем с эритроцитами А(II).

При адсорбции МКА анти-АВ серий 1–7 эритроцитами А(II) активность антител полностью (до нуля) снижалась как в отношении эритроцитов А(II), так и эритроцитов В(III). Образец МКА анти-АВ серии 8 после адсорбции эритроцитами А(II) сохранил способность агглютинировать эритроциты В(III) в разведении 1 : 4, полностью утратив активность в отношении эритроцитов А(II).

При адсорбции МКА анти-АВ серий 1–7 эритроцитами В(III) активность антител убывала в отношении эритроцитов В(III), однако в отношении эритроцитов А(II) сохранялась в разведении 1 : 2–1 : 4. Образец МКА анти-АВ серии 8 после адсорбции эритроцитами В(III) утратил активность как в отношении эритроцитов В(III), так и А(II). Титр МКА анти-АВ после адсорбции эритроцитами О(I) не изменился и соответствовал исходному.

Элюаты, снятые с эритроцитов А(II), реагировали с одинаковой авидностью с эритроцитами А(II) и В(III). Элюаты, полученные с эритроцитов В(III), сильнее реагировали с эритроцитами А(II), слабее – с эритроцитами В(III). И в первом, и во втором случаях агглютинация была хорошо выражена.

Полученные данные позволили заключить, что МКА анти-АВ серий 1–7 содержали комбинированные антитела со специфичностью анти-АВ и анти-А, МКА анти-АВ серии 8 – анти-АВ и анти-В.

После инкубации с унитиолом испытуемые антитела не утрачивали активности, что указывало на их принадлежность к классу IgG. Об этом также свидетельствовали эксперименты с флуоресцирующими антимышиными анти-IgG-сыворотками, которые специфически реагировали с эритроцитами, нагруженными субагглютинирующей дозой МКА анти-АВ.

При температуре 6–8 °С МКА анти-АВ проявляли более высокую активность (титр от 1 : 8 до 1 : 128). При температуре 40–45 °С, так же, как и при температуре 20–25 °С, активность антител была ниже (титр от 1 : 4 до 1 : 64). В отличие от классических термостабильных иммунных антител IgG (например, анти-D, аллоиммунных α , β и др.) полученные МКА анти-АВ оказались термолабильными. После прогревания при температуре 70 °С они полностью утрачивали активность. Уместно упомянуть, что естественные перекрестно реагирующие антитела, содержащиеся в сыворотках $O_{\alpha\beta}(I)$, также относятся к категории термолабильных.

Вопреки ожиданиям все полученные серии МКА-АВ легко нейтрализовались группоспецифическими субстанциями – фруглюмином А и В, хотя, как известно, группоспецифические субстанции нейтрализуют только естественные IgM изогемагглютинины α и β , но не разрушают иммунные IgG α - и β -антитела. Это свойство естественных и иммунных антител используют для их идентификации. То обстоятельство, что МКА анти-АВ, будучи иммунными

IgG, нейтрализовались группоспецифическими субстанциями, существенно отличает их от классических иммунных антител и позволяет выделить их в особую группу – иммунные IgG-антитела термолабильные легко нейтрализуемые. К этой же группе могут быть отнесены перекрестно реагирующие антитела лиц O(I), имеющие идентичную иммуносерологическую характеристику – IgG термолабильные. Их происхождение (иммунное или естественное) остается неясным. Не исключено, что они так же, как МКА анти-AB, являются иммунными.

Обработка эритроцитов В(III) протеолитическими ферментами, специфически разрушающими антиген В, лишала эритроциты групповых свойств. После такой обработки эритроциты В(III) в отличие от обработанных глутаровым альдегидом приобретали свойства эритроцитов O(I) группы и не агглютинировались сыворотками анти-В. Одновременно исчезала их способность взаимодействовать с перекрестно реагирующими антителами МКА анти-AB, а также перекрестно реагирующими антителами лиц O(I).

По характеру реагирования полученные МКА анти-AB вряд ли можно отнести к анти-А и анти-В. По-видимому, это одно, маскирующееся под анти-А и анти-В антитело, реагирующее с общей для эритроцитов А(II) и В(III) антигенной детерминантой. По своим свойствам эти антитела близки к перекрестно реагирующим антителам сывороток лиц O(I), описанным выше. Сам факт получения антител анти-AB в ответ на иммунизацию эритроцитами как А, так и В служит веским аргументом в пользу того, что оба антигена наряду с существенными серологическими различиями имеют идентичный эпитоп С, в равной мере являющийся сильным иммуногеном.

Таким образом, имеются все основания полагать, что групповая система АВО представлена не двумя агглютиногенами – А, В и двумя агглютинидами – α , β , а тремя агглютиногенами – А, В, С и тремя агглютинидами – α , β и С.

Антиген С выявляют с помощью перекрестно реагирующих сывороток лиц $O_{\alpha\beta}$ (I) [184, 229]. Именно фракция перекрестно реагирующих агглютининов представляет собой антитела анти-С. Последние можно удалить из сыворотки указанных лиц адсорбцией как А, так и В эритроцитами. При рутинном исследовании антиген С маскируется присутствием антигена А и/или В. Антитела анти-С в обычных методах исследования проявляют себя подобно несепарируемой комбинации α - и β -агглютининов. У лиц, имеющих группу крови А и В, агглютинины анти-С отсутствуют.

Не исключено, что антитела анти-С могут встречаться в чистом виде. Однако отличить их от анти-А и анти-В обычными методами не представляется возможным. У плодов O(I) от матерей O(I) находят антитела со свойствами анти-С, у плодов А(II) и В(III) от матерей А(II) и В(III) таких антител не находят.

Owen (цит. по Wiener [229]) получил чистую фракцию анти-С-агглютининов адсорбцией сывороток $O_{\alpha\beta}$ (I) эритроцитами опоссума и кролика, которые, содержат парциальный антиген В и, по-видимому, не содержат антигена С. После такой обработки оставшиеся в сыворотке антитела анти-С реагировали

с эритроцитами А и В, и их можно было удалить эритроцитами А или В в адсорбционной пробе. Однако для окончательного доказательства того, что С-, α - и β -агглютинины являются самостоятельными независимыми друг от друга антителами, не достаёт эксперимента, в котором антигены А и В были бы разрушены ферментативно (не реагировали бы с сыворотками анти-А и анти-В), но при этом сохранили бы антиген С (продолжали бы агглютинироваться анти-С-сывороткой или элюатом $\alpha\beta$). Только в том случае, если эритроциты не агглютинируются α и β , но продолжают агглютинироваться анти-С-антителами, можно не только с достаточной степенью уверенности констатировать существование антигена С, но и с помощью такого реактива изучить закономерности наследования этого антигена, возможные его разновидности и комбинации. В наших экспериментах ферментативное разрушение В-антигена приводило одновременно к утрате их способности реагировать с МКА анти-АВ. Иными словами разрушение В-антигена влекло за собой разрушение антигена С. Однако, несмотря на отрицательный результат этого эксперимента, полученные нами данные в целом со всей очевидностью свидетельствуют о наличии третьего антигена в системе АВО, существование которого блестяще предсказал Wiener.

Подгруппы крови

А₂ и А₂В

Эритроциты А(II) с пониженными агглютинационными свойствами впервые описали Dungern и Hirszfeld в 1911 г. [94].

Landsteiner и Levine [133] подразделили фенотип А на подгруппы А₁ и А₂.

Около 88 % лиц группы А относятся к подгруппе А₁, 12 % – к подгруппе А₂. Среди лиц АВ(IV) 80 % А₁В, 20 % А₂В. Ранее полагали, что лица А₁ имеют антигены А и А₁, а лица А₂ – только антиген А. Клетки А₁ и А₂ несут различное количество антигенного вещества, имеющего в то же время и некоторые качественные отличия. Так, сыворотки анти-А лиц, имеющих группу крови В(III), содержат 2 фракции анти-А-антител: одна фракция (анти-А) реагирует с эритроцитами А₁ и А₂, другая (анти-А₁) – только с эритроцитами А₁ (Wiener и соавт. [225, 227]). Адсорбция сывороток анти-А эритроцитами А₂ позволяет получить реактив, который не реагирует с эритроцитами А₂, но сохраняет высокую активность по отношению к эритроцитам А₁ и может быть использован для дифференцировки образцов эритроцитов А на А₁ и А₂ (Р.М. Уринсон [61]).

Для определения подгрупп А используют экстраагглютинины α_1 и α_2 , специально отобранные моноклональные антитела анти-А, а также лектины *Dolichos biflorus* и *Ulex europaeus*. Первый из них реагирует с эритроцитами А₁, второй – с эритроцитами А₂.

У лиц А₁ с частотой примерно 1 на 10 000 встречаются экстраагглютинины α_2 . Лица А₂ и А₂В содержат экстраагглютинины α_1 с частотой 1 на 50 и 1 на 5 соответственно.

Гены А¹ и А² передаются по наследству. Лица А¹А² имеют фенотип А₁.

Присутствие аллеля A^2 можно обнаружить при семейном исследовании. Если один из родителей передает аллель A^2 , а другой O или B , фенотип ребенка будет A_2 или A_2B .

Оба аллеля (A^1 и A^2) кодируют синтез ацетилгалактозаминилтрансфераз, которые присоединяют терминальные углеводные группировки A к веществу H . Указанные трансферазы отличаются друг от друга кинетической активностью, оптимумом рН, изоэлектрическими точками. A_1 -трансфераза обладает большей активностью.

H -ацетилгалактозаминины как акцепторный субстрат также, по-видимому, не идентичны, что вносит свой вклад в разнообразие строения антигена A .

Предполагают, что различия A_1 и A_2 обусловлены липидсвязанными цепями 3 (тип 3Н и 4Н). Поскольку A_1 -трансфераза более активно присоединяет терминальные углеводные группировки, на цепях 3Н эритроцитов A_1 образуется большее число A -антигенных копий, а на цепях 3Н клеток A_2 в силу меньшей активности A_2 -трансферазы образуется меньшее число копий. Таким образом, 3Н-цепи лиц A_2 получают существенно меньше вещества A . В то же время на них остается больше вещества H , чем и объясняется большая экспрессия H -антигена на эритроцитах A_2 по сравнению с эритроцитами A_1 .

В количественном отношении антиген H находится в реципрокных соотношениях с A и B . Как отмечено выше, иммунодоминантные A - и B -сахара присоединяются к H -цепям типов 1, 2, 3 и 4. По мере увеличения количества присоединенных A - или B -антигенных группировок содержание серологически выявляемой субстанции H уменьшается. Поскольку фенотипы A_1 и B несут большее количество иммунодоминантных группировок, серологически выявляемое количество антигена H на таких клетках минимально. Иными словами, исходное количество вещества H на клетках указанных групп заблокировано или преобразовано в A - и B -детерминанты. Это убедительно подтверждают результаты сравнительного исследования содержания вещества H на эритроцитах A_2 и O . Эритроциты A_2 содержат меньше антигена A , однако количество антигена H на них выше по сравнению с клетками A_1 и B . На эритроцитах A_2 для антител анти- H доступно гораздо большее количество соответствующих антигенных участков. Количество антигена H на эритроцитах A_1 и B иногда настолько мало, что некоторые из носителей этих фенотипов вырабатывают анти- H -антитела, не реагирующие с собственными клетками. У лиц A_2 анти- H -антитела не образуются.

Предположение о том, что вещество H экранировано на клетках детерминантами A и B подтверждается и тем, что эритроциты A_3 , A_x и других слабых подгрупп по количеству содержащегося в них вещества H приближаются к клеткам группы O . Поскольку аллель O является молчащим, вещество H на эритроцитах O свободно от группоспецифических углеводных группировок. В силу этого эритроциты O реагируют с анти- H -антителами более интенсивно, чем клетки A_2 , и анти- H -антитела у лиц O никогда не образуются.

Интересная деталь, эритроциты группы O удавалось преобразовать *in vitro* в A или B посредством обработки A - или B -трансферазой в присутствии A - и

В-специфического донорского субстрата (Romano и соавт., цит. по Issitt и Anstee [122]). Н-дефицитные клетки O_h (Бомбей) такой конверсии не поддавались.

Реципрокные количественные соотношения вещества Н с А и В наблюдаются при исследовании секретов лиц выделителей. Исключение составляли выделители с фенотипом пара-Бомбей, секретирующие А или В, но не Н, а также индивиды A_{int} (см. A_{int}), у которых реципрокность А, В и Н нарушена.

Ослабление антигена А у лиц АВ

У лиц, имеющих генотип A^1/B , А- и В-специфические трансферазы обладают одинаковой активностью в отношении присоединения соответствующих иммунодоминантных группировок.

При генотипе A^2B , A^3/B и A^x/B активность А-трансфераз снижена, и они менее успешно конкурируют с В-трансферазой в освоении Н-участков. Таким образом, гликозилирование Н-цепей у лиц A_2B осуществляется в основном галактозой (В-специфичность), а для присоединения глюкозамина (А-специфичность) свободных Н-участков остается мало.

При генотипе A^2/O к доступным для гликозилирования Н-цепям присоединяется большее число иммунодоминантных группировок, экспрессия антигена А выше. Таким образом, эритроциты A_2 несут больше антигенных эпитопов А по сравнению с эритроцитами A_2B и соответственно сильнее реагируют с анти-А-антителами.

Известны случаи, когда мужчины A_2B имели детей A_1 . Казалось бы – отцовство следовало исключить. Однако при изучении активности трансфераз установлено, что мужчины имели генотип A^1B , несмотря на фенотипическую принадлежность к подгруппе A_2B .

Другие варианты слабого антигена А

Существенно реже по сравнению с подгруппой A_2 встречаются другие варианты антигена А, которые отличаются друг от друга убыванием вещества А и уменьшением соотношения последнего с веществом Н (табл. 3.9).

У одного и того же индивида со слабым вариантом антигена А часть эритроцитов может содержать большее количество А-эпитопов, а другая часть эритроцитов – существенно меньшее. В связи с этим одни эритроциты агглютинируются сильнее, другие слабее или вовсе не агглютинируются. В наличии двух популяций эритроцитов (несущей и не несущей А-антигены) легко убедиться при использовании метода иммунофлюоресценции. Эритроциты, адсорбировавшие большее количество анти-А-сыворотки, меченой флюоресцеином, дают сильное свечение, а эритроциты, слабо реагирующие с сывороткой, дают слабое свечение. При этом наблюдают мелкие интенсивно светящиеся агглютинаты на фоне свободно лежащих слегка флюоресцирующих эритроцитов.

Серологическая характеристика подгрупп А

Фенотип	Выраженность реакции с антителами				Групповые субстанции в слюне
	анти-А	анти-АВ	анти-А ₁	анти-Н	
A ₁	++++	++++	++++	±	А
A _{int}	+++	++++	+	++	А и Н
A ₂	++	+++	0	+++	То же
A ₃	±	++	0	++++	"
A _x	0/±	+ / +++	0	++++	Н
A _m	+	+	0	++++	А и Н
A _{end}	0/±	0/±	0	++++	Н
A _{bantu}	+	+ / +++	0	++++	То же
A _{pac}	0/+	0/+	0	++++	"
A _{lae}	0	0	+++	++++	"
A _{finn}	±		0	++++	"

Возникновение 2 или более популяций эритроцитов, несущих различное количество А-эпитопов, обусловлено А-трансферазами, модифицированными вирусами или сформировавшимися под влиянием атипичных АВО-аллелей.

Агглютинационные свойства эритроцитов различных подгрупп А, а также число А-эпитопов весьма переменны (табл. 3.10).

Таблица 3.10

Агглютинабельность эритроцитов подгрупп А
и число антигенных сайтов на 1 эритроцит

Фенотип	Агглютинабельность, %	Число антигенных участков на 1 эритроцит
A ₁	100	10,5 (7,95-14,56) × 10 ⁵
A ₂	96 ± 2	2,21 (1,29-3,53) × 10 ⁵
A ₃	63 ± 10	0,35 (0,07-1,0) × 10 ⁵
A _{end}	10 ± 5	0,035 ((0,011-0,044) × 10 ⁵
A _x	33 ± 10	0,048 (0,014-0,10) × 10 ⁵
A _m , A _y	0	0,012 (0,001-0,019) × 10 ⁵
A _{el}	0	0,07 (0,001-0,014) × 10 ⁵

Варианты антигена А получили индивидуальные названия, однако это не означает, что каждый из них представляет независимую генетически детерминированную подгруппу. Они скорее являются исключением из правил нормального формирования группового вещества.

A_{int}

Вариант A_{int} (intermediate) занимает промежуточное положение между A_1 и A_2 . Эритроциты A_{int} реагируют с антителами анти-Н сильнее, чем эритроциты A_2 , но существенно слабее, чем эритроциты A_1 . Вариант A_{int} распространен среди негроидов.

A_3

Friedenreich в 1936 г. описал слабый вариант антигена А – A_3 . Посемейное исследование позволило установить, что аллель A^3 передается по наследству. Особенностью эритроцитов A_3 является то, что они неодинаково реагируют с антителами анти-А и анти-А,В (Young и соавт. [247]). С помощью метода иммунофлюоресценции удалось показать, что эритроциты A_3 представлены двумя субпопуляциями. Одна из них содержит относительно большое количество антигена А, в то время как на другой он представлен в следовых количествах (Reed [185]). Агглютинация таких эритроцитов напоминает кровяную химеру (мелкие агглютинаты на фоне неагглютинированных эритроцитов). Антитела анти-АВ агглютинируют обе популяции эритроцитов, и химера не прослеживается.

Marsh и соавт. [151] считают, что эритроциты A_3 в отличие от варианта A_{mos} не являются смесью эритроцитов A_2 и О. Антитела анти-А практически не агглютинируют эритроциты A_3 , но адсорбируются на них и могут быть элюированы (Reed [185]). При изучении различных образцов крови указанной подгруппы установлены вариации в активности А- и Н-трансфераз. Как уже отмечено выше, моноклональные антитела анти-А дают с эритроцитами подгруппы A_3 отчетливо положительные реакции. Таким образом, нет оснований полагать, что антиген A_3 , экспрессированный на эритроцитах A_3 , качественно отличается от A_1 и A_2 . В слюне выделителей, имеющих подгруппу A_3 , присутствуют субстанции А и Н.

Лица, имеющие подгруппу A_3 , встречаются с частотой менее 0,01 %. Сыворотки некоторых из них содержат экстраагглютинины α_1 .

A_x

Вариант A_x включает в себя подгруппы, которые ранее обозначали как A_4 , A_5 , A_6 , A_7 , A_8 по мере убывания антигена. Различия указанных фенотипов имеют в основном количественный характер и улавливаются лишь при тонком количественном измерении адсорбции – элюции антител эритроцитами и оценке нейтрализации антител слюной (Н.В. Минеева и др. [44], П. Проданов [54, 55], Mohn и соавт. [158], Stamps и соавт. [203], Vos [219], Wylie и соавт. [235]).

Серологические особенности подгруппы A_x сводятся к следующему:

- эритроциты A_x не агглютинируются большинством сывороток лиц группы В, однако реагируют с антителами анти-А,В лиц группы О, агглютинация не носит смешанного характера;
- эритроциты A_x специфически адсорбируют анти-А-антитела, и последние могут быть элюированы;

- сыворотки крови лиц A_x обычно содержат экстраагглютинины α_1 и иногда α_2 ;
- помимо субстанции Н в слюне выделителей, имеющих подгруппу A_x , содержатся следы группового вещества А.

Как уже отмечалось, большинство антител анти-А лиц группы В не агглютинирует эритроциты A_x . Сыворотки крови лиц В, иммунизированных групповым веществом А, напротив, обладают такой способностью. Моноклональные реагенты анти-А выявляют подгруппу A_x , однако в некоторых случаях эти тест-системы взаимодействуют также и с антигеном В.

Эритроциты A_x очень редки – 1 : 40 000–77 000 (Reid, Lomas-Francis [186]).

Специфическая А-трансфераза обычно отсутствует в сыворотках крови и на эритроцитах лиц подгруппы A_x , активность Н-трансферазы снижена.

Результаты посемейных исследований противоречивы. В некоторых семьях удавалось проследить наследование подгруппы A_x как фенотипического проявления редкого аллеля A_x . В других семьях пробанды A_x имели родителей О (Beckers и соавт. [73], Valdes и соавт. [214], Van Loghem и соавт. [215]). Ducos и соавт. [93] наблюдали детей A_x в семьях, где один из родителей имел группу A_2B .

Дифференцировать подгруппы A_2/B и A_x/B можно по отсутствию в сыворотке крови лиц A_x/B А-специфической трансферазы.

Как отмечают Issitt и Anstee [122], некоторые производители моноклональных антител предъявляют повышенные требования к своим реактивам и используют для оценки их качества эритроциты A_x .

A_{mos}

Выявлены лица группы А, эритроциты которых проявляли мозаичный (mosaic – отсюда и обозначение) характер агглютинации со специфическими антителами. Эритроциты A_{mos} , будучи смешанными с реагентами анти-А, отличались от A_3 и A_x тем, что процент неагглютинированных клеток был постоянным и не зависел от активности анти-А-антител в тест-системе. Эритроциты, не вовлеченные в агглютинацию, не обладали способностью адсорбировать анти-А-антитела. Активность сывороточных А-трансфераз у лиц A_{mos} снижена.

Возникновение варианта A_{mos} связывают с соматическими мутациями в отдельных клонах гемопоэтических клеток (Marsh и соавт. [151]), в результате чего наряду с эритроцитами, содержащими антиген А, продуцируются эритроциты, лишенные этого антигена.

A_m

Фенотип A_m , описанный Gammerlgaard в 1942 г., сначала был обозначен им как A_x , но, поскольку найденный вариант отличался от A_x , вновь открытую подгруппу переименовали в A_m . Эритроциты A_m реагируют очень слабо и не со всеми образцами антител анти-А и анти-А,В. Присутствие антигена А в эритроцитах устанавливается с помощью адсорбции – элюции. У лиц A_m выделителей

количество вещества А и Н в секретах приближается к норме. Сыворотки их крови, как правило, не содержат антител анти- A_1 . При посемейных исследованиях установлено, что ген A^m передается по наследству как редкий аллель ABO . Среди французов данный фенотип встречался с частотой 1 на 150 тыс. (Darnborough и соавт. [88]), среди китайцев Тайваня – 1 на 400 тыс. (Daniels [87], Darnborough и соавт. [88]). Несмотря на редкость фенотипа A_m , удалось идентифицировать 2 его разновидности с помощью детального анализа свойств сывороточных α -1,3- N -галактозаминилтрансфераз. Активность этих ферментов отличалась по кинетическим характеристикам при определенных значениях pH. В целом активность А-трансфераз у лиц подгруппы A_m ниже, чем у лиц A_2 . Найдены лица группы $A_m B$. Посемейные исследования не позволили установить наследственную передачу A_m -фенотипа.

A_y

Подгруппа A_y напоминает A_m , однако имеет отличия:

- элюаты анти-А-антител, снятые с эритроцитов A_y , менее активны по сравнению с элюатами, снятыми с эритроцитов A_m ;
- слюна лиц A_y выделителей содержит существенно меньше вещества А по сравнению с лицами A_m ;
- сыворотка крови людей A_y содержит следовое количество А-трансферазы, а у индивидов A_m этот фермент отчетливо выявляют (Drozda и соавт. [92], Issitt, Anstee [122], Reid, Lomas-Francis [186]).

Полагают, что фенотип A_y не передается по наследству, а возникает в результате мутации зародышевых клеточных линий в пределах одной и той же семьи.

A_{el}

Подгруппа A_{el} (elution) названа так по методу, с помощью которого удается обнаружить присутствие антигена А на эритроцитах. Антитела анти-А и анти-А,В не агглютинируют эритроциты A_{el} , однако адсорбируются на их поверхности, что подтверждают методом адсорбции – элюции. В сыворотках крови лиц A_{el} А-трансфераза не выявляется, содержание Н-трансферазы снижено.

Фенотип A_{el} встречается редко: 1 на 100 тыс обследованных, преимущественно среди монголоидов (Solomon и соавт. [197], Sturgeon и соавт. [208]). Посемейными исследованиями показана передача гена A^{el} как редкого аллеля локуса ABO .

A_{end} (A_{finn} , A_{bantu})

Эти варианты антигена А отличаются крайне слабой экспрессией (Mohn и соавт. [157], Nevanlinna и соавт. [168], Sturgeon и соавт. [208]), поэтому и обозначены как «end».

Антиген A_{end} практически не реагирует с антителами анти-А,В лиц группы О, не взаимодействует с антителами анти-А лиц группы В. Некоторое количество группового вещества А выявляют в слюне.

Подгруппа A_{end} найдена всего дважды среди 150 тыс. французских доноров.

Другой, несколько отличающийся от A_{end} , вариант был описан у финнов, в связи с чем и получил обозначение A_{finn} . Его находили с частотой 1 на 1000–6000 обследованных в различных районах Финляндии (Mohn и соавт. [157]). Агглютинация эритроцитов A_{finn} с антителами анти-А и анти-А,В различима лишь при микроскопировании. В одном поле зрения насчитывают от 2 до 10 агглютинатов, каждый из которых состоит из 4–6 эритроцитов (Mohn и соавт. [157]). Слюна выделителей содержит вещество Н, вещество А отсутствует. Экстраагглютинины анти- A_1 выявлены в сыворотках крови всех лиц A_{finn} . Этим подгруппа A_{finn} отличается от других вариантов A_{end} . Issitt и Anstee [122] считают выделение подгруппы A_{finn} в качестве самостоятельной недостаточно обоснованным.

Еще один вариант A_{end} , получивший обозначение A_{banttu} , выявлен в Южной Африке у негроидов банту с частотой 4–8 % (Nevanlinna и соавт. [168], Sturgeon и соавт. [208]). Эритроциты A_{banttu} реагируют с антителами анти-А несколько интенсивнее, чем A_{end} . Сыворотки крови некоторых лиц A_{banttu} содержали экстраагглютинины анти- A_1 . Посемейные исследования подтвердили, что аллель A^{banttu} передается по наследству. Высказано предположение, что в негроидной популяции этот ген появился сравнительно недавно вследствие миграции населения Африки в южном направлении. Он практически отсутствует среди негроидов Западной Африки и их потомков, проживающих в настоящее время в Америке.

A_{lae}

Название антигена «lae» происходит от аббревиатуры слов «лектин», «адсорбция», «элюция».

Вариант A_{lae} описан Schuh, Vyas, Fudenberg в 1972 г. у 9 членов одной французской семьи. Присутствие антигена А в эритроцитах A_{lae} было установлено с помощью адсорбции и элюции лектина анти- A_1 из *Dolichos biflorus*. В слюне субстанция А отсутствовала. Сыворотки крови лиц A_{lae} реагировали с эритроцитами A_1 , A_2 и В.

Считается, что указанный фенотип это результат действия редкого гена в локусе *ABO*.

Вариант A_{lae} является, по-видимому, первым промежуточным субстратом между антигенами О и А. Об этом свидетельствует тот факт, что эритроциты $OCad+$, так же как A_{lae} , способны, хотя и в меньшей степени, адсорбировать лектин *Dolichos biflorus*.

A_{pae}

Обозначение «pae» также представляет собой аббревиатуру: *p* – лектин из белковых желез улитки *Helix pomatia*, с помощью которого антиген А выявляют на эритроцитах, *ae* – метод детекции: адсорбция, элюция.

Подгруппа A_{pae} была обнаружена в 1987 г. Stemps и соавт. сразу в 3 семьях.

Предполагают, что фенотип A_{pae} является вариантом подгруппы A_x и A_{lae} .

Практическое значение подгрупп А

Известный иммуносеролог Peter Issitt в 4-м издании своей книги «Applied Blood Group Serology» (стр. 209) приводит каламбур: A_{end} и A_{finn} – end и finish – означает, что пора остановиться в поиске вариантов с более слабым антигеном А. Их сложно дифференцировать, но в этом и нет необходимости. Реагенты анти-А, используемые в настоящее время в учреждениях службы крови, выявляют практически все трансфузионно опасные варианты антигена А.

Ранее, вплоть до 2000-х годов, вариантам антигена А особого значения в трансфузиологии не придавали. Исследованиями, проведенными в начале 1940-х годов Н.В. Поповым, Н.И. Блиновым и Р.М. Уринсон, было показано, что различия иммуногенов A_1 и A_2 в серологическом и клиническом аспектах носят количественный, а не качественный характер. Вместе с тем обращалось внимание трансфузиологов на то, что подгруппу A_2 иногда трудно выявить вследствие замедленной агглютинации эритроцитов, поэтому она может служить причиной ошибок при определении группы крови (Р.М. Уринсон [61]). В частности, у лиц A_2 и A_2B группа крови может быть определена как О и В. Это положение, несомненно, было справедливо для того периода, когда в учреждениях службы крови использовали недостаточно стандартизированные изогемагглютинирующие сыворотки. В настоящее время оно утратило актуальность. Стандартизация изогемагглютинирующих сывороток по эритроцитам A_2 , внедренная Р.М. Уринсон в работу СПК СССР в 1940-х годах, решила проблему. Система заготовки крови, предусматривающая определение группы крови у доноров перекрестным методом, позволила исключить ошибки, обусловленные слабыми А-антигенами (Р.М. Уринсон [61]).

Следует упомянуть еще два обстоятельства, свидетельствующие о том, что проблема подгрупп крови не столь остра, как ее представляют некоторые специалисты.

Ошибка при определении подгруппы крови у реципиента, ожидающего трансфузию эритроцитов, как правило, себя не проявляет и часто остается незамеченной. Посттрансфузионное осложнение не развивается, поскольку отобранные для трансфузии эритроциты донора О совместимы с кровью реципиента A_2 , а эритроциты донора В совместимы с кровью реципиента A_2B .

Таким образом, подгруппы А для реципиента, т. е. в сфере клинической трансфузиологии, значения не имеют.

Подгруппы А имеют значение, и то весьма относительное, в сфере производственной трансфузиологии, при заготовке эритроцитов, а именно при определении групповой принадлежности доноров. Однако и в этом случае нет необходимости определять подгруппы крови, о них достаточно помнить. Если эритроциты доноров A_2 и A_2B ошибочно маркированы как О и В, то реципиенту О могут перелить эритроциты A_2 , а реципиенту В – эритроциты A_2B . Проба на индивидуальную совместимость крови донора и реципиента позволит выполнить такую трансфузию, так как в ряде случаев результат этой пробы будет отрицательным.

По мнению классиков клинической трансфузиологии (Mollison и соавт. [159]), гемолитические посттрансфузионные реакции в таких случаях могут иметь место, но их выраженность невелика по сравнению с другими иногруппными трансфузиями, и они легко купируются. Эритроциты A_2 , несущие небольшое количество А-эпитопов, менее чувствительны к повреждающему действию специфических антител. Клинически значимый гемолиз *in vivo* развивается лишь в тех случаях, когда анти-А-антитела в сыворотке крови реципиента имеют высокую активность и титр (1 : 1000 и выше), что встречается редко.

С начала 2000-х годов некоторые специалисты службы крови поднимают вопрос о необходимости учета подгрупп А при переливании эритроцитосодержащих компонентов крови. Распространяются реагенты для идентификации подгрупп и рекомендации переливать лицам A_2 только эритроциты A_2 , а лицам A_2B – эритроциты A_2B . Указанные рекомендации не имеют научного обоснования.

За последние 50 лет в Российской Федерации выполнено не менее 30 млн трансфузий эритроцитов группы А реципиентам группы А, из которых 12 % (согласно статистике) имели подгруппу A_2 . Ни одного случая посттрансфузионного осложнения, обусловленного различием донора и реципиента по подгруппе А, не зафиксировано.

Подгруппы антигена В

Слабые варианты антигена В встречаются реже, чем А, преимущественно в монголоидных популяциях (Bhatia и соавт. [78], Lin-Chu и соавт. [144], Marsh и соавт. [150], Simmons и соавт. [196], Yamamoto [238], Yokoуama и соавт. [240], Yoshida и соавт. [246], Yu и соавт. [248]). Слабые варианты В труднее поддаются систематизации. Salmon (1976) предложил подразделять варианты В на B_3 , B_x и B_m . Другие специалисты считают такую номенклатуру неудачной, поскольку она формально повторяет классификацию подгрупп А (A_3 , A_x , A_m), но на практике ей не соответствует. Другой подход, основанный на подсчете процента агглютинированных и неагглютинированных эритроцитов, предложили Lopez и соавт. в 1973 г. Авторы подразделили варианты В на B_{60} , B_{20} и B_0 .

Экспрессия антигена В выше у негроидов, чем у лиц белой расы.

B_3

Вариант B_3 описали Wiener и Cioffi (цит. по Daniels [87]). Эритроциты проба́нда показывали смешанный характер агглютинации с антителами анти-В и анти- A_2B . В слюне присутствовало вещество В. Фенотип B_3 зафиксирован у французов с частотой 1 на 10 000, у китайцев – 1 на 900 среди лиц группы В и 1 на 1800 среди лиц группы АВ, в последнем случае фенотип соответствовал A_1B_3 (Lin-Chu и соавт. [144]). Посемейные исследования подтвердили наследственную передачу признака B_3 как продукта редкого аллеля *ABO*-локуса. У лиц подгруппы B_3 В-трансфераза присутствовала в сыворотке крови, на эритроцитах ее не выявили (Lin-Chu и соавт. [144]).

V_x

Для эритроцитов V_x характерны слабые реакции с антителами анти-В и анти-А,В. Сыворотка крови лиц V_x содержит слабые антитела анти-В, в секретах выделителей имеется небольшое количество вещества В. Посемейными исследованиями показана передача гена B^x по наследству как редкого аллеля *ABO*-локуса. В-трансфераза в сыворотках крови людей подгруппы V_x не выявлена.

V_m

Эритроциты этой подгруппы не агглютинируются антителами анти-В и анти-А,В. Антиген В выявляют методом адсорбции – элюции. В сыворотке крови лиц V_m анти-В-антитела обычно отсутствуют. Содержание В-трансферазы в сыворотке крови снижено, на эритроцитах – в следовом количестве (Gundolf и соавт. [114]).

V_{el}

Эритроциты V_{el} не агглютинируются антителами анти-В и анти-А,В; вещество В в секретах отсутствует, сыворотки крови иногда содержат антитела анти-В. В-трансфераза не выявлена ни в сыворотке крови, ни на эритроцитах. Прослежена наследственная передача гена B^{el} .

V_w

Фенотип нескольких лиц, имевших эритроциты со слабой экспрессией антигена В, названный V_w , не удалось идентифицировать серологическими методами. Различия с другими вариантами В выявлены только молекулярно-генетическими методами.

Категории слабого антигена В

Race и Sanger [184] предложили разделить подгруппы В на три категории (табл. 3.11).

Таблица 3.11

Категории и подгруппы антигена В

Категория	Антиген	Выраженность реакции	Антитела в сыворотке	Выделительство
1	V_v	Слабая с анти-В и анти-А,В	Анти-В, Анти-А	В и Н
2	V_m, V_w, V_x	Слабая с анти-В и анти-А,В	Анти-А	В и Н
3	V_3, V_x	Слабая с анти-А,В и некоторыми анти-В. Выявляется адсорбцией – элюцией	Анти-А	Н

Категория 1

Эритроциты лиц этой категории В слабо агглютинируются антителами анти-В и анти-А,В. Наряду с агглютинидами анти-А сыворотка содержит анти-В-антитела. В секретах выделителей содержатся субстанции В и Н. В одном сообщении этот фенотип был обозначен как V_m^H . Как полагают авторы, он возник в результате супрессорного воздействия со стороны генов, независимых от локуса АВО, поскольку у других членов семьи ген В функционировал нормально (Marsh et al., цит. по Issitt, Anstee [122]).

Категория 2

Эритроциты этой категории слабо агглютинируются антителами анти-В и анти-А,В. Секреты выделителей содержат субстанцию Н, а вещество В снижено или в следовом количестве. Сыворотки крови антител анти-В не содержат. В одном случае эритроциты В категории 2 были перелиты реципиенту с группой О. Какой-либо реакции гемотрансфузия не вызвала.

Категория 3

Эритроциты В категории 3 не агглютинируются антителами анти-В и анти-А,В или дают с ними очень слабые реакции. Слюна содержит следовое количество веществ Н и В. Иногда вещество В в секретах отсутствует. Антител анти-В сыворотка крови лиц В категории 3 не содержит.

Другие подгруппы В

Эритроциты В, слабо реагировавшие со специфическими антителами, были названы V_2 по аналогии с A_2 . Для другого варианта, обозначенного V_v , характерно отсутствие реакции с аллогенными анти-В-реагентами. Эти эритроциты несли В-подобный антиген, напоминающий нефукозилированный парциальный В-антиген эритроцитов кролика. Сыворотка крови содержала особую форму антител анти-В, В-трансфераза в ней отсутствовала. Установлено, что ген, контролирующий фенотип V_v , передавался по наследству. При обследовании 567 210 доноров г. Гонконга найдено 46 лиц V_v и 8 AV_v (Lin-Chu и соавт. [144]).

V_{mos}

Эритроциты V_{mos} , как и A_{mos} , представляют собой 2 популяции клеток. Одна популяция реагирует, а другая не реагирует с анти-В-реагентами. Продуктивность сывороточных В-трансфераз у лиц V_{mos} нарушена вследствие соматических мутаций (Marsh и соавт. [151]).

Фенотипы В(А) и А(В)

Сообщения о выявлении фенотипов В(А) и А(В) стали появляться по мере получения соответствующих моноклональных антител анти-А и анти-В.

Аминокислотная последовательность, ассоциированная с А-, В- и двойной (А и В)-трансферазной активностью ферментов

Синтезируемый субстрат	Аминокислотная замена в позиции				
	176	234	235	266	268
А	Arg	Pro	Gly	Leu	Gly
В	Gly	Pro	Ser	Met	Ala
В(А)	Gly	Pro	Gly	Met	Ala
В(А)	Gly	Ala	Ser	Met	Ala
<i>cis</i> AB	Arg	Pro	Gly	Leu	Ala
<i>cis</i> AB	Gly	Pro	Ser	Leu	Ala

А- и В-гликозилтрансферазы проявляют разную активность по отношению к акцепторному субстрату (табл. 3.12). Высокоавидная В-трансфераза способна в ряде случаев присоединять к веществу Н, помимо D-галактозных остатков, некоторое количество глюкозамина и превращать вещество Н в А-подобную субстанцию. А₁-трансфераза иногда способна придавать исходной Н-субстанции В-антигенность. Следы антигенов А и В на эритроцитах В и А отчетливо выявляют некоторые моноклональные антитела (Beck и соавт. [71, 72]). Указанные варианты фенотипов названы В(А) и А(В). Вместе с тем следует с осторожностью относиться к таким сообщениям. Высокоактивные моноклональные антитела анти-А способны выявить соответствующий антиген на эритроцитах лиц с подгруппами А₃В и А_xВ, которые ранее могли быть фенотипированы как В. Тем не менее результаты некоторых посемейных исследований свидетельствуют о существовании гена *B(A)* и его передаче по наследству (Yamamoto [237]). В случаях с группой крови, получившей обозначение А(В), речь в действительности могла идти о приобретенном В-антигене у лиц с генотипами *A¹A¹* и *A¹O*.

Приобретенный В-антиген

Известно несколько случаев, когда лица, имеющие группу крови А, на некоторое время приобретали группу крови А(В). Носителями приобретенного антигена В были, как правило, пациенты с опухолями и инфекциями желудочно-кишечного тракта. Приобретенный антиген В наблюдали только у лиц, имеющих группу крови А. Лиц группы О среди носителей приобретенного В-антигена не выявили. Приобретенный В-антиген иногда обнаруживали и у здоровых людей (Garratty и соавт. [108]).

Все лица, носители приобретенного В-антигена, являлись выделителями веществ А и Н. Вещество В в их секретах отсутствовало. Сыворотка крови содержала А-трансферазу, В-трансфераза отсутствовала.

Антитела анти-В, имеющиеся в крови носителей приобретенного антигена В, реагировали с эритроцитами В, но не реагировали с собственными, А(В), эритроцитами.

Присутствие антигена В часто имело транзиторный характер (Marsh [149]).

Приобретенный В-антиген выражен слабее по сравнению с нормальным В-антигеном у лиц группы В и АВ. Отмечены количественные вариации его экспрессии. Его лучше определять антителами анти-В от лиц А₂, чем от лиц А₁. В сыворотке крови некоторых людей О и А присутствует особая фракция антител, специфически реагирующих с приобретенным В-антигеном. Последнюю можно выделить адсорбцией – элюцией. Некоторые моноклональные антитела анти-В реагируют с приобретенным В-антигеном. При иммунизации животных также удавалось получить антитела, которые специфически реагировали с приобретенным антигеном В.

Группа крови лиц с приобретенным В-антигеном в рутинных тестах интерпретируется как АВ (Gerbал и соавт. [111]). Описано гемотрансфузионное осложнение с летальным исходом, когда реципиент группы А с приобретенным антигеном В получил трансфузию эритроцитов АВ (Garratty и соавт. [108]). Отмечено также, что эритроциты, несущие приобретенный В-антиген, нередко обладают полиагглютинабельностью (Veneman и соавт. [216]). Первоначально полагали, что появление антигена В обусловлено адсорбцией на эритроцитах А В-подобных бактериальных гликолипидов. Позднее было показано, что приобретенный антиген В является результатом своеобразного энзимирования эритроцитов, сопровождающегося деацетилированием мембраны (Schenkel-Brunner [195]). Сыворотки крови некоторых лиц с приобретенным В-антигеном обладали способностью конвертировать эритроциты А в А(В) (Stayboldt и соавт. [204]). Оказалось, что они содержат фермент, вызывающий частичное деацетилирование N-ацетилгалактозамина, в результате чего появляется В-серологическая активность, выявляемая моноклональными антителами (Okubo и соавт. [173]). В пользу деацетилирования как причины указанного феномена свидетельствовали также другие факты: во-первых, только эритроциты группы А способны приобретать антиген В, во-вторых, экспрессия приобретенного антигена В обратно пропорциональна А-серологической активности эритроцитов.

Деацетилазы удалось выделить из культуры *Clostridium tertium* и некоторых штаммов *Escherichia coli*. С помощью этих ферментов на эритроцитах А удавалось воспроизвести В-серологическую активность. Эритроциты группы О такой конверсии не поддавались (Herron и соавт. [118]). Обработка эритроцитов, несущих приобретенный антиген В, ангидрид ацетатом устраняла В-серологическую активность, при этом экспрессия антигена А восстанавливалась до первоначального уровня (Gerbал и соавт. [112]).

А-трисахариды, деацетилированные химическим путем, ингибировали активность анти-В-антител по отношению к приобретенному В. По отношению к нормальному антигену В ингибиции не наблюдали. В-трисахариды, в которых галактозный остаток был заменен на аминокгруппу, обладали аналогичным эффектом. Агглютинация с приобретенным антигеном В не происходила, если в пробу добавляли галактозамин (Schenkel-Brunner [195]). С помощью

молекулярно-генетических методов удалось дифференцировать лиц с обычным (врожденным) и приобретенным антигеном В (Fisher и соавт. [105]).

Н-дефицитные фенотипы

Как уже отмечалось выше, антиген Н является единственным серологически определяемым антигеном системы Nn. Эта система генетически независима от АВО, но вместе с тем обе системы имеют отчетливую фенотипическую связь. Экспрессия антигена Н неодинакова на эритроцитах разных групп, особенно слабых подгрупп, и убывает в последовательности $O > A_2 > A_2B > B > A_1 > A_1B$.

У подавляющего большинства людей (99,99 %) эритроциты содержат Н-антиген, однако существуют редкие, Н-дефицитные фенотипы, при которых антиген Н отсутствует [77–79, 81]. К ним относят типы Бомбей и пара-Бомбей.

О_h (Bombay)

В 1952 г. Bhende и соавт. описали 3 жителей Бомбея (Индия), имевших необычную группу О. Сыворотка их крови агглютинировала эритроциты А, В и, что было весьма неожиданным, эритроциты О. При этом собственные эритроциты не агглютинировались. Помимо антител анти-А и анти-В, сыворотки указанных лиц содержали антитела анти-Н, в то время как антиген Н в эритроцитах отсутствовал, что также несвойственно группе О. Фенотип получил обозначение Bombay или О_h. Исследователи предположили, что локус *ABO* может содержать еще один аллель, который будучи в гомозиготной форме, приводит к формированию фенотипа О_h. Высказано также предположение, что указанный фенотип является результатом действия супрессорного гена, независимого от *ABO*. В последующие годы были найдены другие образцы крови Бомбей, в основном, среди лиц индийского происхождения (Abu Sin и соавт. [65], Aloysia и соавт. [67], Beattie и соавт. [70], Beranova и соавт. [75], Bhatia и соавт. [77, 78], Hrubishko и соавт. [120], Kitahama и соавт. [130], Mooges и соавт. [160], Sringarm и соавт. [202]).

Н-дефицитные фенотипы встречаются крайне редко. Помимо индийцев они выявлены у тамиллов – островитян Индийского океана, японцев, американских негров, жителей Таиланда и Судана (Daniels [87]).

Родителями лиц О_h часто являлись кровные родственники (Bhatia и соавт. [77, 79]). Во всех случаях о необычном фенотипе свидетельствовало присутствие антител анти-Н, агглютинирующих эритроциты О.

В слюне лиц О_h вещества А, В и Н отсутствуют.

Посемейные исследования подтвердили, что к возникновению фенотипа Бомбей гены локуса *ABO* не имеют прямого отношения.

Считается, что аллелем гена *H* является молчащий ген *h*. Таким образом, фенотип О_h, лишенный антигена Н, возникает у лиц, гомозиготных (*hh*) по этому редкому аллелю (Ogasawara и соавт. [172], Wagner и соавт. [221]). Высказанное авторами предположение подтвердили молекулярно-генетические исследования Lee и соавт. [139], Schenkel-Brunner [195], Wagner и соавт. [221], показавшие,

что лица O_h содержат полноценные гены A и B , однако из-за отсутствия субстанции-предшественника H синтез веществ A и B у них не происходит.

Родители O_h способны передавать гены A или B детям (рис. 3.5), и у последних эти гены нормально функционируют (Voak и соавт. [218], Yunis и соавт. [250]). Для лиц O_h , содержащих такие скрытые гены, приняты обозначения: O_h^O , O_h^A , O_h^B и O_h^{AB} . Верхний индекс указывает на то, какие гены имеются у лиц O_h .

В сыворотке крови и на эритроцитах людей O_h H -трансфераза отсутствовала. A - и B -трансферазы выявлялись у лиц O_h^A и O_h^B соответственно. Однако, несмотря на то, что эти ферменты имелись, они не могли выполнить свою функцию, поскольку субстрат H , подлежащий специфическому гликозилированию, у них отсутствовал. Эксперименты *in vitro* показали, что эритроциты O_h (Bombay) могут приобрести H -антиген в присутствии специфической H -трансферазы и далее могут быть конвертированы в A или B посредством добавления специфических A - или B -трансфераз и соответствующего акцепторного субстрата (Schenkel-Brunner [195]). Результаты посемейных исследований подтвердили, что активность H -трансферазы в 2 раза ниже у гетерозигот (H/h), чем у гомозигот (H/H).

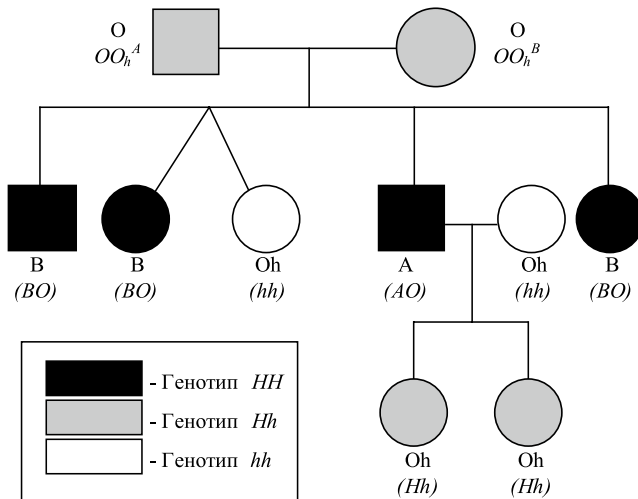


Рис. 3.5. Наследование фенотипа O_h (Bombay).

Принадлежность эритроцитов к H -дефицитному фенотипу O_h (Bombay) не была сопряжена с какими-либо дефектами эритроцитов. Все выявленные лица были соматически здоровы (Bhatia и соавт. [79]).

Para-Bombay

В том случае, если у носителей группы Бомбей ген H не функционирует, то у лиц, отнесенных к группе пара-Бомбей, функция гена H частично сохраняется. H -трансфераза имеет низкую активность, и вещество H синтезируется в существенно меньшем количестве, чем у других людей (Le Pendu и соавт. [138]).

А- и В-трансферазы соответственно гликозилируют меньшее количество исходной субстанции Н, поэтому экспрессия антигенов А или В у лиц, имеющих тип крови пара-Бомбей, существенно снижена (Lin-Chu и соавт. [145]).

По характеру реагирования эритроциты пара-Бомбей A_h напоминают эритроциты A_2 и A_x . Эритроциты A_h , так же как и эритроциты A_2 , обладают низкими агглютинационными свойствами и, так же как эритроциты A_x , реагируют не со всеми, а только с некоторыми образцами анти-А-антител.

Эритроциты пара-Бомбей B_h слабо реагируют с антителами анти-В.

Групповые субстанции А, В и Н в секретах лиц с типом крови пара-Бомбей выражены достаточно четко, на эритроцитах они присутствуют в следовых количествах.

Сыворотки крови лиц A_h содержат антитела анти-Н, анти-В и иногда анти- A_1 . У лиц B_h в сыворотке крови всегда присутствуют антитела анти-А, у некоторых обнаруживают парциальные антитела анти-В (Мак и соавт. [148]).

O_h (Reunion)

Фенотипы, подобные O_h Бомбей и пара-Бомбей A_h , B_h и AB_h , были выявлены у лиц французского происхождения, проживающих на небольшом острове Реюнион в Индийском океане, вблизи восточного побережья Африки. Эти фенотипы получили обозначение Reunion. В указанной популяции фенотипы O_h , A_h , B_h и AB_h имели ту же генетическую основу, что в других популяциях: мутацию гена *h* (Fernandez-Mateos и соавт. [103]).

Тип Реюнион отличается от типа Бомбей наличием вещества Н на эритроцитах. Антитела анти-Н, продуцируемые лицами фенотипа Бомбей, агглютинируют эритроциты Реюнион и эритроциты некоторых лиц O_h . Таким образом, обозначение O_h является не совсем точным, поскольку относится и к лицам, у которых вещество Н отсутствует (фенотип Бомбей), и к лицам, у которых содержится небольшое количество этой субстанции (фенотипы пара-Бомбей и Реюнион). При фенотипе пара-Бомбей и Реюнион антигены А или В столь слабо экспрессированы, что в нативных эритроцитах их можно обнаружить только с помощью адсорбции – элюции. Для дифференциации различий фенотипов O_h предложено использовать обозначения O_h Bombay и O_h Reunion. Лектин *Ulex europaeus* агглютинирует папаинизированные эритроциты O_h Reunion, папаинизированные эритроциты O_h Bombay указанный лектин не агглютинирует.

В настоящее время выявлены аллели *H*, кодирующие различную степень экспрессии вещества Н на эритроцитах, в том числе в сниженном количестве. В сыворотке крови лиц, имеющих фенотипы пара-Бомбей и Реюнион, Н-трансфераза не обнаружена, однако на эритроцитах она, по-видимому, присутствовала, поскольку А- и В-трансферазы у лиц A_h и B_h на эритроцитах имелись. Небольшое количество вещества Н у таких лиц полностью конвертировалось в субстанцию А и В соответственно. То, что в этих случаях исходным веществом для антигенов А и В была субстанция Н, было установлено экспериментально. Обработка

эритроцитов специально подобранными трансферазами (α -галактозилазой, экстрагированной из *Trichomonas foetus*) приводила к появлению Н-активности с одновременной утратой антигена В. Далее эти эритроциты (Н+В-) удавалось конвертировать в A_h (А+Н-) добавлением А-трансферазы [195].

Эритроциты лиц O_h Reunion выделителей не агглютинируются большинством анти-Н-сывороток и лишь иногда дают слабopоложительные реакции с высокоактивными анти-Н-антителами, присутствующими в сыворотках крови некоторых лиц O_h , или с другими анти-Н-реагентами. Эритроциты таких лиц обычно не реагируют с антителами анти-А и анти-В, однако клетки некоторых индивидов O_h^A выделителей могут вести себя в серологических тестах как A_x , демонстрируя слабopоложительные реакции с высокоактивными антителами анти-А, В лиц О. Подобные слабые варианты антигена В описаны у лиц O_h^B .

В секретах лиц O_h Reunion выделителей содержание вещества Н в норме, субстанции А и В также присутствуют, если данные лица имеют гены А и В. Сыворотки крови лиц O_h Reunion почти всегда содержат слабые холодовые анти-Н-подобные антитела. Их активность не ингибируется слюной выделителей групповых субстанций, они не реагируют с эритроцитами О новорожденных. Полагают, что эти антитела имеют специфичность анти-Н1.

Индивиды, отнесенные к Н-дефицитному типу, найдены среди представителей различных этнических групп – жителей Индии, Европы, Японии, Китая, Юго-Восточной Азии, Среднего Востока, коренных жителей Америки. Их выявляли с частотой от 1 на 5000 среди жителей Таиланда до 1 на 8000 – 1 на 16 000 среди китайцев.

H_m

Еще одна серия Н-дефицитных фенотипов характеризуется следовым количеством или полным отсутствием антигенов А, В и Н на эритроцитах и одновременно нормальным количеством соответствующих группоспецифических субстанций в секретах. Указанные фенотипы обозначены как O_m^h , A_m^h и B_m^h . В настоящее время их называют O_h , A_h , B_h выделителями. Угнетение синтеза вещества Н у лиц H_m не столь выражено, как у лиц с фенотипами Бомбей, пара-Бомбей и Реюнион. Эритроциты H_m слабо реагируют с анти-Н-антителами, а строма эритроцитов и слюна таких лиц содержит вещество Н в норме.

Остается неясным: имеет ли указанный фенотип какие-либо селективные преимущества в регионе Индийского океана, где он в основном встречается?

Взаимодействие локуса Hh с генами секреции Se и se

Сочетание гена H с геном Se приводит к тому, что на эритроцитах присутствует вещество Н одновременно с А и/или В в зависимости от того, какой аллель ABO унаследован (табл. 3.13). Если аллель Se по наследству не передается, то вещества А, В и Н в секретах практически отсутствуют (обычные невыделители).

Гомозиготные комбинации генов *h* и *se* проявляются как Н-дефицит и невыделительство.

Другие варианты гена *h* способны кодировать синтез вещества Н в небольшом количестве. Последнее преобразуется нормально функционирующими А- и В-трансферазами в небольшое количество антигенов А и В, которые можно выявить с помощью адсорбции – элюции.

Таблица 3.13

Распределение группоспецифических веществ А, В и Н у лиц с Н-дефицитом

Фенотип	Гены	АВН-вещества на эритроцитах	АВН-вещества в слюне
Выделитель АВН	<i>H, Se, (ABO)</i>	Н (А или В)	Н (А или В)
Невыделитель АВН	<i>H, sese, (ABO)</i>	То же	нет
O _h Indian тип 1	<i>hh, sese, (ABO)</i>	нет	То же
O _h Indian вариант	<i>hh, sese, (ABO)</i>	Следы Н, А и/или В	"
O _h Reunion тип A _h и B _h	<i>hh, sese, (ABO)</i>	То же	"
Н-дефицитный выделитель <i>OO</i>	<i>hh, Se, OO</i>	Следы Н	Н
Н-дефицитный выделитель с наличием генов <i>A</i> или <i>B</i>	<i>hh, Se, A</i> или <i>B</i>	Следы А или В	Н, А или В

Как указывалось выше, у гомозигот *hh* при отсутствии гена *Se* вещества Н, А и В в секретах отсутствуют. Эти лица способны образовывать анти-Н-антитела.

При отсутствии гена *H* (комбинации: *hh, Se, OO*; *hh, Se, A* или *B*) синтеза соответствующего группоспецифического вещества на эритроцитах не происходит. В то же время в плазме крови и секретах вещество Н определяется, поскольку *Se*-специфическая трансфераза присоединяет L-фукозу к цепям-предшественникам типов 1 и 3. Некоторое количество этой Н-субстанции адсорбируется на эритроцитах, чем и можно объяснить слабоположительные реакции эритроцитов с анти-Н-антителами у обладателей Н-дефицитного фенотипа.

Синтезируемые за счет других трансфераз А- и В-подобные вещества также могут быть адсорбированы эритроцитами и их небольшое количество может быть обнаружено на указанных клетках.

Наилучшим образом возникновение различных Н-дефицитных фенотипов (Бомбей, пара-Бомбей, Реюнион, Н_m) объясняет концепция взаимодействия генных локусов *H/h* и *Se/se*. Теоретически у родителей *Hh, Sese* × *Hh, Sese* возможно рождение детей как с фенотипом Бомбей (*hh, sese*), так и другими Н-дефицитными фенотипами (*hh, Sese*; *hh, SeSe*) с наличием выделительства. В действительности такие сочетания генов чрезвычайно редки. Во-первых, аллель *h* крайне редок. Во-вторых, гены указанных локусов настолько тесно сцеплены между собой, что вероятность рекомбинаций между ними очень мала.

С помощью молекулярно-генетических методов идентифицировано несколько

ко вариантов аллеля *h*, однако неясно, отличаются ли они между собой в функциональном отношении. Некоторые из указанных аллелей способны кодировать синтез незначительного количества вещества Н. Несмотря на многочисленные доказательства независимости локусов *Hh* и *Sese* друг от друга, кодируемые ими фукозил-трансферазы обладают перекрестной способностью к гликозилированию соответствующих исходных субстратов. Так, *H*-специфическая трансфераза, присоединяющая L-фукозу к цепям типов 2 и 4, проявляет тропность в отношении цепей типов 1 и 3. Соответственно *Se*-специфическая трансфераза, гликозилирующая цепи типов 1 и 3, захватывает в этот процесс цепи типов 2 и 4. Такая перекрестная активность в ряде случаев лежит в основе следовой экспрессии антигенов А, В и Н на эритроцитах.

Антигены А, В и Н, адсорбированные из плазмы

Большая часть антигенных веществ А, В и Н синтезируется в процессе эритрогенеза за счет активности соответствующих трансфераз. Вместе с тем некоторое количество указанных группоспецифических субстанций эритроциты адсорбируют из плазмы. Гликофинголипиды, присутствующие в плазме и несущие вещества Н, А или В, могут встраиваться в мембрану эритроцитов.

Renton и Hancock в 1962 г. обнаружили, что эритроциты группы О, перелитые реципиенту с группой А, приобретают А-антиген. Указанные эритроциты реагировали с антителами анти-А,В и лектином анти-А₁ из *Dolichos biflorus*. С сывороткой анти-А лиц группы В эти эритроциты не реагировали. Авторы установили, что антитела анти-А,В взаимодействуют с детерминантами, расположенными на цепях типа 1 и 2, в то время как лектин распознает антигенную детерминанту, локализованную на цепях типа 2. Подобную картину наблюдали в экспериментах с эритроцитами О_h. После контакта с гликолипидной фракцией плазмы лиц О Le(a-b-) выделителей эритроциты О_h приобретали способность агглютинироваться антителами против цепей 1Н-типа, но не агглютинировались анти-Н-антителами, присутствующими у лиц О_h, а также анти-Н-лектином из *Ulex europaeus*. Очевидно, что антитела анти-Н, имеющиеся у лиц О_h, подобно анти-Н-лектину из *Ulex europaeus*, распознают А-антигенную детерминанту на цепях 2Н-типа.

Лимфоциты приобретают антигены Н, А и В из плазмы. Эти антигены встраиваются в мембрану химическим путем в виде гликофинголипидов, вырабатываемых секреторными клетками. Существует и другое суждение: все групповые АВО-антигенные детерминанты, присутствующие в этих клетках, пассивно адсорбированы ими из плазмы. Изогемагглютинины, нередко содержащиеся в типизирующих анти-НLA-сыворотках, могут реагировать с АВО-антигенами лимфоцитов, адсорбированными из плазмы, и исказить результаты лимфоцитотоксического теста.

На тромбоцитах антигены Н, А и В появляются за счет не только адсорбции указанных субстанций из плазмы, но и собственного синтеза. Тромбоциты

лиц A_2 несут меньше антигена А по сравнению с людьми, имеющими подгруппу A_1 .

Биохимия антигенов АВО и Н

После открытия групповых антигенов возникла проблема установления их структуры. Задачей иммунохимиков в области групп крови человека являлось выделить и охарактеризовать структуры, ответственные за специфические свойства веществ, обладающих антигенной активностью, и объяснить, почему они независимы в серологических реакциях.

Выделение антигенов А и В из эритроцитов оказалось непростой задачей. На эритроцитах и других клетках они представлены в водонерастворимой форме. Их удалось выделить экстракцией этанолом. Однако вскоре выяснилось, что эти вещества содержатся во многих органах и тканях организма человека, при этом они растворимы в воде. Для их выделения к 5 г различных тканей добавляли 25 мл воды, экстракт кипятили в течение 10 мин и затем центрифугировали. Полученный осадок растворяли в 2,5 мл изотонического раствора натрия хлорида. О присутствии субстанций А и В судили по способности экстрактов угнетать активность анти-А-и/или анти-В-антител (Freidenreich и Hartmann, 1938).

Эти и другие подобные исследования позволили установить, что наибольшее количество вещества А и В содержится в секреторных тканях (слизистая оболочка желудка, слюнные железы, жидкость кист яичников) и в меконии. Эти же вещества были выделены из стенок желудков лошадей, коров и свиней. Процедуру чаще выполняли замораживанием – оттаиванием экстрактов с последующим растворением высушенного осадка в охлажденном 90% растворе фенола. Фракция, не поддававшаяся растворению, обладала наибольшей антигенной активностью. Высокой степени очистки удавалось добиться ультрацентрифугированием и использованием органических растворителей, например этанола. Оказалось, что по своей природе группоспецифические вещества А, В и Н являются мукополисахаридами, содержащими приблизительно 85 % углеводов и 15 % белков. Мягкий кислотный гидролиз приводил к исчезновению специфической активности субстрата. При этом высвобождались сахара. Изучение структуры полисахаридов клеточных мембран бактерий подтвердило их антигенные различия, обусловленные именно присутствием тех или иных терминальных углеводных группировок.

Существенный прогресс в изучение природы веществ А, В и Н внесли работы Watkins'a и Morgan'a, показавших присутствие анти-Н-подобных агглютининов в сыворотке угря. Последние вызывали агглютинацию эритроцитов человека группы О. Их активность ингибировалась L-фукозой. При последующих исследованиях обнаружено, что способность анти-А-лектинов агглютинировать эритроциты А устраняется добавлением в них N-ацетил-D-галактозамина. Анти-В-антитела нейтрализовались D-галактозой соответственно. Эти результаты были подтверждены при использовании экзогликозидаз, выделенных из *Trichomonas foetus* и *Clostridium*

welchii. Указанные ферменты разрушали вещества А, В и Н. В то же время активность этих ферментов устраняли N-ацетил-D-галактозамин, D-галактоза и L-фукоза соответственно, что указывало на химическую природу группового вещества.

В настоящее время химическая структура групповых веществ хорошо изучена (рис. 3.6).

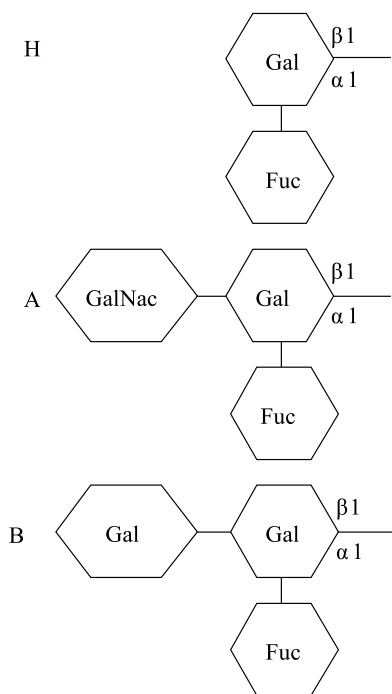


Рис. 3.6. Структура антигенных детерминант Н, А и В.

Антигены систем АВО и Н представляют собой олигосахаридные цепи, связанные с полипептидами (гликопротеины) или церамидами (гликосфинголипиды).

Выделяют 2 класса олигосахаридных цепей, которые экспрессируют АВН-антигены. Первый из них представлен N-гликанами – разветвленными структурами, связанными через аминокислоты аспарагина, и N-ацетилглюкозамин. Второй класс представлен O-гликанами, имеющими простую или сложную структуру, связывание в них происходит через гидроксильные группы серина или треонина также через N-ацетилглюкозамин.

Гликофинголипиды (углеводные цепи, присоединенные к церамиду) подразделяют в зависимости от биохимической природы на глобозиды, лактозиды и ганглиозиды.

Основная масса антигенов Н, А и В организма представлена гликопротеинами, доля гликофинголипидов существенно меньше.

Антигены Н, А и В формируются трансферазами, которые присоединяют соответствующие моносахариды к цепям-предшественникам.

Н-антиген представлен L-фукозой, присоединенной в позиции С-2 терминального галактозного остатка.

А- и В-антигены появляются в результате присоединения к фукозилированному галактозному остатку (Н-антигену) N-ацетил-D-галактозамина или D-галактозы в позиции С-3. Хотя структура Н-антигена представлена не только фукозой, данная группировка считается иммунодетерминантной, поскольку дефукозилирование приводит к утрате Н-серологической активности субстрата. Аналогичным образом N-ацетил-D-галактозамин и D-галактозу относят к иммунодетерминантным структурам, определяющим А- и В-серологическую активность соответственно (Schenkel-Brunner [195]).

Выделяют шесть типов АВН-активных цепей (типы 1 – 6). Цепи типа 1 присутствуют в секретах, плазме и тканях энтодермального происхождения. Цепями типа 2 представлено большинство АВН-активных олигосахаридов на эритроцитах и в тканях экто- и мезодермального происхождения. Тип 3 несет антигенные детерминанты в гликолипидах эритроцитной мембраны и в муцине у индивидов группы А (Anstee [68]). Тип 4 связан с гликолипидами и представлен в небольшом количестве на эритроцитах (Anstee [68], Daniels [87], Schenkel-Brunner [195]). Тип 6 присутствует в виде свободных олигосахаридов в грудном молоке и моче. Цепи 5-го типа в организме не встречаются, они синтезированы искусственно (Daniels [87], Schenkel-Brunner [195]).

Синтез Н-антигена происходит при участии α 1,2-L-фукозилтрансферазы, которая обеспечивает перенос фукозы от гуанозин-дифосфата (ГДФ) к галактозному остатку цепи-предшественника в позиции С-2. Известны 2 типа α 1,2-L-фукозилтрансферазы, синтез каждого из них контролируют высокогомологичные, однако генетически независимые друг от друга локусы *FUT1(H)* и *FUT2(SE)*. Они расположены на хромосоме 19. Продукты указанных генов (ферменты) обеспечивают фукозилирование и образование Н-активных структур в различных тканях. *FUT1(H)* обладает большей аффинностью к цепям типа 2, в то время как *FUT2(SE)* – к цепям 1-го типа. У подавляющего большинства людей антиген Н присутствует в обязательном порядке, Н-дефицитные фенотипы очень редки.

Н-антиген, образовавшийся в результате действия α 1,2-L-фукозилтрансфераз, является субстратом для дальнейшего гликозилирования А- и В-специфическими трансферазами, обеспечивающими присоединение иммунодетерминантных группировок: N-ацетил-D-галактозамина и/или D-галактозы, после чего субстрат приобретает А- и/или В-антигенные свойства.

Гены, контролирующие А- и В-трансферазы, независимы от локусов *FUT1(H)* и *FUT2(SE)*, картированы на хромосоме 9, в локус *ABO*. Последний нередко содержит молчащие аллели O^1 , O^2 и др., в присутствии которых синтеза А- и В-трансфераз не происходит. У лиц, гомозиготных по таким аллелям, вещество Н не конвертируется далее в антигены А.

Присутствие H-, A- и B-трансфераз в сыворотке крови и на эритроцитах устанавливают с помощью специфических антител, которые нередко образуются после трансплантации органов (Eiz-Vesper и соавт. [96]).

Н. В. Бовин и др. (1990) создали искусственные A- и B-субстанции биохимическим синтезом, однако они, несмотря на их структурное сходство с естественным группоспецифическим веществам, не нашли применения, поскольку их адсорбционная активность в отношении α - и β -изогемаагглютининов была низкой.

Молекулярная генетика систем АВО и Н

Как уже указывалось выше, серологически определяемые антигены А, В и Н не являются непосредственными продуктами генов. Гены *A*, *B* и *H* контролируют синтез соответствующих трансфераз. В настоящее время строение генов *ABO* и *H* расшифровано (рис. 3.7). Их удалось клонировать и секвенировать. Расшифрована также аминокислотная последовательность A- и B-трансфераз, которые отличаются друг от друга двумя аминокислотами в позициях 266 и 268 (рис. 3.8).

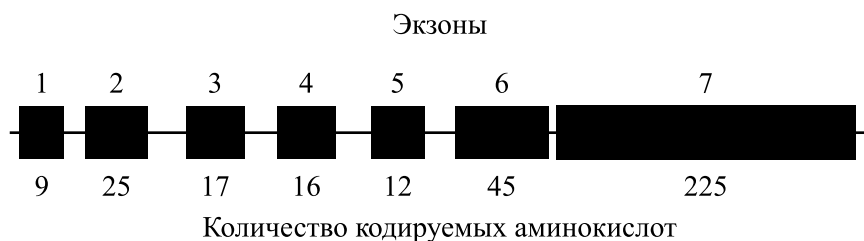


Рис. 3.7. Строение гена *ABO*.

MARVLRITLAG	KPKCHALRPM	ILFLIMLVLV	LFGYGVLSPR	SLMPGSLERG	50
FCMAVREPDH	LQRVSLPRMV	YPQPKVLTPC	RKDVLVVTWP	LAPIVWEGTF	100
NIDILNEQFR	LQNTTIGLTV	FAIKKYVALF	KLFLETAEKH	FMVGHVRVHY	150
VFTDQPAAVP	RVTLTGRQL	SVLEVRAYKR	WQDVSMRME	MISDFCERRF	200
LSEVDYLVCV	DVDMEFRDHV	GVEILTPLFG	TLHPGFYSS	REAFTYERRP	250
QSQAYIPKDE	*GDFYYLGFF	GGSVQEVQRL	TRACHQAMV	DQANCIEAVW	300
	**GDFYYMGAFF				
HDESHNLKYL	LRHKPTKVL	PEYLWDQQLL	GWPAVLRKLR	FTAVPKNHQA	350
VRNP					354

Рис. 3.8. Аминокислотная последовательность A-* и B-трансферазы**.

Гены *ABO* содержат по 1062 пары оснований и кодируют пептиды, состоящие из 354 аминокислот (Reid, Lomas-Francis [186]). Секвенирование генов *A* и *B* позволило установить отличающие их последовательности в 7 кодонах, 4 из них (в позициях 176, 235, 266 и 268) могут быть причиной замены аминокислот в трансферазах. Секвенирование гена *O¹* показало его идентичность с *A¹* до нуклеотида 261, с которого рамка считывания нарушается с образованием стоп-кодона (Daniels [87]). Такой аллель кодирует синтез пептида, не обладающего какой-либо трансферазной активностью. Возможно также образование

нестабильного информационного РНК-транскрипта. Секвенирование гена A^2 выявило делецию одного нуклеотида в кодоне, предшествующем стоп-кодону в аллеле A^1 . Делеция приводит к инактивации стоп-кодона и синтезу А-трансферазы, которая содержит 21 аминокислотный остаток дополнительно (Olsson и соавт. [174]). Аллель O , описанный Yamamoto и соавт. [238], в настоящее время получил обозначение O^1 . Другой аллель O , встречающийся с высокой частотой и получивший обозначение O^{lv} (O^1 -вариант), также характеризуется делецией в позиции 261. В его присутствии синтез активной трансферазы блокируется (Olsson и соавт. [174]). Еще один вариант аллеля O , обозначенный как O^2 , не содержит делеции в позиции 261, однако отличается от A^1 двумя кодонами, и как результат замены аминокислот Arg 176 Gly и Gly 268 Arg. Замена аргинина на глицин приводит к конформационным изменениям молекулы трансферазы и отражается на ее специфической активности.

Синтез АВО-трансфераз контролируют 7 экзонов протяженностью 18 кб, причем на долю экзонов 6 и 7 приходится 77 % генетического материала (см. рис. 3.7). Делеция G 261 в генах O^1 и O^{lv} выявлена в экзоне 6. Замены нуклеотидов, определяющие различия аллелей A , B и O^2 , локализуются в экзоне 7 (табл. 3.14).

Таблица 3.14

Нуклеотидная последовательность в экзонах 6 и 7 локуса АВО, определяющая фенотипические различия

Локализация	Позиция нуклеотидов в экзоне																
	6								7								
	2	2	4	5	6	6	6	7	7	7	7	8	8	8	8	9	1
	6	9	6	2	4	5	8	0	7	9	0	0	2	7	3	0	0
	1	7	7	6	6	7	1	3	1	6	2	3	9	1	0	5	6
															4	0	
Аллель A																	
$A101$	G	A	C	C	T	C	G	G	C	C	G	G	G	G	C	C	
$A102$	"	"	T	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
$A201$	"	"	T	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	d
$A301$	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	d	"	"	"
$Ax01$	"	"	"	"	A	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
$Цис-ABO1$	"	"	T	"	"	"	"	"	"	"	"	"	C	"	"	"	"
Аллель B																	
$B101$	"	G	"	G	"	T	"	A	"	A	"	C	"	"	A	"	"
$B301$	"	G	"	G	"	T	"	A	"	A	"	C	"	"	A	T	"
$B(A)01$	"	G	"	G	"	"	"	"	"	A	"	C	"	"	A	"	"
Аллель O																	
$O01$	d	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"	"
$O02$	d	G	"	"	A	"	A	"	T	"	"	"	A	"	"	"	"
$O03$	"	G	"	G	"	"	"	"	"	"	"	A	"	"	"	"	"

Выявлено несколько вставок: гуанин-цитозин (GC boxes), которые находятся выше кодона, инициирующего транскрипцию, и могут играть важную роль в регуляции активности трансфераз. Транскрипция генетической информации зависит от мини-сателлитов – участков размером 4 кб, расположенных выше начального участка считывания. Эксперименты с трансфекцией генов показали, что активность транскрипции гена *A* по сравнению с *B* существенно ниже.

Найдены часто встречающиеся аллели, характерные для представителей различных этнических групп. Так, примерно 80 % аллелей *A*¹ среди японцев отличались от аллелей *A*¹ европейцев мутацией, ведущей к замене пролина на лейцин в положении 156. Однако это никак не проявляло себя на фенотипическом уровне (Olsson и соавт. [176–178]). Вместе с тем вставка одного нуклеотида в позиции от 798 до 804 в аллеле *A*² приводила к синтезу продукта, не обладающего трансферазной активностью (аллель *O*³) (Olsson и соавт. [179]). При сравнении нескольких аллелей установлена их гибридная природа. Образование гибридов, включающих фрагменты двух разных аллелей, авторы объясняют кроссинговером во время мейоза. В большинстве случаев кроссинговер затрагивал экзон 6. При наличии делеции G 261 экзон 7 фенотипически не проявлялся. В тех случаях, когда экзон 6 не содержал указанной делеции, экзон 7 аллеля *A*¹ или *O*¹ проявлял себя фенотипически как A₁-серологическая активность. Экзон 7 аллеля *O*^{1v} проявлял себя как A₂-серологическая активность (Ogasawara [170]).

Описана семья, в которой мать имела группу В, ребенок – А, отец – О. На первый взгляд, такие результаты серологического исследования в традиционной интерпретации должны были исключить отцовство. Однако результаты молекулярно-генетического исследования не позволили этого сделать. Секвенирование генов *ABO* членов данной семьи показало, что у ребенка имелся гибридный ген, экзон 6 которого содержал фрагменты гена *B*, а экзон 7 – фрагменты гена *O*^{1v}. Поскольку экзоны 7 аллелей *A*¹ и *O*^{1v} идентичны, а в экзоне 6 указанного гибридного гена, *B-O*^{1v}, отсутствовала делеция G 261 (стоп-кодон), на эритроцитах ребенка сформировался антиген А (Olsson и соавт. [177]). Вероятно, этот *B-O*^{1v}-гибридный ген с А-трансферазной активностью возник во время мейоза в результате кроссинговера.

В литературе появляется все больше материалов, свидетельствующих о гетерогенности аллелей *A*, *B*, *H* и *Se* среди представителей различных рас и этнических групп. Молекулярно-генетические методы позволяют выявлять варианты генов с точковыми мутациями, делециями, гибридными включениями (табл. 3.14, 3.15, 3.16, рис. 3.8), приводящими к формированию стоп-кодонов, инактивации участков сплайсинга (Ogasawara и соавт. [170]). В ряде случаев отмечены эпистатические эффекты в виде аллельного угнетения (Feng и соавт. [101]) или, напротив, аллельного усиления активности генов (Mogel и соавт. [162], Ogasawara и соавт. [171]). Структурные особенности генов часто не проявляют себя и лишь в редких случаях приводят к появлению необычных

фенотипов с отсутствием или ослаблением экспрессии антигенов А, В и Н [81, 83, 98, 100, 106, 113–115, 124, 126, 131, 141–143, 166, 173, 174, 176–179, 183, 198, 209–211, 220, 222, 242, 248, 249].

Степень гомологии генов *ABO* человека и высших обезьян достигает 95 %. Это позволяет полагать, что гены *ABO* возникли не менее 13 миллионов лет назад, то есть значительно раньше разделения высших приматов на отдельные виды: шимпанзе, гориллы, орангутанги и др. (Roubinet и соавт. [190]). Считается, что гены *ABO* в эволюционном плане высококонсервативны. Эволюционный возраст терминальных углеводных группировок, определяющих групповую принадлежность, вероятно, исчисляется миллиардами лет.

Таблица 3.15

Аллели, ассоциированные со слабой экспрессией А

Фенотип	Аллель	Замена нуклеотидов	Замена аминокислот
A ₃	A ³ -1	G 871 A	Asp 291 Asn
A ₃	A ³ -2	G 829 A, delC1060 5' участок сплайсинга в интроне 6	Val 277 Met, Pro 354 FS
A _{finn}	A ^x -1	T 646 A	Phe 216 Ile
A _x	A ^x -2, -4, -5; A ^l -O ^{lv}	T 646 A, G 681 A, C 771 T, G 829 A	Phe 216 Ile, Val 277 Met
A _x	A ^x -3	A 297 G, T 646 A, G 681 A	Phe 216 Ile, Val 277 Met
A _x	B-O ^{lv} -гибрид	C 771 T, G 829 A	Phe 216 Ile
A _x	A ^x -6	G 996 A	Thr 332 Стоп
A _{el}	A ^{el} -1; A*109	+G G798-804	Phe 269, FS
A _{el}	A ^{el} -2; A*110	C 467 T, G 829 A	Pro 156 Leu, Phe 216 Ile
A _w	A ^w -1	C 407 T, C 467 T, del C1060	Thr 136 Met, Pro 156 Leu
A _w	A ^w -2	C 350 G, C 467 T, del C 1060	Pro 156 Leu, Gly 177 Ala, Pro 354 FS
A _w	A ^w -3	G 203 C, C 467 T, del C 1060	Arg 68 Thr, Pro 156 Leu, Pro 354 FS
A _w	A ^w -4	C 712 T	Arg 241 Trp
A _w	A ^w -5	A 965 G	Glu 322 Gly

Примечание. del – делеция, FS – изменение рамки считывания

Аллели, ассоциированные со слабой экспрессией В

Фенотип	Аллель	Замена нуклеотидов	Замена аминокислот
B ₃	B ³ -1	C 105 4T	Arg 352 Trp
B _x	B ^w -1 *B104	G 871 A	Asp 291 Asn
B _{el}	B ^{el} -1 *B105	T 641 G	Met 214 Arg
B _{el}	B ^{el} -2 *B106	G 669 T	Glu 223 Asp
B _w	B ^w -2	C 873 G	Asp 291 Glu
B _w	B ^w -3	C 721 T	Arg 241 Trp
B _w	B ^w -4	A 748 G	Asp 183 Gly
B _w	B ^w -5	G 539 A	Arg 180 His
B _w	B ^w -6	A 1036 G	Lys 346 Glu
B _w	B ^w -7	G 1055 A	Arg 352 Gln
B _w	B ^w -8	T 863 G	Met 288 Arg

Высокая степень гомологии локуса *ABO* человека обнаружена также при сравнении с аналогичными локусами других млекопитающих: хомяков, крыс, мышей, овец, коров, кроликов, кошек и собак (Daniels [87], Roubinet и соавт. [190]). Интересная деталь: трансферазная активность локуса *ABO* у мышей вдвое выше, чем у человека (Roubinet и соавт. [190]).

Высокая степень подобия выявлена при секвенировании генов *FUT1(Hh)* и *FUT2(Se)* (табл. 3.17, см. рис. 3.8). Полагают, что локус *FUT2* мог произойти в результате преобразования гена *FUT1* (Daniels [87]).

Таблица 3.17

Аминокислотная последовательность гликозилтрансфераз у млекопитающих

Вид	Аллель, антиген, энзим	Высокогомологичный фрагмент аминокислотной последовательности
Человек	A101	FTYERRPQSQAYIPKDEGDFYYLGGFFGG 272
Человек	B101	FTYERRPQSQAYIPKDEGDFYYMGAFFGG 272
Человек	O01	FTYERRPQSQAYIPKDEGDFYYLGRFFGG 272
Человек	цис-AB	FTYERRPQSQAYIPKDEGDFYYLGAFFGG 272
Мышь	AB	FTYERRPQSQAYIPWDRGDFYYGGAFFGG 251
Свинья	A	FTYERRPLSQAYIPRDEGDFYYAGGFFGG 282
Собака	Антиген Форссмана	FPYERRHISTAFVAENEGDFYYGGAVFGG 267
Мышь	Галактозилтрансфераза	FTYERRELSAAYIPFGEGDFYYHAAIFGG 312
Корова	Галактозилтрансфераза	FTYERRKESAAYIPFGEGDFYYHAAIFGG 286
Крыса	IGb3	LPYERDKRSAAALSLSGDFYYMAAVFGG 259

ABO-генотипирование

Разработаны методы ABO-генотипирования с использованием полимеразной цепной реакции (Gassner и соавт. [110], Misfud и соавт. [153], Stroncek и соавт. [206], Yip [239], Yoshida и соавт. [245]). Благодаря их использованию установлено более 140 отличающихся аллелей *ABO* и более 20 аллелей *H* (табл. 3.18, 3.19) (Seltsam и соавт. [193]). Изучение характера их распределения позволило выявить некоторые расовые и этнические особенности, которые серологическими методами не определяются (Olsson и соавт. [175, 179]). Наибольшее число необычных аллелей *ABO* и *H* выявлено среди монголоидов (Fukumori и соавт. [106], Ogasawara и соавт. [172], Yip [239]).

Таблица 3.18

Мутации гена *FUT1*, ассоциированные с Н-дефицитными фенотипами

Аллель	Мутация	Замена аминокислот
<i>h</i> ^{35/980}	C 35 T, A 980 C	Ala 12 Val Asn 327 Thr
<i>h</i> ³⁴⁹	C 349 T	His 117 Tyr
<i>h</i> ⁴⁴²	G 442 T	Asp 148 Tyr
<i>h</i> ⁴⁶⁰	T 460 C	Tyr 154 His
<i>h</i> ^{460,1042}	T 460 C, G 1042 A	Tyr 154 His Glu 348 Lys
<i>h</i> ⁴⁶¹	A 461 G	Tyr 154 Cys
<i>h</i> ⁴⁹¹	T 491 A	Leu 164 His
<i>h</i> ⁵¹³	G 513 C	Trp 171 Cys
<i>h</i> ⁵²²	C 522 A	Phe 174 Leu
<i>h</i> ^{del547/548}	del AG 547-552	Кодон 183/184
<i>h</i> ⁶⁵⁸	C 658 T	Arg 220 Cys
<i>h</i> ⁶⁵⁹	G 659 A	Arg 220 His
<i>h</i> ⁶⁹⁵	G 695 A	Trp 232 стоп
<i>h</i> ⁷²¹	T 721 C	Tyr 241 His
<i>h</i> ⁷²⁵	T 725 G	Leu 242 Arg
<i>h</i> ⁷⁷⁶	T 776 A	Val 259 Glu
<i>h</i> ^{785,786}	G 785 A C 786 A	Ser 262 Lys
<i>h</i> ⁸⁰¹	G 801 C или G 801 T	Trp 267 Cys
<i>h</i> ⁸²⁶	C 826 T	Gln 276 стоп
<i>h</i> ⁸³²	G 832 A	Asp 278 Asn
<i>h</i> ^{del880/881}	Делеция TT 880-882	Кодон 274
<i>h</i> ⁹⁴⁴	C 944 T	Ala 315 Val
<i>h</i> ⁹⁴⁸	C 948 G	Tyr 316 стоп
<i>h</i> ^{del960/970}	Делеция СТ 969, 970	Кодон 323/324
<i>h</i> ^{del990}	Делеция G 990	Кодон 330
<i>h</i> ¹⁰⁴⁷	G 1047 C не выявлен	Trp 349 Cys

FUT2- дефицитные аллели, ассоциированные с невыделительством

Аллели	Мутации	Замены аминокислот
<i>Se</i> ^{w385}	A 385 T	Ile 129 Phe
<i>se</i> ⁴²⁸	G 428 A	Trp 1435 стоп
<i>se</i> ⁵⁷¹	C 571 T	Arg 191 стоп
<i>se</i> ⁶²⁸	C 628 T	Arg 210 стоп
<i>se</i> ⁶⁵⁸	C 658 T	Arg 220 стоп
<i>se</i> ⁶⁸⁵	Делеция GTG 685 - 689	Делеция Val 229 или 230
<i>se</i> ⁶⁸⁸	Делеция GTG 688 - 690	Делеция Val 230
<i>se</i> ⁷⁷⁸	Делеция C 788	Изменение рамки считывания Pro 260, 275 стоп
<i>se</i> ⁸⁴⁹	G 849 A	Trp 283 стоп
<i>se</i> ^{del}	Делеция экзона 2	
<i>se</i> ^{fus}	Sec1- FUT2 слияние	

Примечание. стоп – прекращение синтеза полипептидной цепи после указанной позиции.

Группы крови и объем особи в пространстве

Большинству людей не свойственно задумываться над простыми вещами. Например: рост 175 см, масса тела 75 кг. Что в этом удивительного? На самом деле, объем организма, занимаемый им в окружающей среде, его пространственная структура – интереснейшее явление, напрямую связанное с групповыми антигенами и антителами. В данном случае речь идет не столько о 4 группах крови АВО, сколько о совокупности всех антигенов, общей антигенной массе, составляющей организм, и специальных контролирующих ее антиидиотипических антител.

Как поддерживается объем тела? С одной стороны – клеточная масса (масса антигена), с другой – антитела, удерживающие эту массу в установленных рамках. Все, что выходит за рамки дозволенного, отсекается, в том числе атипичные, мутантные, стареющие клетки. Организм таким образом сохраняет объем, внешнюю пространственную структуру и обеспечивает постоянство внутренней среды.

Человек не может произвольно менять объем костной и мышечной массы. Они жестко лимитированы индивидуальной генетической программой. Изменить программу можно лишь с помощью анаболических гормонов в сочетании с усиленными физическими нагрузками.

Жиры лишены групповых антигенов и не имеют соответствующих антител. Накопление их в организме не ограничено, а скорее, наоборот, предусмотрено. Этим процессом человек, как правило, может управлять, регулируя массу тела

соразмерным образом жизни, включая дозированные физические нагрузки и адекватное питание.

Группы крови и диета

Групповая принадлежность крови не определяет вкусовые предпочтения индивида, а также способность организма перерабатывать и усваивать те или иные пищевые продукты. Рекомендации по соблюдению различных диет в зависимости от группы крови АВО не имеют под собой научного обоснования.

Математические, музыкальные и другие способности также не зависят от группы крови. Высказывания о том, что обладатели первой группы крови по складу характера охотники, второй – пахари, третьей – воины, четвертой – интеллектуалы – не более чем развлекательный домысел.

Внимательный читатель легко обнаружит, что пропагандисты диеты по группе крови наряду с набором продуктов (во многом совпадающим для всех групп) рекомендуют оптимальный режим труда и отдыха, уход от стрессов, отказ или сдержанное употребление алкоголя, прогулки, физические упражнения, водные процедуры и другие общеукрепляющие виды воздействия. Соблюдение этих рекомендаций – путь к здоровью и долголетию. Они, несомненно, приносят пользу, хотя групповая принадлежность крови и продолжительность жизни никак не связаны.

Уместно упомянуть еще одно обстоятельство: до 1900 г. человечество не знало о существовании групп крови и не испытывало в связи с этим какого-либо неудобства в плане качества жизни.

Группы крови и болезни

Установлены слабые ассоциации фенотипов АВО с некоторыми видами патологии. Так, в 1951 г. Aird и соавт. [66] указали на повышенную частоту группы крови А среди больных раком желудка.

Среди больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки почти на 10 % увеличена частота группы крови О. На пищеварительный тракт лиц, имеющих группу крови О, приходится большая антигенная нагрузка полисахаридами А и В по сравнению с людьми, имеющими другие группы крови. Однако какие-либо эксперименты в этом направлении не проводились, и приведенное положение остается не доказанным.

По данным Н.Д. Герасимовой [11], группу крови А чаще выявляли у больных раком легких, молочной железы, толстой кишки.

Группу А чаще обнаруживали среди больных атеросклерозом магистральных сосудов нижних конечностей (С.А. Фатьянов, В.А. Мороков [62]).

У лиц группы А чаще отмечали нарушение свертываемости крови (В.Н. Шабалин, Л.Д. Серова [64], Moeller и соавт. [156]).

Группа крови А чаще, чем другие группы крови, встречается среди больных карциномой, пернициозной анемией, ревматизмом, оспой и лепрой. У лиц

группы А чаще находят повышенное содержание факторов свертывания крови V, VIII и IX. Как следствие, у лиц группы А чаще возникают тромбозомболические осложнения.

По данным других авторов, индивиды группы А в большей степени подвержены вирусным инфекциям (Hepгу и соавт.).

Среди лиц, имеющих группу крови А, чаще выявляли индивидов с низким уровнем интерферона в сыворотке крови (С.И. Донсков и др. [22]). Интерференообразующая способность их лейкоцитов также снижена. Как известно, интерферон обеспечивает противоопухолевую и антивирусную защиту организма. Возможно относительный дефицит интерферона у людей, имеющих группу крови А, и объясняет меньшую их устойчивость по отношению к опухолевым и вирусным заболеваниям (С.И. Донсков и др. [22]).

Лиц группы А можно отнести к менее защищенным от воздействия экзогенных патогенов, несущих группоспецифические полисахариды А и В. Изоагмагглютинин β, содержащийся в сыворотке их крови, менее активен по сравнению с изоагмагглютинами, содержащимися в сыворотке крови лиц, имеющих группу О и В. Патоген, несущий А-подобную субстанцию, также не встречает должного сопротивления в организме лиц А в силу химического сродства.

Имеются сообщения, что люди с группой крови В в большей мере подвержены урогенитальным инфекциям и инфекциям, вызванным *Streptococcus pneumoniae* и *Escherichia coli* (Nydegger и соавт. [169]). Эту группу крови чаще выявляли среди заболевших гонореей.

Частота группы крови О выше среди лиц, страдающих туберкулоидной формой лепры, инфекционным паротитом и туберкулезом.

Среди больных инфекциями, вызванными *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* или *Candida albicans*, не выделятелей групповых субстанций регистрировали чаще, чем выделятелей.

Следует подчеркнуть, что относительная связь некоторых заболеваний с групповой принадлежностью крови характеризует лишь популяцию в целом, и не может быть основанием для медицинского заключения о предрасположенности конкретного человека к тому или иному заболеванию. Вместе с тем проведение профилактических мероприятий в группах повышенного риска тех или иных заболеваний, по-видимому, могло бы дать положительные результаты. Такие модели здравоохранения обсуждаются, однако на практике их не применили (В.Н. Шабалин, Л.Д. Серова [64], С.И. Донсков [18]).

Небезынтересны курьезные сообщения о том, что люди, имеющие группу крови А, тяжелее переносят похмелье, а людей, имеющих группу крови О, охотнее кусают москиты. Сообщалось, что лица А обладают высоким интеллектуальным потенциалом и в связи с этим составляют большинство в высших социальных группах населения, а также среди анестезиологов Бруклина и молекулярных генетиков Чили. Выявлены ассоциации групп крови

с неврологическими расстройствами, шизофренией и алкоголизмом. По поводу этих сообщений классик современной иммуносерологии Peter Issitt заметил, что первооткрыватель групп крови Карл Ландштейнер имел группу крови О.

Угнетение экспрессии антигенов АВО и Н при лейкозах

Первыми обратили внимание на сниженную агглютинабельность эритроцитов у больных лейкозами голландские исследователи Van Loghem, Dorfmeier, Van der Hart (1957).

Имеется ряд сообщений о сниженной экспрессии антигенов АВО и Н у больных лейкозами. В некоторых наблюдениях сообщалось о сочетании низкой экспрессии антигенов А и В на эритроцитах с высоким содержанием на них группоспецифического вещества Н.

Аналогичную зависимость количественного соотношения антигенов А и В от Н наблюдали у больных болезнью Ходжкина.

Полагают, что функциональные свойства Н-, А- и В-трансфераз при воздействии на организм одного и того же патогена нарушаются неодинаково.

В одних случаях нарушение активности трансфераз проявлялось в виде слабых форм антигена А, в других – в виде химеризма (одновременное присутствие в кровотоке эритроцитов А и О. Описаны случаи, когда эритроциты больных лейкозией, имевших группу крови А₁, переставали реагировать с антителами анти-А₁, но давали отчетливо положительные реакции с антителами анти-Н.

Salmon и соавт. (1961) перелили эритроциты А₁ 3 больным лейкозией, имевшим низкую экспрессию антигена А. Выраженность антигена А на перелитых клетках не изменилась. Авторы считают, что сниженная экспрессия антигена А при лейкозии не является результатом деацетилирования групповой субстанции на поверхности эритроцитов, как в случаях с приобретенным антигеном, а скорее всего обусловлена нарушением синтеза этого антигена.

По данным (Starling и Fernbach, 1970), временное снижение экспрессии групповых антигенов АВО и Н совпадало с обострением заболевания. Во время ремиссии экспрессия групповых антигенов возвращалась к исходному уровню. Зафиксированы случаи, когда угнетение экспрессии антигенов АВО у детей, больных лейкозом, не зависело от стадии заболевания и проводившейся им химиотерапии.

В отдельных случаях угнетение экспрессии антигенов АВО и Н наблюдали еще до того, когда у больных развивалась лейкозия. Высказано предположение (Garratty, 1994), что угнетение синтеза антигенов АВО и Н, предшествующее лейкозии, служит предвестником метастазирования опухоли.

Активность Н-трансферазы у больных лейкозиями существенно снижена, А-трансферазы – в пределах нормы (Kuhns и соавт., 1980).

При хроническом миелолейкозе нередко имеют место реципрокные транслокации генетического материала в длинных плечах хромосом 9 (место локализации генов АВО) и 22, что может влиять на активность А- и В-трансфераз.

Вместе с тем следует отметить, что более выраженную супрессию антигенов А и В наблюдают при остром миелолейкозе, менее выраженную – при хроническом. Транслокации чаще всего регистрируют между хромосомами 8 и 21.

Renton и соавт. (1962) описали пациента с лейкемией, имевшего группу крови A_1B . В одной из фаз заболевания в его кровотоке появились эритроциты АВ, В, А и О, которые удалось идентифицировать дифференциальной агглютинацией. Очевидно, в приведенном случае патологической модификации подверглись сразу несколько клонов кроветворных клеток.

Супрессию антигенов А и В наблюдали у пожилых людей, не страдавших лейкемией.

Связь с заболеваниями желудочно-кишечного тракта

Частота группы А среди больных карциномой желудка почти на 20 % превышает таковую у здоровых лиц. В то же время у людей, имеющих группу крови А, вероятность заболеть язвенной болезнью желудка или двенадцатиперстной кишки ниже по сравнению с людьми, имеющими группу крови О.

Garratty (1977), Bird (1983), Grookson (1983) и другие исследователи представили результаты обследования 150 групп больных общей численностью более 50 тыс. человек. Среди больных раком желудка соотношение частоты групп крови А : О составило 1,12 : 1; среди больных карциномой толстой и прямой кишки (7435 больных) – 1,11 : 1; среди больных раком яичников, матки и цервикального канала – 1,28 : 1 (17 групп из 2326 больных), 1,15 : 1 (14 групп, 2598 больных) и 1,33 : 1 (19 групп, 11 927 больных) соответственно.

Соотношение А : О составило 1,64 : 1 среди 285 больных опухолями слюнных желез.

Можно предположить, что лица, имеющие группу крови А, в меньшей степени способны противостоять малигнизации тканей по сравнению с людьми, имеющими другие группы крови, в частности О и В.

Следует отметить, что перечисленные выше онкологические заболевания не оказывают какого-либо влияния на частоту распределения групп крови в популяции в целом. Указанная патология развивается преимущественно в пожилом возрасте, когда больные уже передали свои гены по наследству. Соответственно, принадлежность к той или иной группе крови не дает каких-либо селективных преимуществ в эволюции вида *homo hominis*. Этим отчасти можно объяснить, что частота генов групп крови – величина константная.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки имеет некоторую корреляцию с выделительством. Чаще всего эти заболевания диагностировали у лиц О невыделителей, далее следуют невыделители, имеющие группу крови А и В. Реже язвенная болезнь поражает выделителей А- и В-субстанций.

Групповые антигены в опухолевых тканях

В норме эпителиальные клетки различных органов и тканей содержат антигены А, В и Н, однако могут утрачивать их при малигнизации. Утрата антигенов нередко коррелирует с развитием метастазов и связана с прогрессией опухоли. Высказано предположение, что в опухолевых клетках нарушаются функции гликозилтрансфераз либо меняется топология участков А и В, к которым присоединяются иммунодоминантные углеводные группировки. Вместе с тем утрата антигенов А, В и Н происходит не всегда. Имеет место экспрессия так называемых запретных антигенов на клетках злокачественных новообразований.

Запрещенные антигены АВО и Н

Запрещенные антигены появляются только в клетках злокачественных новообразований, чей геном значительно искажен. Они отсутствуют на эритроцитах здоровых людей и клетках других органов и тканей. Индивиды, у которых обнаруживаются такие антигены, не обладают генами, кодирующими их синтез, и соответственно не передают эти признаки по наследству. Запрещенные антигены нередко проявляют себя как Lewis-ассоциированные или Т-активированные. Применительно к системе АВО запретными считаются А-подобные антигены, появляющиеся у лиц, имеющих группу крови О или В. Предполагают, что воздействие растущей опухоли на организм искажает синтез цепей-предшественников от Н до А и В. В этих случаях действие трансфераз отличается от обычного, и в процесс гликозилирования вовлекаются не предназначенные для этого в норме иммунодоминантные группировки.

Как указывалось выше, гликозилтрансферазы и в норме проявляют перекрестную специфичность: А-трансфераза способна синтезировать В-подобную структуру, В-трансфераза – А-подобную. Опухолевая болезнь еще более искажает картину, формируя атипичные гликозилтрансферазы, способные синтезировать причудливые антигенные формы, начиная с необычных АВО-антигенов и заканчивая специфическими опухолевыми антигенами.

АВО и свертывающая система крови

Отмечено, что женщины, имеющие группу крови О, склонны к кровоточивости, а у женщин, имеющих группу крови А, чаще выявляют гиперкоагуляцию.

Mourant и соавт. (1971), Garratty и соавт. (1994), исследовав группы женщин, длительно принимавших пероральные контрацептивы, приводят следующие расчеты на 1 млн человек: ожидаемое число случаев смерти от тромбоза венечных артерий сердца среди женщин О составляет 211, среди женщин А – 680. Близкие к этим фактические данные получили George и соавт. (1987), Whincup и соавт. (1990), анализируя частоту тромбоэмболических осложнений у больных, имевших группу крови О и А.

Names и соавт. (1961), Saha и соавт. (1971) объясняли склонность к кровоточивости или, наоборот, к гиперкоагуляции возможной связью групповой

принадлежности индивида с концентрацией холестерина в его крови. Среди представителей взрослого населения Западной Европы, имеющих группу крови А, содержание холестерина оказалось более высоким. У негроидов в отличие от европеоидов более высокая концентрация холестерина зарегистрирована среди лиц, имеющих группу крови В (Fox и соавт., 1981). Не исключено, что расовые различия также могут влиять на распределение как групповых факторов крови, так и свертывающих. Вместе с тем выраженных коррелятивных связей между 3 рассматриваемыми признаками (групповая принадлежность крови, свертываемость и концентрация холестерина), а также расой, не обнаружено.

Уровень алкалинфосфатазы оказался также неодинаковым у лиц с различными группами крови АВО (Arfors и соавт., 1963). С помощью электрофореза в геле этот фермент разделяется на 2 фракции: быструю, которая синтезируется в печени и костном мозге, и медленную, которая синтезируется в тонкой кишке. Медленная фракция имеется у выделителей групповых субстанций А, В и Н. У невыделителей она представлена в очень малых количествах, составляющих 10–15 % от ее концентрации у выделителей. Предполагают, что этот фермент участвует в транспорте липидов через мембрану клеток тонкой кишки, однако не ясно, какой вклад вносит указанный фермент в развитие тромбоэмболических осложнений, и какое значение имеет связь между его концентрацией и выделительством.

Повышенная склонность к тромбоэмболии у лиц, имеющих группу крови А, может быть связана с высоким содержанием в их крови факторов свертывания VIII, V и IX (Preston и соавт., 1964; Jeremic и соавт., 1976).

Эритроциты, лишенные групповых свойств

В 1980 г. Lenny и Goldstein сообщили об устранении антигена В с эритроцитов гиббона посредством обработки клеток α -галактозидазой – ферментом, выделенным из зеленых кофейных зерен. Таким образом, эритроциты В были преобразованы в О их модификацией *in vitro*. В дальнейшем исследованиями как *in vitro*, так и *in vivo* (меченные Cr^{51} эритроциты были перелиты гиббону) удалось показать, что эритроциты полностью утратили В-антиген. Почти параллельно (1982–1990) публиковались данные о модификации эритроцитов человека (Р.А. Кульман и соавт. [76]).

Конвертированные эритроциты утрачивали антигены В и P_1 , близкие по химической природе, и проявляли свойства эритроцитов О. Приживаемость модифицированных эритроцитов, введенных добровольцам О и А, была в норме. Трансфузии таких эритроцитов в объеме до 3 доз однократно не приводили к каким-либо реакциям или другим нежелательным клиническим проявлениям. Активность антител анти-В у реципиентов не изменялась, не было выявлено также каких-либо антител, способных специфически взаимодействовать с модифицированными эритроцитами. Последнее свидетельствовало о том, что искусственная групповая трансформация не повышает иммуногенность других аллоантигенов.

Перспектива создания универсальных эритроцитов привлекла многих исследователей, появилась возможность конвертировать эритроциты группы А в О, и таким образом решить проблему АВО-несовместимых гемотрансфузий.

В настоящее время предпринимаются попытки синтезировать α -галактозилазу генно-инженерным путем, поскольку фермент из натурального сырья дорог.

Список литературы

1. *Абдина А.С.* Группы крови у хакасов (гемотрансфузионные и этногенетические вопросы): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 19 с.
2. *Абдина А.С., Сахаров Р.С.* Группы крови у хакасов. I. Система АВО // Проблемы гематологии. – 1999. – № 1. – С. 26–29.
3. *Аграненко В.А., Скачилова Н.Н.* Гемотрансфузионные реакции и осложнения. – М.: Медицина, 1986. – 235 с.
4. *Башлай А.Г.* Системы АВО, Rh-Hr и Kell-Cellano по данным о первичных донорах г. Москвы // Международный конгресс антропологических и этнографических наук: труды. – М.: Наука, 1968. – Т. I. – С. 491–495.
5. *Бронникова М.А., Свирский М.С., Стегнова Т.В.* Диагностика групповой принадлежности выделений человека при «парадоксальном выделительстве» // Суд.-мед. эксперт. – 1984. – № 3. – С. 40–42.
6. *Васильев Н.И.* Модернизированная двухэтапная проба на индивидуальную совместимость при переливании эритроцитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук, – М., 2002. – 24 с.
7. *Васильев Н.И., Михайлова Н.М., Донсков С.И.* и др. Гемолиз при проведении двухэтапной пробы на индивидуальную совместимость // Клин. лаб. диагностика. – 2001. – № 11. – С. 15–16.
8. *Вожегова Н.П.* Генетические маркеры крови среди некоторых популяций населения Северо-востока Европейской части РСФСР: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Киров, 1987.
9. *Вожегова Н.П., Стражникова Г.А., Зайцева Г.А.* и др. Генетические маркеры крови у лиц удмуртской национальности // Гематол. и трансфузиол. – 1986. – № 9. – С. 50–52.
10. *Генофонд и геогеография народонаселения / под ред. Ю. Г. Рычкова: Т. I. Генофонд населения России и сопредельных стран – СПб.: Наука, 2000. – 611 с.*
11. *Герасимова Н.Д.* Распределение эритроцитарных аллоантигенов и антител у онкологических больных: автореф. дис. ... канд. биол. наук, – М., 2003. – 16 с.
12. *Групповые системы крови и гемотрансфузионные осложнения / под ред. проф. М.А. Умновой. – М.: Медицина, 1989. – 160 с.*
13. *Давыдова Г.М.* Популяционные исследования манси / Этногенез финно-угорских народов по данным антропологии. – М., 1974. – С. 96–107.
14. *Дерюгина Е.И., Дризе Н.И., Леменева Л.Н.* и др. Характеристика лиофилизированных анти-А и анти-В моноклональных антител для определения групп крови системы АВО // Гематол. и трансфузиол. – 1989. – № 5. – С. 61–64.
15. *Дерюгина Е.И.* и др. Применение иммуноферментного анализа для определения АВН-антигенов в следах слюны и спермы // Суд.-мед. эксперт. – 1992. – № 2. – С. 23–26.
16. *Дерюгина Е.И.* Моноклональные антитела к группоспецифическим антигенам системы АВО человека: дис. ... докт. биол. наук. – М., 1990.
17. *Дерюгина Е.И., Чертков И.Л.* Моноклональные антитела: применение в серологии групп крови // Гематол. и трансфузиол. – 1988. – № 12. – С. 8–15.

18. *Донсков С.И.* Специализированная служба иммунологического типирования доноров крови и костного мозга: автореф. дис. ... докт. мед. наук, 1987 // Вестник службы крови России. – 2003. – № 1. – С. 44–59.
19. *Донсков С.И., Башлай А.Г., Судейкина Н.Н., Зингерман Б.В.* Современный взгляд на концепцию совместимой крови // Вестник службы крови России. – 2004. – № 1. – С. 15–20.
20. *Донсков С.И., Дубинкин И.В., Михайлова Н.М.* Антиген «С» системы АВО. Сообщение I. Перекрестные реакции сывороток О(И) // Вестник службы крови России. – 2002. – № 3. – С. 13–20.
21. *Донсков С.И., Дубинкин И.В., Михайлова Н.М.* Антиген «С» системы АВО. Сообщение II. Перекрестные реакции моноклональных анти-АВ-антител // Вестник службы крови России. – 2003. – № 1. – С. 16–21.
22. *Донсков С.И., Еремкина Е.И., Митрофанова Н. М., Готовцева Е.П.* Характеристика интерферонпродуцирующей способности лейкоцитов здоровых лиц: материалы 56-й научной сессии ЦНИИГПК. – М., – 1984. – С. 51–52.
23. *Донсков С.И., Михайлова Н. М., Дубинкин И. В.* О существовании в системе АВО третьего изоантигена «С» // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: материалы научно-практической конференции, посвященной 70-летию Российского НИИ гематологии и трансфузиологии. – СПб., 18–20 июня 2002 г. – С. 248.
24. *Донсков С.И., Соболева Н.П., Дубинкин И.В.* Перекрестные реакции антигенов системы АВО // «Трансфузиология и служба крови»: тезисы конф. – М., 17–19 ноября 1998 г. – С. 68.
25. *Доссе Ж. (Dausset J)* Иммуногематология / пер. с фр. Ю.И. Лорие / под ред. П.Н. Косякова. – М: Медгиз, 1959. – 638 с.
26. *Дрямина Е.И.* Простой способ поиска эритроцитов A_2 в практике путем отбора // Гематол. и трансфузиол. – 1988. – № 2. – С. 55–56.
27. *Дубинкин И.В., Пискунова Т.М., Горшкова Т.В.* и др. Технология получения моноклональных антител для определения групповых антигенов эритроцитов: материалы VI съезда гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь «Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии». – Минск, 24–25 мая 2007. – С. 35–36.
28. *Завгородний Н.Г., Погодина Т.Л.* Анализ причин ошибок при определении групп крови системы АВО моноклональными анти-А- и анти-В-антителами // Гематол. и трансфузиол. – 1992. – № 3. – С. 33–34.
29. *Зайцева Г.А., Драверт Е.Д., Тананов А.Т.* и др. Особенности антигенной структуры эритроцитов и лейкоцитов у лиц коми национальности // Пробл. гематол. – 1981. – № 9. – С. 23–26.
30. *Зотиков Е.А.* Антигенные системы человека и гомеостаз. – М.: Наука, 1982.
31. *Зотиков Е.А., Бабаева А.Г., Порешина Л.П.* Клеточный химеризм и химеризм клетки при трансплантации костного мозга. – М.: Хризостом, 2003. – 112 с.
32. *Зотиков Е.А., Порешина Л.П., Кутьина Р.М.* и др. Иммунологическая реконструкция реципиентов после трансплантации костного мозга от близкородственного донора // Иммунология. – 1996. – № 3. – С. 56–60.
33. *Зотиков Е.А., Порешина Л.П., Кутьина Р.М.* и др. Иммунологическая и гематологическая реконструкция реципиента при трансплантации костного мозга от близко родственного донора // Клини. лаб. диагностика. – 1997. – № 1. – С. 10–13.
34. *Климова К.Н., Матвеева М.А, Минеева Н.В.* Использование методов фракционирования белков крови для повышения активности естественных анти-А-, анти-В-антител // Гематол. и трансфузиол. – 1990. – № 5. – С. 16–18.

35. *Косяков П.Н.* Изоантигены и изоантитела человека в норме и патологии. – М.: Медицина, 1974. – 360 с.
36. *Кульман Р.А., Ковнер В.Я., Буглова Т.Т.* и др. Разработка методов инактивации групповых свойств эритроцитов методами ферментной и химической модификации: материалы 58-й научн. сессии Центрального ордена Ленина и ордена Трудового Красного Знамени института гематологии и переливания крови. – М., 1986. – Ч. 1. – С. 73–74.
37. *Лабунов Д.В., Рау И.В.* Высокоэффективный метод выявления иммунных антител системы АВО с его микромодификацией в планшетах: материалы 14-й Коми республиканской молодежной конференции: тез. докл. – Сыктывкар, 2000. – Т. I. – С. 72–73.
38. *Лапенков М.И.* Использование моноклональных антител для анализа следов биологического происхождения // Суд.-мед. эксперт. – 1995. – № 1. – С. 29–33.
39. *Любимова Л.С.* Трансплантация костного мозга у больных острыми лейкозами и апластической анемией: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1992, – 37 с.
40. *Матвеева М.А., Минеева Н.В., Климова К.Н., Волкова О.Я.* Выявление иммунных анти-А-, анти-В-антител // Гематол. и трансфузиол. – 1989. – № 10. – С. 42–44.
41. *Меркулова Н.Н.* Распространенность, физиологические и иммуносерологические особенности естественных и иммунных групповых антител системы АВО у жителей Среднего Приобья: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1999.
42. *Меркулова Н.Н., Хромова Е.А.* Распространенность иммунных антител системы АВО среди ханты – коренного населения Среднего Приобья // Трансфузиол. – 2001. – № 4. – С. 32–37.
43. *Меркулова Н.Н., Хромова Е.А., Минеева Н.В.* Сравнительная оценка использования сульфидредуцентов для выявления IgG-антител к антигенам эритроцитов АВО // Гематол. и трансфузиол. – 2004. – № 3. – С. 16–18.
44. *Минеева Н.В., Меркулова Н.Н., Хромова Е.А., Боброва И.А.* Случаи выявления редких вариантов антигена А // Гематол. и трансфузиол. – 2003. – № 1. – С. 39–41.
45. *Михайлова Н.М.* Перекрестные реакции антигенов и антител системы АВО: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003.
46. *Михайлова Н.М., Васильев Н.И.* Распределение групп крови АВО, Rh, Kell у жителей Смоленской области // Вестник службы крови России. – 2002. – №3. – С. 26–28.
47. *Михайлова Н.М., Донсков С.И., Дубинкин И.В., Каландаров Р.С.* Эпитопная характеристика антигенов системы АВО // Пробл. гематол. и перелив. крови. – 2003. – № 1. – С. 50.
48. *Мороков В.А.* Генетические маркеры эритроцитов среди субпопуляций коми // Гематол. и трансфузиол. – 1989. – № 10. – С. 24–27.
49. *Мороков В.А.* Простые и эффективные способы улучшения качества аллогенных стандартных изогемагглютинирующих сывороток // Вестник службы крови России. – 2004. – № 4. – С. 16–17.
50. *Мороков В.А.* Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных минорными антигенами эритроцитов (научное и методическое обоснование): автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1992.
51. *Мороков В.А., Лабунов Д.В., Рау И.В.* Эффективный метод выявления IgG-антител системы АВО и его ускоренная микромодификация // Клин. лаб. диагностика. – 2001. – № 4. – С. 40–43.
52. *Порешина Л.П.* Эритроцитарный химеризм при аллогенной близкородственной трансплантации костного мозга (особенности проявления, классификация): автореф. дис. ... докт. биол. наук. – М., 2004.

53. *Порешина Л.П., Платонова Т.Л., Любимова Л.С.* Эритроцитарный химеризм при алломиелотрансплантации // Актуальные вопр. гематол. и трансфузиол. – СПб., 2000. – С. 248.
54. *Проданов П.* Подгруппа крови A_x и возможные ошибки при ее определении // Пробл. гематол. – 1972. – № 7. – С. 9–12.
55. *Проданов П.* Слабые варианты А-агглютиногенного комплекса // Пробл. гематол. – 1978. – № 3. – С. 42–45.
56. *Прокоп О., Гёлер В.* Группы крови человека / пер. с нем. А.С. Гладких / под ред. В.В. Томилина. – М.: Медицина, 1991. – 512 с.
57. *Рау И.В.* Сенсбилизация беременных женщин и родильниц к антигенам систем АВО и Rh: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Сыктывкар, 2003.
58. *Скудицкий А.Е.* Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных групповыми антигенами эритроцитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001.
59. *Туманов А.К.* Основы судебно-медицинской экспертизы вещественных доказательств. – М.: Медицина, 1975. – 408 с.
60. *Туманов А.К., Томилин В.В.* Наследственный полиморфизм изоантигенов и ферментов в крови в норме и патологии. – М.: Медицина, 1969. – 407 с.
61. *Уринсон Р.М.* Материалы по вопросу о приготовлении и свойствах группоспецифических гемагглютинирующих сывороток: дис. ... канд. биол. наук. – М., 1945. – 142 с.
62. *Фатьянов С.А., Мороков В.А.* Распределение групп крови систем АВО, Rh и Келл среди больных некоторыми видами сосудистой патологии // Вестник службы крови России. – 2004. – № 1. – С. 21–24.
63. *Хромова Е.А.* Иммуносерологические особенности крови аборигенов Среднего Приобья: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Тюмень, 2003.
64. *Шабалин В.Н., Серова Л.Д.* Клиническая иммуногематология. – Л.: Медицина, 1988. – 312 с.
65. *Abu Sin A.Y.H., Abdelrasig H., Ayoub M., Sabo B.H.* Bombay (O_h) blood in Sudanese family // Vox Sang. – 1976. – V. 31. – P. 48–53.
66. *Aird I., Bentall H.H., Roberts J. A.F.* A relationship between cancer of stomach and the ABO blood groups // Brit. med. J. – 1953. – P. 799.
67. *Aloysia M., Gelb A.G., Fudenberg H. et al.* The expected 'Bombay' groups O_h^{A1} and O_h^{A2} // Transfusion. – 1961. – V. 1. – P. 212–217.
68. *Anstee D.J.* Blood group-active surface molecules of the human red blood cells // Vox Sang. – 1990. – V. 58. – P. 378–389.
69. *Baumgarten A., Kruchok A.H., Weirich F.* High frequency of IgG anti-A and -B antibody in old age // Vox Sang. – 1976. – V. 30. – P. 253–260.
70. *Beattie K.M., Saeed S.M.* Bombay phenotype // Transfusion. – 1976. – V. 16. – P. 290.
71. *Beck M.L., Kikergaard J.R.* ANNOTATION – Monoclonal ABO blood grouping reagent: a decade later // Immunohematology. – 1995. – V. 11. – P. 67–70.
72. *Beck M.L., Korth J., Kirkegaard J.R., Pierce S.* Abnormalous results of ABO grouping with monoclonal reagents (letter) // Transfusion. – 1993. – V. 33. – P. 624.
73. *Beckers T., Dunsford I., van Loghem J.J.* A second example of the weak antigen A_4 occurring in the offspring of group O parents // Vox Sang. – 1955. – V. 5. – P. 145–147.
74. *Bennett M., Levene C., Greenwell P.* An Israeli family with six *cis* AB members: serologic and enzymatic studies // Transfusion. – 1998. – V. 38. – P. 441–448.
75. *Beranova G., Prodanov P., Hrubishko M., Smalik S.* A new variant in the ABO group system: B_h // Vox Sang. – 1969. – V. 16. – P. 446–456.

76. *Bernstein F.* Ergebnisse einer biostatistischen zusammenfassenden Betrachtung über die erblichen Blutstrukturen des Menschen // *Klin. Wochensh.* – 1924. – V. 3. – P. 1495–1497.
77. *Bhatia H.M., Sanghvi L.D.* Rare blood groups and consanguinity: ‘Bombay’ Phenotype // *Vox Sang.* – 1962. – V. 7. – P. 245–248.
78. *Bhatia H.M., Sathe M.* Incidence of ‘Bombay’ (O_h) phenotypes and weaker variants of A and B antigens in Bombay (India) // *Vox Sang.* – 1974. – V. 27. – P. 524–532.
79. *Bhatia H.M., Sathe M., Gandhi S.* et al. Difference between Bombay and Rh_{null} phenotypes // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 272–275.
80. *Bird G.W.G.* The hypothetical factor C of the ABO system of blood groups // *Vox Sang.* – 1954. – V. 4. – P. 66–68.
81. *Chee K., Yip S., Chan P.* et al. Molecular genetic analysis of para-Bombay phenotypes in Hong Kong // *Transfusion.* – 2000. – V. 40 (Suppl.) – 118S (Abstract).
82. *Chiaroni J., Legrand D., Dettori I., Ferrera V.* Analysis of ABO discrepancies occurring in 35 French hospitals // *Transfusion.* – 2004. – V. 44. – P. 860–863.
83. *Cho D., Kim S.-H., Jeon M.-L.* et al. A novel B_{var} allele (547 G>A) demonstrate differential expression depending on the co-inherited ABO allele // *Vox Sang.* – 2004. – V. 84. – P. 187–198.
84. *Cho D., Kim S.-H., Jeon M.-L.* et al. The serological and genetic basis of the cis-AB blood group in Korea // *Vox Sang.* – 2004. – V. 87. – P. 41–43.
85. *Contreras M., Armitage S.E., Hewitt P.E.* Response to immunization with A and B human glycoproteins for the procurement of blood grouping reagents // *Vox Sang.* – 1984. – V. 47. – P. 224–235.
86. *Curtis B.R., Edwards J.T., Hessner M.J.* et al. Blood group A and B antigens are strongly expressed on platelets of some individuals // *Blood.* – 2000. – V. 96. – P. 1574–1581.
87. *Daniels G.L.* Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
88. *Darnborough J., Voak D., Pepper R.M.* Observations on a new example of the A_m phenotype which demonstrates reduced A secretion // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 216–227.
89. *Davey R.J., Tourault M.A., Holland P.V.* The clinical significance of anti-H in an individual with O_h (Bombay) phenotype // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 738–742.
90. *Decastello A., Sturli A.* Über die Isoagglutinine um Serum gesunder und kranker Menschen. // *München Med. Wochensh.* – 1902. – V. 26. – S. 1090–1095.
91. *Dodd B., Lincoln P., Boorman K.* The cross-reacting antibodies of group O sera: immunological studies and possible explanation of observed facts // *Immunology* – 1967. – V. 12. – P. 39–52.
92. *Drozda E.A., Dean J.D.* Another example of the rare A_y phenotype // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 280–281.
93. *Ducos J., Marty Y., Ruffie J.* A case of A_x phenotype transmitted by an A_2B parent // *Vox Sang.* – 1975. – V. 29. – P. 390–393.
94. *Dungern E., Hirsfeld L.* Über Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes // *Z. Immun. Forsch.* – 1910. – V. 6. – P. 284–292. (A translation by G.P. Pohlmann // *Transfusion.* – 1962. – V. 2. – P. 70–74).
95. *Economidou J., Hughes-Jones N.C., Gardner B.* Quantitative measurements concerning A and B antigen sites // *Vox Sang.* – 1967. – V. 12. – P. 321–328.
96. *Eiz-Vesper B., Seltsam A., Blasczyk R.* ABO glycosyltransferases as potential source of minor histocompatibility antigens in allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation // *Transfusion.* – 2005. – V. 45. – P. 960–964.
97. *Engasser L., Witebsky F.* Blood groups and subgroups of the newborn. II. The B factor of the newborn // *J.Immunol.* – 1949. – V. 61. – P. 597–603.

98. *Estalote A.C., Palatnik M., Chester M.A.* et al. The ABO blood group system: a novel B subgroup allele // *Vox Sang.* – 2003. – V. 83 (Suppl. 2). – P. 18.
99. *Farr A.D.* The monoclonals are coming // *Med. Lab. Sci.* – 1982. – V. 29. – P. 107–108.
100. *Fawcett K.J., Ecstein E.G., Innella F., Yokoyama M.* Four examples of B^h_m blood in one family // *Vox Sang.* – 1970. – V. 19. – P. 457–467.
101. *Feng C.S., Cook J.L., Beattie K.M.* et al. Variant type B blood in an El Salvador family: expression of a variant B gene enhanced by the presence of A² gene // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 264–266.
102. *Feng C.S., Kirkley K.C., Eicher C.A., De Jough D.S.* Lui elution technique: a simple and efficient method for eluting ABO antibodies // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 433–434.
103. *Fernandez-Mateos P., Cailleau A., Henry S.* et al. Point mutations and deletion responsible for Bombay H null and the Reunion weak blood groups // *Vox Sang.* – 1998. – V. 75. – P. 37–46.
104. *Fiori A., De Mercurio D., Panari G., Burdi P.* The ABO (H) paradoxical and aberrant secretions in human saliva // *Forensic Sci. Int.* – 1981. – V. 17, – P. 13–17.
105. *Fisher G.F., Fae I., Dub E., Pickl W.F.* Analysis of the gene polymorphism of ABO blood group specific transferases helps diagnosis of acquired B status // *Vox Sang.* – 1992. – V. 62. – P. 113–116.
106. *Fukumori Y., Ohnoki S., Shibata H., Nishimucui H.* Suballeles of the ABO blood group system in a Japanese population // *Hum. Hered.* – 1996. – V. 46. – P. 85–91.
107. *Fukumori Y., Ohnoki S., Youshimura K.* et al. Rapid detection of the cisAB allele consisting of a chimera of normal A and B alleles by PCR-RFLPs // *Transfus. Med.* – 1996. – V. 6. – P. 337–344.
108. *Garratty G., Arndt P., Co S.* et al. Fatal ABO hemolytic transfusion reaction resulting from acquired B antigen only detectable by some monoclonal anti-B reagents (abstract) // *Transfusion.* – 1993. – V. 33 (Suppl.). – P. 478.
109. *Garratty G., Glynn S.A., McEntire R.* ABO and Rh (D) phenotype frequencies of different racial/ ethnic groups in the United States // *Transfusion.* – 2004. – V. 44. – P. 703–706.
110. *Gassner C., Schamarda A., Nussbaumer W., Schonitzer D.* ABO glycosyltransferase genotyping by polymerase chain reaction using sequence-specific primers // *Blood.* – 1996. – V. 88. – P. 1852–1856.
111. *Gerbal A., Maslet C., Salmon C.* Immunological aspects of the acquired B antigen // *Vox Sang.* – 1975. – V. 28. – P. 398–403.
112. *Gerbal A., Ropas C., Gerbal R.* et al. Acquired B antigen disappearance by in vitro acetylation associated with A₁ activity restoration // *Vox Sang.* – 1976. – V. 31. – P. 64–66.
113. *Grunnet N., Steffensen R., Bennet E.P., Clausen H.* Evaluation of histo-blood group ABO in a Danish population: frequency of a novel O allele defined as O² // *Vox Sang.* – 1994. – V. 67. – P. 210–215.
114. *Gundolf F., Andersen J.* Variant of group B lacking the B antigen on the red cells // *Vox Sang.* – 1970. – V. 18. – P. 216–221.
115. *Hansen T., Namork E., Olsson M.L.* et al. Different genotypes causing indiscernible patterns of A expression on A_{el} red blood cells as visualized by scanning immunogold electron microscopy // *Vox Sang.* – 1998. – V. 75. – P. 47–51.
116. *Hari Y., Allmen E.C., Boss G.M.* et al. The complement-activating capacity of maternal IgG antibodies to blood group A in paired mother/child serum samples // *Vox Sang.* – 1998. – V. 74. – P. 95–100.
117. *Heal J.M., Blumberg N.* The second century of ABO: and now something completely different // *Transfusion.* – 1999. – V. 39. – P. 1155–1159.

118. *Herron R., Smith D.S.* In vitro conversion of group A₁ red cells to the acquired B state // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 303.
119. *Hostrup H.* A and B blood group substances in the serum of normal subjects // *Vox Sang.* – 1962. – V. 7. – P. 704–721.
120. *Hrubishko M., Luluha J., Mergancova O., Zakovicova S.* New variants in the ABOH blood group system due to interaction of recessive genes controlling the formation of H antigen in erythrocytes: the ‘Bombay’-like phenotypes O_{Hm}, O^B_{Hm} and O^{AB}_{Hm} // *Vox Sang.* – 1970. – V. 19. – P. 113–122.
121. *Hummel K., Badet J., Bauermeister W.* et al. Inheritance of cis-AB in the generations (family Lam) // *Vox Sang.* – 1977. – V. 33. – P. 290–298.
122. *Issitt P.D., Anstee D.J.* Applied Blood Group Serology. – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
123. *Jenkins G., Brown J., Lincoln P., Dodd B.* The problem of acquired B antigen in forensic serology // *J. Forensic Sci. Soc.* – 1982. – V. 12. – P. 597–603.
124. *Johnson P.H., Mak M.K., Leong S.* et al. Analysis of mutations in the blood-group H gene in donors with H-deficient phenotypes // *Vox Sang.* – 1994. – V. 67 (Suppl.). – 25 (Abstract).
125. *Judd W.J.* Methods in immunohematology. – 2-nd ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1994. – 476 p.
126. *Kaneko M., Nishihara S., Shinya N.* et al. Wide variety of point mutations in the H gene of Bombay and para-Bombay individuals that inactivate the H enzyme // *Blood.* – 1997. – V. 90. – P. 839–849.
127. *Kennedy M.S., Waheed A., Moore J.* ABO discrepancy with monoclonal ABO reagents cause by pH-dependent autoantibody // *Immunohematology.* – 1995. – V. 11. – P. 71–73.
128. *Kikergaard J.R., Coon M., Beck M.L.* Anti-Pr^a and ABO discrepancies (letter) // *Immunohematology.* – 1995. – V. 11. – P. 95.
129. *Kikergaard J.R., Beck M.L.* Recognition of acquired B (abstract) // *Transfusion.* – 1993. – V. 33 (Suppl.). – P. 638.
130. *Kitahama M., Yamaguchi H., Okubo Y., Hazama E.* An apparently new B_h-like human blood type // *Vox Sang.* – 1967. – V. 12. – P. 354–360.
131. *Kominato Y., Hata Y., Matsui K.* et al. Transcriptional regulation of the human ABO histo-blood group genes is dependent on the N box upstream of the proximal promoter // *Transfusion.* – 2004. – V. 44. – P. 1741–1744.
132. *Landsteiner K., Levine P.* On group specific substances in human spermatozoa // *J.Immunol.* – 1926. – V. 12. – P. 415–418.
133. *Landsteiner K., Levine P.* On the racial distribution of some agglutinable properties of human blood // *J.Immunol.* – 1930. – V. 18. – P. 87–94.
134. *Landsteiner K., Witt D.H.* Observation on the human blood groups. Irregular reactions. Isoagglutinins in sera of group IV. The factor A₁ // *J.Immunol.* – 1926. – V. 11. – P. 221–247.
135. *Landsteiner K.* Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes // *Wien. Clin. Wochenshr.* – 1901. – V. 14. – P. 1132–1134.
136. *Landsteiner K.* Zur Kenntnis der antifermentativen, lyischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutsersums und der Lymphe. // *Zentrabl. Bakt.* – 1900. – V. 27. – P. 357–366.
137. *Le Pendu J., Lambert F., Gerard G.* et al. On the specificity of human anti-H antibodies // *Vox Sang.* – 1986. – V. 50. – P. 223–226.
138. *Le Pendu J., Oriol R., Juszozak G.* et al. Alpha-2-L-fucosyltransferase activity in sera of individuals with H-deficient red cells and normal H antigen in secretions // *Vox Sang.* – 1983. – V. 44. – P. 360–365.
139. *Lee A.H., Reid M.E.* ABO blood group system: a review of molecular aspects // *Immunohematology.* – 2000. – V. 16. – N 1. – P. 1–6.

140. *Lee E.J., Schiffer C.A.* ABO compatibility can influence the results of platelet transfusion: results of randomized trial // *Transfusion.* – 1989. – V. 29. – P. 384–389.
141. *Levine P., Uhler M., White J.* A_h, an incomplete suppression of A resembling O_h // *Vox Sang.* – 1961. – V. 6. – P. 561–567.
142. *Lin M., Hou M.-J., Twu Y.-C., Yu L.-C.* A novel A allele with 664G>A mutation identified in a family with the A_m phenotype // *Transfusion.* – 2005. – V. 45. – P. 63–67.
143. *Lin P.-H., Li L., Lin-Tsai S.-J.* et al. A unique 502C>T mutation in exon 7 of ABO gene associated with the B_{el} phenotype in Taiwan // *Transfusion.* – 2003. – V. 43. – P. 1254–1258.
144. *Lin-Chu M., Broadberry R.E., Chiou P.W.* The B₃ phenotype in Chinese // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 428–430.
145. *Lin-Chu M., Broadberry R.E., Tsai S.J.L., Chiou P.W.* The para-Bombay phenotype in Chinese persons // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 388–390.
146. *Lincoln P.J., Dodd Barbara E.* Antigen-antibody studies in the ABO blood group system with particular reference to cross-reacting antibodies in group O sera // *Immunology.* – 1969. – V. 16. – P. 301–310.
147. *Linden J.V., Paul B., Dressler K.P.* A report of 104 transfusion errors in New York State // *Transfusion.* – 1992. – V. 32. – P. 601–606.
148. *Mak K.H., Lubenko A., Greenwell P.* et al. Serologic characteristic of H-deficient phenotypes among Chinese in Hong Kong // *Transfusion.* – 1996. – V. 36. – P. 994–999.
149. *Marsh W.L.* Pseudo B antigen: a study of it's development // *Vox Sang.* – 1960. – V. 5. – P. 387–397.
150. *Marsh W.L., Ferrari M., Nichols M.E.* et al. B_m^H: a weak B antigen variant // *Vox Sang.* – 1973. – V. 25. – P. 341–346.
151. *Marsh W.L., Nichols M.E., Oyen R.* et al. Inherited mosaicism affecting the ABO blood groups // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 589–595.
152. *Migeot V., Ingrand I., Salmi L.R., Ingrand P.* Reliability of bedside ABO testing before transfusion // *Transfusion.* – 2002. – V. 42. – P. 1348–1355.
153. *Misfud N.A., Haddad A.P., Condon J.A., Sparrow R.L.* ABO genotyping-identification of O^l, O^{l*} and O² alleles using the polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide (PCR-SSO) technique // *Immunohematology.* – 1996. – V. 12. – P. 149–153.
154. *Misfud N.A., Watt J.M., Condon J.A.* et al. A novel cis-AB variant allele arising from a nucleotide substitution A796C in the B transferase gene // *Transfusion.* – 2000. – V. 40. – P. 1276–1277.
155. *Miyashita T., Hasekura H.* Distribution of blood groups in Korea // *Hum.Hered.* – 1989. – V. 39. – P. 223–229.
156. *Moeller A., Weippert-Kretschmer M., Prinz H., Kretschmer V.* Influence of ABO blood groups on primary hemostasis // *Transfusion.* – 2001. – V. 41. – P. 56–60.
157. *Mohn J.F., Cunningham R.K., Pircola A.* et al. An inherited blood group A variant in the Finnish population. I. Basic characteristics // *Vox Sang.* – 1973. – V. 25. – P. 193–211.
158. *Mohn J.F., Plunkett R.W., Cunningham R.K.* Agglutination of group A_x erythrocytes by anti-A sera (group B) // *Vox Sang.* – 1976. – V. 31. – P. 271–274.
159. *Mollison P.L., Engelfriet P., Contreras M.* Blood Transfusion in Clinical Medicine. –10-th ed. – Oxford: BSP, 1997. – 1033 p.
160. *Moore P.P., Issitt P.D., Pavone B.G., McKeever B.G.* Some observations on 'Bombay' bloods, with comments on evidence of two different Oh phenotypes // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 237–243.
161. *Moore P.P., Smart E., Gabriel B.* Hemolytic disease of the newborn in infants of an Oh mother // *Transfusion.* – 1994. – V. 34. – P. 1015–1016.

162. *Morel P.A., Watkins W.M., Greenwell P.* Genotype *A1B* expressed as *A2B* in a Black population // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 426 (Abstract).
163. *Morganti G.* ABO (H) paradoxical secretion // *Vox Sang.* – 1961. – V. 6. – P. 233.
164. *Morganti G., Cresseri A., Serra A.* et al. Comparative studies on the A, B, 0 (H) blood substances in the saliva and milk // *Vox Sang.* – 1959. – V. 4. – P. 267–277.
165. *Mourant A.E., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K.* The Distribution of the Human Blood Groups and Other Polymorphisms. – 2-nd ed. – London: Oxford University Press, 1976.
166. *Muler C., Cartron J.-P., Schenkel-Brunner H.* et al. Probable biosynthetic pathway for the synthesis of the B antigen from B_h variants // *Vox Sang.* – 1979. – V. 37. – P. 272–280.
167. *Murphy S.* ABO blood groups and platelet transfusion // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 401–402.
168. *Nevanlinna H.R., Pircola A.* An inherited blood group A variant in the Finnish population. II. Population studies // *Vox Sang.* – 1974. – V. 24. – P. 404–416.
169. *Nydegger U.E., Willemin W.A., Julmy F.* et al. ABO blood group allele is associated with myocardial infarction // *Vox Sang.* – 2002. – V. 83 (Suppl. 2). – P. 19.
170. *Ogasawara K., Bannai M., Satoi N.* et al. Extensive polymorphism of ABO blood group gene: three major lineages of the alleles of common ABO phenotypes // *Hum. Genet.* – 1996. – V. 97. – P. 777–783.
171. *Ogasawara K., Yabe R., Uchikawa M.* et al. Different alleles cause an imbalance in A₂ and A₂B phenotypes of the ABO blood group // *Vox Sang.* – 1998. – V. 74. – P. 242–247.
172. *Ogasawara K., Yabe R., Uchikawa M.* et al. //Molecular genetic analysis of variant phenotypes of the ABO blood group system // *Blood.* – 1996. – V. 88. – P. 2732–2737.
173. *Okubo Y., Seno T., Tanaka M.* et al. Conversion of group A red cells by deacetylation to ones that react with monoclonal antibodies specific for the acquired B phenotype // *Transfusion.* – 1994. – V. 34. – P. 456–457.
174. *Olsson M.L., Chester M.A.* Evidence for a new type of *O* allele at the *ABO* locus, due to combination of *A*² nucleotide deletion and *A*^{el} nucleotide insertion // *Vox Sang.* – 1996. – V. 71. – P. 113–117.
175. *Olsson M.L., Chester M.A.* Frequent occurrence of a variant *O*^l gene at the blood group ABO locus // *Vox Sang.* – 1996. – V. 70. – P. 26–30.
176. *Olsson M.L., Chester M.A.* Heterogeneity of the blood group A^x allele: genetic recombination of common alleles can result in the A_x phenotype // *Transfus. Med.* – 1998. – V. 8. – P. 231–238.
177. *Olsson M.L., Irshaid N.M., Hosseini-Maaf B.* et al. Genomic analysis of clinical samples with serological ABO blood group discrepancies: identification of fifteen novel A and B subgroup alleles // *Blood.* – 2001. – V. 98. – P. 1585–1593.
178. *Olsson M.L., Irshaid N.M., Kuosmanen M.* et al. A splice-site mutation defines the *A*^{finn} allele at the blood group *ABO* locus // *Transfusion.* – 2000. – V. 40 (Suppl.). – 13S (Abstract).
179. *Olsson M.L., Santos S.E.B., Guerreiro J.F.* et al. Heterogeneity of the *O* alleles at the blood group *ABO* locus in Amerindians // *Vox Sang.* – 1998. – V. 74. – P. 46–50.
180. *Oriol R.* Interactions of ABO, Hh and Lewis systems // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1980. – V. 23. – P. 517–526.
181. *Pacuzska T., Koscielak J., Seyfried H., Walewska I.* Biochemical, serological and family studies in individuals with *cis* AB phenotypes // *Vox Sang.* – 1975. – V. 29. – P. 292–300.
182. *Pineda A.A., Taswell H.F., Brzika S.M.* Delayed hemolytic transfusion reaction: an immunological hazard of blood transfusion // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 1–7.
183. *Race C., Watkins W.M.* The action of blood group B gene-specified α -galactosyltransferase from human serum and stomach mucosal extracts on group *O* and 'Bombay' *Oh* erythrocytes // *Vox Sang.* – 1972. – V. 23. – P. 385–401.
184. *Race R.R., Sanger R.* Blood Groups in Man. – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.

185. *Reed T.E.* The frequency and nature of blood group A₃ // *Transfusion.* – 1963. – V. 4. – P. 457–460.
186. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* The Blood Group Antigen: FactsBook. – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
187. *Romano E.L., Zabner-Oziel P., Soyano A., Linares J.* Studies on the binding of IgG and F(ab) anti-A to adult and newborn group A red cells // *Vox Sang.* – 1983. – V. 45. – P. 378–383.
188. *Rosenfield R.E.* ABO hemolytic disease of the newborn: analysis of 1480 cord blood specimens, with special reference to the direct antiglobulin test and to the role of group O mother // *Blood.* – 1955. – V. 10. – P. 17–28.
189. *Rosenfield R.E.* A cross-reacting antibody, anti-C, in the serum of group infants of group O mothers. Цит. по Wiener, Samwick et al., 1953.
190. *Roubinet F., Despiau S., Calafell F.* et al. Evolution of the O alleles of the human ABO blood group gene // *Transfusion.* – 2004. – V. 44. – P. 707–711.
191. *Sacks S.H., Lennox E.S.* Monoclonal anti-B as a new blood typing reagent // *Vox Sang.* – 1981. – V. 40. – P. 99–104.
192. *Scott M., Corry J.* Effect of blood group active microorganisms in the ABO grouping of human whole saliva // *Forensic Sci. Int.* – 1980. – V. 16. – P. 87–100.
193. *Seltsam A., Hallensleben M., Kollmann A.* et al. Systematic analysis of the ABO gene diversity within exons 6 and 7 by PCR screening reveals new ABO alleles // *Transfusion.* – 2003. – V. 43. – P. 428–431.
194. *Seyfried H., Walewska I., Werbilinska B.* Unusual inheritance of ABO group in a family with weak B antigens // *Vox Sang.* – 1964. – V. 9. – P. 268–277.
195. *Schenkel-Brunner H.* Human Blood Groups. Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity. – 2-nd. ed. – Wien, NY: Springer-Verlag, 2000. – 637 p.
196. *Simmons A., Twait J.* Another example of B variant // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 359–362.
197. *Solomon J.M., Sturgeon P.* Quantitative studies of the phenotype A_{el} // *Vox Sang.* – 1964. – V. 9. – P. 476–486.
198. *Sousa J., Anicchino-Bizzacchi M., Leite E.M.* et al. Association of ABO gene mutations resulting in a rare B subgroup // *Vox Sang.* – 2005. – V. 88. – P. 31–34.
199. *Spalter S.H., Kaveri A.V., Bonnin E.* et al. Normal human serum contains natural antibodies reactive with autologous ABO blood group antigens. // *Blood.* – 1999. – V. 93. – P. 4418–4424.
200. *Spruell P., Chen J., Cullen K.* ABO discrepancies in the presence of pH dependent autoagglutinins (abstract) // *Transfusion.* – 1994. – V. 33 (Suppl.). – P. 235.
201. *Sringarm S., Chupungart C., Giles C.M.* The use of *Ulex europaeus* and *Dolichos biflorus* extracts in routine ABO grouping of blood donors in Thailand: some unexpected findings // *Vox Sang.* – 1972. – V. 23. – P. 537–545.
202. *Sringarm S., Sombatpanich B., Chandanayingyong D.* A case of O_h (Bombay) blood found in a Thai-Muslim patient // *Vox Sang.* – 1977. – V. 33. – P. 364–368.
203. *Stamps R., Sokol R.G., Leach M.* et al. A new variant of blood group A: A_{pae} // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 315–318.
204. *Stayboldt C., Rearden A., Lane T.A.* B antigen acquired by normal A₁ red cells exposed to a patient serum // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 41–44.
205. *Stokelberg D., Hju M., Rydberg L.* et al. Evidence for expression of blood group A antigen on platelet glycoprotein IV and V // *Transfus. Med.* – 1996. – V. 6. – P. 243–248.
206. *Stroncek D.F., Konz R., Clay M.E.* et al. Determination of ABO glycosyltransferase genotypes by use of a polymerase chain reaction and restriction enzymes. // *Transfusion.* – 1995. – V. 35. – P. 231–240.
207. *Sturgeon P., McQuiston D., Van Camp S.* Quantitative studies on salivary blood group substances. II. Normal values // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 114–125.

208. *Sturgeon P., Moore B.P.L., Weiner W.* Notation for two weak A variants: A_{end}, A_{el} // *Vox Sang.* – 1964. – V. 9. – P. 214–215.
209. *Sun C.-F., Chen P., Lin K.T.* et al. Molecular genetic analysis of the B_{el} phenotype // *Vox Sang.* – 2003. – V. 85. – P. 216–220.
210. *Sun C.-F., Yu L.-C., Chen P.* et al. Molecular genetic analysis for the A_{e1} and A₃ alleles // *Transfusion.* – 2003. – V. 43. – P. 1138–1142.
211. *Suzuki K., Iwata M., Tsuji H.* et al. A de novo recombination in the *ABO* blood group gene and evidence for occurrence of recombination products // *Hum. Genet.* – 1997. – V. 99. – P. 454–461.
212. *Tzeng C.-H., Chen Y.-J., Lyou J.-Y.* et al. A novel *cis-AB* allele derived from a unique 796C>A mutation in exon 7 of *ABO* gene // *Transfusion.* – 2005. – V. 45. – P. 50–56.
213. *Unger L.J., Wiener A.S.* Studies on the C antibody of group O serum, with special reference to its role in hemolytic disease of the newborn // *J. Lab. clin. Med.* – 1954. – V. 44. – P. 387–399.
214. *Valdes M.D., Zoes C., Froker A.* Unusual inheritance in the *ABO* blood group system: a group O child from a group A₂B mother // *Vox Sang.* – 1978. – V. 35. – P. 176–180.
215. *Van Loghem J.J., van der Hart M.* The weak antigen A₄ occurring in the offspring of group O parents // *Vox Sang.* – 1954. – V. 4. – P. 69–75.
216. *Veneman S.C., Mead J.H., Boucock B.P., Masterson K.C.* Acquired B antigen in volunteer blood donor // *Transfusion.* – 1999. – V. 39. – P. 453–454.
217. *Voak D., Sonnerborn H., Yates A.* The A₁(B) phenomenon: a monoclonal anti-B (BS-85) demonstrates low level of B determinants on A₁ red cells // *Transfus. Med.* – 1992. – V. 2. – P. 119–127.
218. *Voak D., Stapleton R.R., Bowley C.C.* A_{2h}^{A1}: a new variant of A_h, in two group A members of an English family // *Vox Sang.* – 1968. – V. 14. – P. 18–30.
219. *Vos G.H.* Five examples of red cells with the A_x subgroup of blood group A // *Vox Sang.* – 1964. – V. 9. – P. 160–167.
220. *Wagner F.F., Flegel W.A.* Polymorphism of the *h* allele and the population frequency of sporadic nonfunctional alleles // *Transfusion.* – 1997. – V. 37. – P. 284–290.
221. *Wagner T., Vadon M., Staudacher E.* et al. A new *h* allele detected in Europe has a missense mutation in a α (1,2)-fucosyltransferase motif II // *Transfusion.* – 2001. – V. 41. – P. 31–38.
222. *Wang B.J., Koda Y., Soejima M.*, et al. Two missense mutations of H type α (1,2) fucosyltransferase (*FUT1*) responsible for para-Bombay phenotype // *Vox Sang.* – 1997. – V. 72. – P. 31–35.
223. *Whitsett C.F., Cobb M., Pierce J.A.*, et al. Immunological characteristics and clinical significance of anti-H in the A_h phenotype // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 164–165.
224. *Wiener A.S.* The blood factor C of the *ABO* system with special reference to rare blood group C // *Ann. Eugen.* – 1953. – V. 18. – P. 1–18.
225. *Wiener A.S.* Origin of naturally occurring hemagglutinins and hemolysins: a review // *J. Immunol.* – 1951. – V. 66. – P. 287–295.
226. *Wiener A.S., Belkin R.B.* Group specific substances in the saliva of the newborn // *J. Immunol.* – 1943. – V. 47. – P. 467–470.
227. *Wiener A.S., Kosofsky I.* Quantitative studies on the group specific substances in human blood and saliva. II. Group specific substance A, with special reference to the subgroups // *J. Immunol.* – 1941. – V. 42. – P. 381–393.
228. *Wiener A.S., Samwick A.A., Morrison M.L.* Cohen. Studies on Immunization in Man. The Blood factor C // *Exp. Med. Surg.* – 1953. – V. 11. – P. 276–285.
229. *Wiener A.S., Socha W.W., Gordon E.B.* Further observations on the serological specificity C of the A-B-O blood group system // *Brit. J. Haemat.* – 1973. – V. 24. – P. 195–203.
230. *Wiener A.S., Wexler I.B.* Mosaic structure of red blood cell agglutinogens // *Bacteriol. Rev.* – 1952. – V. 16. – P. 69–86.

231. *Wiener A.S., Wexler I.B.* Observation on the role of anti-C in pathogenesis of ABO hemolytic disease // *Rev. d'Hematol.* – 1954. – V. 8. – P. 600–607.
232. *Wiener W.* Eluting red cell antibodies. A method and its application // *Brit. J. Haemat.* – 1957. – V. 3. – P. 276–283.
233. *Witebsky E., Engasser L.* Blood groups and subgroups of the newborn // *J.Immunol.* – 1949. – v. 61. – P. 1171–178.
234. *Wong H.F., Chan A., Chui C.H.* et. al. Severe ABO hemolytic disease of newborn is infrequent among Hong Kong Chinese // *Vox Sang.* – 1996. – V. 70. – N 1 – P. 45.
235. *Wylie J.D.C., Melanaphy R., Morris K.* et al. An A_x phenotype showing variable expression detected on the autovue blood group analyzer (Abstract) // *Vox Sang.* – 2002. – V. 83 (Suppl. 2). – P. 22.
236. *Yamakami K.* The individuality of semen, with reference to it's properties of inhibiting specifically iso-haemagglutination // *J.Immunol.* – 1926. – V. 12. – P. 185–189.
237. *Yamamoto F.* Review: ABO blood group system – ABH oligosaccharide antigens, anti-A and anti-B, A and B glycosyltransferases, and ABO genes // *Immunohematology* – 2004. – V. 20. – P. 3–15.
238. *Yamamoto F., McNeill P.D., Hakomori S.* Molecular genetic analysis of the ABO blood group system. I. Weak subgroups: A^3 and B^3 alleles // *Vox Sang.* – 1993. – V. 64. – P. 16–119.
239. *Yip S.P.* Single-tube multiplex PCR-SSCP analysis distinguishing 7 common ABO alleles and readily identifies new alleles // *Blood.* – 2000. – V. 95. – P. 1487–1492.
240. *Yokoyama M., Stacey S.M., Dunsford I.* B_x : a new subgroup of the blood group B // *Vox Sang.* – 1957. – V. 2. – P. 348–356.
241. *Yoshida A.* Identification of A_1B and A_2B blood types in paternity tests // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 183–184.
242. *Yoshida A.* The existence of atypical blood group galactosyltransferase which causes an expression of A_2 character in A_1B cells // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1983. – V. 35. – P. 1117–1125.
243. *Yoshida A., Yamaguchi H., Okubo Y.* Genetic mechanism of *cis*-AB inheritance. I. A case associated with unequal chromosomal crossing over // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1980. – V. 32. – P. 332–338.
244. *Yoshida A., Yamaguchi H., Okubo Y.* Genetic mechanism of *cis*-AB inheritance. II. Cases associated with structural mutation of blood group glycosyltransferase // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1980. – V. 32. – P. 645–650.
245. *Yoshida A., Yamaguchi Y.F., Dave V.* Immunologic homology of human blood group glycosyltransferases and genetic background of blood group (ABO) determination // *Blood.* – 1979. – V. 54. – P. 344–350.
246. *Yoshida A., Yamato K., Dave V.* et al. A case of weak blood group B expression (B_m) associated with abnormal blood group galactosyltransferase // *Blood.* – 1982. – V. 59. – P. 323–327.
247. *Young L., Witebsky E., Mohn J.* Studies of the subgroups of blood groups A and AB. II. The agglutinin A_3 ; it's detection with potent B serum and an investigation of it's inheritance // *J.Immunol.* – 1945. – V. 51. – P. 111–116.
248. *Yu L.-C., Twu Y.C., Chou M.L.* et al. Molecular genetic analysis for the B^3 allele (Abstract) // *Vox Sang.* – 2002. – V. 83 (Suppl. 2). – P. 23.
249. *Yu L.-C., Yang Y.-H., Broadberry R.E.* et al. Heterogeneity of the human H blood group $\alpha(1,2)$ fucosyltransferase gene among para-Bombay individuals // *Vox Sang.* – 1997. – V. 72. – P. 36–40.
250. *Yunis E.J., Svardal J.M., Bridges R.A.* Genetics of Bombay phenotype // *Blood.* – 1969. – V. 33. – P. 124–132.

Глава 4.

Система RH

История открытия

Открытие антигенов системы резус связано с именем Карла Ландштейнера и двух его учеников, Александра Винера и Филиппа Левина.

В 1940 г. Landsteiner и Wiener [408] обратили внимание на то, что сыворотки морских свинок и кроликов после иммунизации эритроцитами обезьян *Macacus rhesus* агглютинируют эритроциты не только макака, но и эритроциты людей. Антитела, содержащиеся в этих сыворотках, отличались от анти-M, анти-N и анти-P, уже открытых к тому времени Ландштейнером совместно с Левиным, и, по всей видимости, выявляли новый антиген.

Анализируя результаты исследований, Landsteiner и Wiener [409] пришли к заключению, что эритроциты человека содержат антиген, аналогичный имеющемуся в эритроцитах *Macacus rhesus*. Этот антиген, встречающийся у 85 % европеоидов, был назван ими резус-фактором. Эритроциты, содержащие резус-фактор, авторы обозначили символом Rh+, не содержащие резус-фактора, – Rh–, а антитела соответственно – анти-Rh, или антирезус.

Вскоре, в 1941 г., Wiener и Peters [711] обнаружили подобные антитела в сыворотке людей, у которых развились тяжелые осложнения после повторного переливания им одногруппной крови. Двое из них умерли. Эритроциты пострадавших не реагировали с сывороткой антирезус, т. е. были резус-отрицательными. Эти наблюдения позволили исследователям сделать вывод о возможной аллоиммунизации резус-отрицательных реципиентов повторными переливаниями резус-положительной крови и о важной роли резус-фактора в развитии посттрансфузионных осложнений.

Годом раньше Levine и Stetson [432] описали случай тяжелого посттрансфузионного осложнения у родильницы. Женщина родила ребенка с гемолитической болезнью новорожденного, и по причине анемии ей была перелита кровь мужа, совместимая по АВО. Авторы обнаружили в сыворотке женщины необычные антиэритроцитарные антитела, которые не были похожи на анти-M, анти-N и анти-P. Однако причина гемолитической болезни, как и посттрансфузионного осложнения, не была расшифрована. Антитела имели слабую активность, и авторы не связали их присутствие с гемолитической реакцией у матери и ребенка.

Впоследствии Левин, Стетсон и другие авторы, ретроспективно проанализировавшие этот случай, констатировали, что на момент исследования не

существовало еще методов идентификации неполных резус-антител (эти методы появились в 1945 г.), поэтому они смогли выявить лишь полные антитела – IgM. Более агрессивные неполные антитела (IgG), которые, по-видимому, и обусловили симптомокомплекс гемолитического осложнения у женщины и ее ребенка, авторы не обнаружили. Лишь много лет спустя сохранившийся образец сыворотки крови этой женщины, по имени Mary Seno, был исследован Rosenfield, который нашел в нем активные анти-D-антитела IgG.

В 1941 г. Левин с сотрудниками (Levine et al. [430, 433]), проанализировав несколько случаев гемолитических реакций у новорожденных и их матерей, убедительно показали, что в основе гемолитической болезни новорожденных лежит иммунологическая несовместимость матери и плода. Основанием для такого вывода послужили результаты экспериментов, свидетельствующие о том, что антитела, присутствующие в сыворотке матерей, агглютинируют эритроциты новорожденных и эритроциты их отцов. Согласно концепции, сформулированной Левиным, антитела матери, подобные тем, что описали Ландштейнер и Винер, образуются в результате иммунизации антигенами плода, унаследованными им от отца. Затем антитела проникают через плаценту в организм плода и вызывают повреждение его эритроцитов и, как теперь известно, кроветворных тканей.

Многочисленные последующие исследования, проведенные в этом направлении различными авторами, полностью подтвердили правильность выводов Левина и сотрудников.

Открытие резус-фактора и его роли в этиологии и патогенезе гемолитической болезни новорожденных явилось крупным достижением иммуносерологической школы Карла Ландштейнера, сопоставимым по значению для медицины и биологии с открытием групп крови АВО. Клиническая практика обогатилась новыми методами диагностики, профилактики и лечения синдромов, обусловленных групповыми факторами крови. Существенный стимул для развития получили трансфузиология, акушерство, судебная медицина, генетика, антропология.

Вслед за Винером исследователи в других странах, повторив его эксперименты с иммунизацией различных животных, получили сыворотки антирезус и использовали их для прикладных и исследовательских целей. В нашей стране Р.М. Уринсон [120] приготовила оригинальные сыворотки, которые некоторое время успешно применяли для определения резус-принадлежности доноров и больных. Оригинальность этих реактивов заключалась в том, что они были получены из крови морских свинок, иммунизированных эритроцитами павианов гамадрил. После адсорбции эритроцитами человека A(II) Rh⁻ и B(III) Rh⁻ сыворотки имели титр анти-Rh₀ 1 : 10–1 : 80 и были вполне пригодны для использования. Решение практической задачи – получение диагностических сывороток – позволило сделать важный для антропологии вывод о том, что гамадрилы, как и макаки, содержат антиген, аналогичный таковому у человека.

Антирезус-антитела получила М.А. Умнова с сотрудниками [113, 114], иммунизируя морских свинок нативными эритроцитами и стромой эритроцитов обезьян *Macacus rhesus* и человека. Куры и кролики оказались не способными вырабатывать резус-антитела в ответ на инъекции эритроцитов.

По мере накопления данных выяснилось, что сыворотки антирезус, полученные от иммунизированных животных и аллоиммунизированных людей, различаются по своей специфической направленности и открывают, хотя и близкие по частоте встречаемости, но разные антигены. Так, Fisk и Foord [285] нашли, что сыворотки животного происхождения агглютинировали резус-отрицательные эритроциты новорожденных. В то же время антитела антирезус человека не реагировали с эритроцитами обезьян *Macacus rhesus*. Murray и Clark [500] получили антитела со специфичностью антирезус, вводя животным резус-отрицательные эритроциты. Имелись и другие указания на то, что антитела животных и человека не идентичны. Как впоследствии выяснилось, млекопитающие других видов не способны продуцировать антитела к антигенам резус. В итоге проверочных исследований было установлено, что сыворотки животных выявляют не резус-антиген, а другой антиген, который по предложению Левина был назван LW (аббревиатура от Landsteiner, Wiener). Таким образом, сыворотки человеческого происхождения не являются антирезусными в абсолютном смысле этого определения, поскольку не направлены к антигену, имеющемуся в эритроцитах макака. Однако в литературе к тому времени было опубликовано много работ, посвященных резус-фактору, и первоначальное название этого антигена было сохранено.

Вопрос о том, кто открыл резус-фактор, поднимался неоднократно. Как признает большинство авторов (Race и Sanger [544], Mollison и соавт. [476], П.Н. Косяков [69, 70]), это открытие явилось результатом совокупного труда нескольких групп исследователей, среди которых в первую очередь выделяют имена Винера и Левина.

Целенаправленное изучение сывороток крови больных, перенесших посттрансфузионные осложнения, и женщин, родивших детей с гемолитической болезнью новорожденных, позволило в короткий срок открыть основные антитела, относящиеся к системе резус.

Wiener [708] выявил у одного такого больного антитела, реагирующие с эритроцитами примерно 70 % людей, в то время как известные резус-антитела давали положительные реакции в 85 % случаев. Прослеживалась определенная связь нового фактора с уже известным антигеном, позволившая Винеру отнести его к системе резус. Так был открыт антиген rh' (C).

Levine в 1942 г. [424] описал сыворотку, реагирующую со всеми образцами резус-отрицательных эритроцитов. Сыворотка была получена от резус-положительной женщины, родившей резус-отрицательного ребенка с гемолитической анемией, что доказывало возможность возникновения резус-конфликта не только в случаях, когда мать Rh⁻, а плод Rh⁺, но и, наоборот, когда мать Rh⁺, а плод

Rh-. Обнаруженные антитела получили наименование анти-hr' (c), так как они выявляли фактор, противоположный (реципрокный) уже известному фактору rh' (C).

В 1943 г. Wiener и Sonn [712] обнаружили антитела, реагирующие примерно с 30 % резус-положительных эритроцитов, но не реагирующие, за редким исключением, с резус-отрицательными эритроцитами. Антиген, выявляемый этими антителами, назван rh" (E).

Пятое антитело, анти-hr" (e), определяющее антиген, антигенный фактору rh" (E), было обнаружено в 1945 г. Mourant [494].

И наконец, шестое антитело (анти-C^w) обнаружили Callender и Race [189] у пациентки, имевшей поливалентные антитела, среди которых оказались не совсем обычные антитела, выявляющие антиген, обозначенный авторами C^w. Пациентка, миссис Willis, имела фенотип CCDee, но ее сыворотка агглютинировала все, за редким исключением, образцы эритроцитов, содержащие антиген C. С резус-отрицательными эритроцитами [г (cde)] антитела не взаимодействовали. В течение многих лет полагали, что антиген C^w является разновидностью антигена C, однако молекулярно-генетические исследования последних лет показали, что гены C и C^w не являются аллелями.

Хронология открытия антигенов резус сама по себе характеризует степень их иммуногенности. Более иммуногенные факторы чаще проявляют себя в клинической практике, поэтому были выявлены раньше. Менее иммуногенные факторы, реже вызывающие аллоиммунизацию, обратили на себя внимание позже. Некоторые из них (FPTT, STEM, LOCR и др.) – открыты спустя 50 лет и более после обнаружения антигена D. Последовательность открытия антигенов эритроцитов удивительно совпадает со шкалой приоритета трансфузионно опасных антигенов эритроцитов D > K > c > E > e > C^w > C.

Дальнейшее более детальное изучение серологических свойств резус-антигена показало, что он полиморфен. В настоящее время известно более 50 его разновидностей (табл. 4.1), которые выявляют с помощью соответствующих специфических для каждого варианта антисывороток. Шесть разновидностей [Rh₀ (D), rh' (C), rh" (E), hr' (c), hr" (e) и rh^{w1} (C^w)] имеют наибольшее значение в медицинской практике, другие варианты резус-антигена – меньшее значение, поскольку обладают не столь выраженными иммуногенными свойствами. Некоторые из них встречаются у большинства людей (RH29, RH34, RH39) или, наоборот, встречаются очень редко (RH9, RH11, RH20 и др.), что также сказывается на относительно низкой частоте аллоиммунизации этими антигенами. Антиген d, антигенный партнер антигена D, не найден.

В столбце 1 приведены синонимы антигенов разных номенклатур: Фишера – Рейса и в скобках номенклатура Винера или оригинальные названия.

Антигены Rh^A (RH13), Rh^B (RH14), Rh^C (RH15), Rh^D (RH16), описанные Unger и Wiener совместно с другими исследователями [668, 669, 671, 709], в 1994 г. исключены из системы резус, поскольку исчерпан запас соответствующих идентифицирующих сывороток и дальнейшее изучение антигенов

стало невозможным. Антиген LW^a (RH25) переведен в систему LW; к другой системе причислен антиген Duclos (ранее ему был присвоен номер RH38); исключены антигены E^T (RH24) и 1114 (RH35). Порядковые номера исключенных антигенов, согласно правилам номенклатурного комитета ISBT, впредь не присваиваются антигенам системы резус, даже если вновь будут найдены сыворотки, подобные утраченным.

Таблица 4.1

Антигены Rh-Hr*

Антиген	Номер ISBT	Частота, %	Источник	Антиген	Номер ISBT	Частота, %	Источник
D (Rh ₀)	RH1	85	[408, 432]	R ^N	RH32	< 0,1	[224]
C (rh')	RH2	70	[708]	R ₀ ^{Har}	RH33	< 0,1	[306]
E (rh'')	RH3	30	[553, 712]	Hr ^B (Bastiaan)	RH34	> 99	[607]
c (rh')	RH4	80	[425]	Be ^a (Berrens)	RH36	< 0,1	[255]
e (rh'')	RH5	98	[494]	Evans	RH37	< 0,1	[236]
f (ce, hr)	RH6	64	[577]	C-like (ауто- антитела)	RH39	> 99	[375]
Ce (rh ₁)	RH7	71	[572]	Tar (Target)	RH40	< 1	[437]
C ^W (rh ^{w1})	RH8	2	[189]	Ce(rh ₁)-like	RH41	70	[647]
C ^X (rh ^x)	RH9	< 0,1	[634]	Ce ^s	RH42	< 1	[493]
V (hr ^v , ce ^s)	RH10	< 1,20 у негров	[259]	Craw (Crawford)	RH43	< 1	[230]
E ^W (rh ^{w2})	RH11	< 0,1	[321]	Nou	RH44	> 99	[334]
G (rh ^G)	RH12	86	[131]	Riv	RH 45	< 0,1	[257]
Hr ₀	RH17	> 99	[552]	Sec	RH46	> 99	[422]
Hr (Hr ^S)	RH18	> 99	[606]	Dav	RH47	> 99	[447]
hr ^S	RH19	98	[606]	JAL	RH48	< 0,1	[447, 535]
VS (e ^S)	RH20	< 1	[595]	STEM	RH49	< 0,1	[460]
C ^G	RH21	69	[431]	FPTT	RH50	< 0,1	[167, 445]
CE	RH22	< 1	[265]	MAR	RH51	> 99	[617]
D ^W (Wiel)	RH 23	< 0,1	[222, 227]	BARC	RH52	< 1	[314]
c-like	RH26	80	[361]	JANK	RH53	< 0,1	[311]
cE	RH27	30	[309]	DAK	RH54	4 у негров	[559]

Антиген	Номер ISBT	Частота, %	Источник	Антиген	Номер ISBT	Частота, %	Источник
hr ^H (Hermanez)	RH28	< 1	[605]	LOCR	RH55	< 0,1	[231]
RH (rh _m , Rh-total)	RH29	> 99	[331]	CENR	RH56		[372, 558]
Go ^a (Gon- sales, D ^{Cor})	RH30	< 0,1	[573]	CEST	RH57	> 99	см. гл. 37
				Антигены, отнесенные к системе Rh-Hr			
hr ^B	RH31	98	[607]	HOFM	700050	< 0,1	[351]

* По сводкам Race, Sanger [544], Lewis и соавт. [435], Daniels и соавт. [246, 248].

Значение в медицине и биологии

По данным многих авторов (В.А. Аграненко и др. [6, 93], А.Г. Башлай [14], М.А. Умнова [111, 112], С.И. Донсков [41], Л.С. Бирюкова [19], Н.В. Минеева [78], В.М. Нерсисян [83], А.А. Рагимов и Н.Г. Дашкова [91, 92], Mollison и соавт. [476]), около 50 % случаев посттрансфузионных осложнений и примерно 80 % случаев гемолитической болезни новорожденных обусловлены Rh₀(D)-разновидностью резус-фактора. В силу этого людей (потенциальных реципиентов) делят на резус-положительных и резус-отрицательных по наличию в их эритроцитах именно этой разновидности резус-антигена. Тех, у кого антиген D присутствует, относят к резус-положительным, а тех, у кого он отсутствует, – к резус-отрицательным.

Иной подход используют при оценке резус-принадлежности доноров. В том случае, если донор содержит одну из трех разновидностей резус-антигена [Rh₀(D), rh' (C) или rh'' (E)] его причисляют к резус-положительным. Соответственно резус-отрицательными донорами считают только тех лиц, в эритроцитах которых нет ни одной из указанных разновидностей. Такое разделение доноров на резус-положительных и резус-отрицательных позволяет исключить возможность сенсбилизации реципиента к резус-фактору при переливании компонентов крови и тем самым в значительной степени снизить риск посттрансфузионных осложнений.

Разновидности rh' (C) и rh'' (E) редко присутствуют в эритроцитах по отдельности. По данным М.А. Умновой и Р.М. Уринсон [116], лица, в эритроцитах которых содержится только rh' (C), встречаются в 2,14 % случаев; rh'' (E)-разновидность – в 0,27 %; сочетание rh' (C) и rh'' (E) – в 0,08 % случаев. В подавляющем большинстве случаев (более чем в 95 %) эти разновидности представлены в эритроцитах в комбинации с Rh₀(D)-антигеном, поэтому в повседневной практике у реципиентов и в большинстве случаев у доноров определяют только Rh₀(D)-разновидность, естественно, если группа крови донора и реципиента совпадает.

Пациентам Rh⁻ переливают эритроциты Rh⁻. Переливание крови Rh⁺ и ее компонентов реципиентам Rh⁻ не практикуется из-за высокой иммуногенности фактора D. Если реципиенту Rh⁻ перелили кровь Rh⁺, перелитые эритроциты приживутся нормально и выполняют свою лечебную заместительную функцию. Однако, как показывает практика, около 80 % пациентов Rh⁻, получивших 1–2 дозы эритроцитов Rh⁺, образуют анти-D-антитела, которые при последующей трансфузии эритроцитов Rh⁺ вызывают острый гемолиз.

Поскольку эритроциты Rh⁺, однократно перелитые лицам Rh⁻, нормально приживаются, возникает вопрос: почему кровь Rh⁺ не используют для первой трансфузии реципиентам Rh⁻, и далее, если у реципиента образовались анти-D-антитела, его не переводят на трансфузии крови Rh⁻? Вопрос далеко не праздный, поскольку дефицит крови Rh⁻ возникает повсеместно. Issitt и Anstee [374], всесторонне проанализировавшие этот аспект, приводят следующие аргументы в пользу того, почему нельзя переливать кровь Rh⁺ пациентам Rh⁻.

Во-первых, если анти-D-антитела образовались у женщины, они могут вызвать помимо посттрансфузионного осложнения гемолитическую болезнь новорожденного. Как установили Т.А. Ичаловская [62], Giblett [299] и другие авторы, дети с гемолитической болезнью новорожденных, как правило, рождаются у матерей Rh⁻, имеющих анти-D-антитела в сыворотке. Самая тяжелая форма гемолитической болезни, приводящая к внутриутробной смерти плода, чаще всего обусловлена анти-D-антителами, которые нередко комбинируются с антителами к факторам C, E и G системы резус. Женщины Rh⁻, иммунизированные D-антигеном вследствие трансфузий крови Rh⁺, часто оказываются неспособными родить живого ребенка.

Во-вторых, после первой трансфузии крови Rh⁺ реципиенту Rh⁻ имеется 80 % вероятности того, что из-за наступившей сенсибилизации при следующей трансфузии ему может быть перелита только кровь Rh⁻. Нельзя искусственно ставить реципиента Rh⁻ в критическую ситуацию, когда для спасения жизни он не сможет получить кровь Rh⁺, если вдруг не окажется крови Rh⁻.

В-третьих, трудно быть абсолютно уверенным, что человек Rh⁻ без резус-антител в сыворотке никогда раньше не получал компонентов крови Rh⁺. Применение крови Rh⁺ для лечения лиц Rh⁻ может остаться для них незамеченным, например внутримышечная гемотерапия в детском возрасте. У реципиента, имеющего анти-D-антитела на грани выявления (незавершенный антителогенез), высока вероятность отсроченной посттрансфузионной гемолитической реакции. Известны примеры, когда женщины Rh⁻, родившие ребенка Rh⁺, дали первичный иммунный ответ на D-антиген и, хотя анти-D-антитела в их сыворотке на момент трансфузии не выявлялись, переливание крови Rh⁺ привело ко вторичной иммунизации и отсроченной трансфузионной реакции. Классические случаи такого типа описаны Mollison и соавт. [476].

К аргументам против применения крови Rh⁺ для переливания реципиентам Rh⁻ можно добавить существование так называемых спонтанных резус-антител у лиц, никогда не контактировавших с кровью Rh⁺ и ее компонентами

и не имевших беременностей. Эти антитела редки и значение их в трансфузиологии прямо не доказано, однако можно полагать, что их присутствие так или иначе способствует ускоренному разрушению перелитых эритроцитов и снижает лечебный эффект трансфузии.

Следует подчеркнуть, что, несмотря на запрет переливания крови Rh⁺ реципиентам Rh⁻, в исключительных случаях такая трансфузия оправдана. Если нет донорской крови Rh⁻, перелитые эритроциты Rh⁺ нормально функционируют в кровяном русле реципиента Rh⁻, у которого еще нет анти-D-антител. Неиммунизированному пациенту Rh⁻ можно перелить кровь Rh⁺ по жизненным показаниям при отсутствии крови Rh⁻ и невозможности получить ее в ближайшее время. Следует также учитывать, что в ситуации, требующей массивной трансфузии, перелитые эритроциты теряются с кровотечением. Если кровь Rh⁻ имеется в ограниченном количестве, а неиммунизированному D-антигеном пациенту требуется массивная трансфузия, ее можно начать с крови Rh⁺, сохранив запас крови Rh⁻ для последующих трансфузий курируемому пациенту и другим больным, нуждающимся в переливании резус-отрицательной крови: новорожденным с гемолитической болезнью, родильницам, имеющим анти-D-антитела, резус-отрицательным девушкам и молодым женщинам.

Вместе с тем отсутствие крови Rh⁻ не может служить оправданием отказа от попыток организовать ее получение. Решение о переливании резус-положительной крови резус-отрицательному пациенту не должно приниматься с легкостью и его необходимо убедительно аргументировать.

Несмотря на существующее в трансфузиологии правило переливать кровь, идентичную по антигену D ($D^- \rightarrow D^-$; $D^+ \rightarrow D^+$), трансфузия $D^- \rightarrow D^+$ в случае дефицита крови Rh⁺ не может рассматриваться как серьезное нарушение. Лица Rh⁺, так же как и Rh⁻, содержат антигены с и е, за исключением гомозигот C/C и E/E , частота которых, однако, не столь велика, как гетерозигот C/c и E/e . в связи с этим многие пары донор – реципиент при трансфузии $D^- \rightarrow D^+$ являются идентичными по с и е, а неидентичные комбинации крайне редко приводят к аллоиммунизации, поскольку антигены с и е обладают несоизмеримо меньшей иммуногенной активностью по сравнению с антигеном D. Кроме того, минорные антигены резус – С, C^w , Е, с и е – имеют высокую степень гомологии, и антитела к этим антигенам встречаются реже, чем к антигену D.

Изложенное положение, однако, не следует рассматривать как призыв переливать реципиентам Rh⁺ кровь Rh⁻. Напротив, современная трансфузиологическая доктрина основывается на принципе: переливать кровь, идентичную по максимальному числу антигенных факторов.

Аллоиммунизация лиц Rh⁻ антигеном D может происходить не только при переливании эритроцитов. Концентраты тромбоцитов из крови доноров Rh⁺ могут также стимулировать продукцию анти-D-антител у реципиентов Rh⁻, однако не за счет тромбоцитов, которые не содержат D-антигена, а исключительно за счет примеси эритроцитов, остающихся в тромбоцитной взвеси.

Риск аллоиммунизации D-антигеном при многократном переливании тромбоцитов от резус-положительных доноров резус-отрицательным реципиентам чрезвычайно высок и может достигать 100 %. Даже предварительное введение иммуноглобулина антирезус не всегда предотвращает сенсibilизацию. Хотя некоторые авторы полагают, что тромбоциты несут на себе некоторое количество антигена D и иммунизация обусловлена именно тромбоцитами, многие факты свидетельствуют об обратном. В частности, тромбоциты доноров Rh⁺, перелитые лицам Rh⁻, имевшим анти-D-антитела, нормально выживали *in vivo* (Mollison и соавт. [476]), а адсорбция анти-D-антител тромбоцитами лиц Rh⁺, отмечавшаяся некоторыми авторами, по-видимому, имела неспецифический характер.

Castilho и соавт. [200] наблюдали 48 пациентов D⁻, которым переливали концентрат тромбоцитов, полученных преимущественно от доноров D⁺. У 4 пациентов (8,33 %) появились анти-D-антитела, у 1 – комбинированные с анти-E-антителами. У 2 реципиентов, 3- и 5-летнего возраста, антитела появились после 10-й и 21-й трансфузии тромбоцитов соответственно. У 2 других реципиентов (14 и 25 лет) антитела появились после 60-й и 105-й трансфузии.

Строгой зависимости между частотой появления анти-D-антител и объемом введенного иммуногена не обнаружено.

Pollack (цит. по Issitt, Anstee [374]) сообщил, что у 50 % лиц D⁻, получивших инъекцию 25 мл эритроцитов D⁺, образовались анти-D-антитела.

Davey и соавт. (по той же сводке) выявили анти-D-антитела у 33 % реципиентов D⁻, получивших по 40 мл эритроцитов D⁺. Если иммунизирующая доза была меньше, значительное число лиц D⁻ все же образовывало антитела. Mollison и соавт. [476] обнаружили анти-D-антитела у 15 % добровольцев D⁻, получивших инъекцию 1 мл эритроцитов D⁺.

В некоторых исследованиях были сделаны повторные инъекции небольшого количества (иногда по 0,1 мл на инъекцию) эритроцитов D⁺ добровольцам D⁻. В большинстве случаев было показано, что этот способ стимуляции анти-D-антителогенеза был так же эффективен, как и трансфузия целой дозы крови Rh⁺. Примерно у 70 % добровольцев образовывались анти-D-антитела.

Точно также, очевидно, небольшая примесь эритроцитов D⁺ в концентратах тромбоцитов и других компонентах крови, переливаемых пациентам D⁻, может индуцировать выработку анти-D-антител. В отдельных случаях свежемороженая плазма вызывала сенсibilизацию к резус-фактору за счет содержащейся в ней стромы эритроцитов. Описан редкий случай выработки анти-D-антител после переливания криопреципитата, полученного от доноров Rh⁺, резус-отрицательному больному гемофилией.

Попытка снизить уровень антител плазмообменом нередко приводит к обратному эффекту – повышению концентрации антител в кровяном русле. Это происходит в тех случаях, когда изымаемую плазму замещают раствором альбумина или другими растворами, не содержащими иммуноглобулинов класса IgG, к которому относится большинство резус-антител. Относительное снижение

при обменном плазмаферезе уровня IgG в крови приводит к компенсаторному выбросу иммуноглобулинов, в том числе резус-антител, из депо и их повышенному синтезу. После серии обменных плазмаферезов титр антител снижается, а через несколько дней может существенно возрасти. Стабильное снижение титра антител происходит при замещении изъятой плазмы нативной плазмой доноров D-, содержащей количество IgG, адекватное изъятому.

У женщин, имевших больных гемолитической болезнью новорожденных и в настоящее время беременных плодом Rh+, можно снизить уровень анти-D-антител с помощью плазмообмена. Однако на эту процедуру следует решаться лишь в крайних случаях, когда не остается выбора.

Аллоиммунизация к резус-фактору в течение беременности бывает редко. В основном сенсбилизация происходит во время родов, когда в кровотоки роженицы попадает значительное количество эритроцитов плода – 50 мл и более.

Продукция анти-D-антител возможна также после пересадки почки, костей, костного мозга и других тканей, если последние недостаточно отмыты от эритроцитов.

Особый интерес представляют случаи выявления резус-антител у людей, не имевших антигенной стимуляции [75], а также у реципиентов после трансплантации им костного мозга сенсбилизированных к резус-антигену доноров. По одному из таких случаев, наблюдавшихся нами [47, 48], приведено выше (см. *Происхождение антиэритроцитарных антител*).

Как указывалось выше, появление резус-антител может быть следствием трансплацентарного переноса при родах или прямого переливания антителопродуцирующих клеток.

Подобный механизм возникновения спонтанных антител, по-видимому, нередкое явление. В одном весьма необычном случае [374] транзиторную продукцию анти-D-антител наблюдали у реципиентов Rh+, получивших трансфузии крови от донора Rh-, иммунизированного D-антигеном.

Посттрансфузионные реакции могут возникать при переливании не только резус-положительных эритроцитов лицам, имеющим резус-антитела, но и препаратов и сред, содержащих резус-антитела, резус-положительным реципиентам. Не единичны случаи гемолитической реакции у новорожденных, которым ошибочно был введен иммуноглобулин антирезус, предназначавшийся матери, а также казуистические случаи посттрансфузионных осложнений, когда реципиентам Rh+ переливали цельную кровь от нескольких доноров, среди которых были как Rh+, так и Rh- с высоким титром анти-D-антител. Подобные наблюдения описаны А.Е. Скудицким [101].

Известны случаи иммунизации резус-антигеном в группах наркоманов в результате инъекции наркотиков, разведенных кровью одного из участников группы.

Интересен недостаточно изученный в настоящее время иммунологический феномен респондерства и нереспондерства. Несмотря на высокую иммуногенную активность антигена D, примерно 8–10 % людей Rh- не образуют

анти-D-антител даже после многократных контактов с D-антигеном. Эти лица – нереспондеры (неотвечающие) в отличие от респондеров (отвечающих выработкой антител), по-видимому, лишены способности образовывать резус-антитела. Некоторые исследователи отмечают, что состояние нереспондерства, толерантности к D-антигену, у людей может быть утрачено после переливания им крови Rh⁺ или их курсовой иммунизации эритроцитами Rh⁺. Однако из-за отсутствия критериев отбора респондеров и нереспондеров доказательная база существования этого явления не столь убедительна.

Не обнаружено ассоциации респондерства с антигенами HLA-A, HLA-B, HLA-DR, HLA-DQ, которые, как известно, участвуют в распознавании антигена и инициации иммунного ответа.

Не удалось также выявить какой-либо корреляции между уровнем компонентов комплемента C2, C4a, C4b, аллотипами иммуноглобулинов и способностью вырабатывать резус-антитела.

Состояние респондерства и нереспондерства остается загадкой. Однако, несомненно, что это не случайное явление, и оно должно иметь под собой материальную основу. Некоторые авторы не исключают, что один и тот же человек в один период жизни может быть респондером, в другой – нереспондером.

Оригинальное объяснение толерантности в отношении резус-антигена выдвинуто П.Н. Косяковым [69] и Р.А. Авдеевой [3]. Эти исследователи разделили женщин Rh⁻, имевших резус-антитела, на 2 группы. К 1-й группе были отнесены женщины, матери которых были резус-отрицательными, ко 2-й – женщины, матери которых были резус-положительными. При сравнении групп оказалось, что частота сенсibilизированных женщин, имевших матерей Rh⁻, превышала частоту сенсibilизированных, имевших матерей Rh⁺. Подобные наблюдения в начале 1950-х годов были проведены независимо Brambell и Mitchison (цит. по Race, Sanger [544]). Авторы считают, что во время внутриутробного развития несформировавшаяся еще иммунная система плода воспринимает резус-антиген как свой. Состояние толерантности к Rh-антигену сохраняется во взрослом организме, поэтому такие люди чаще нереспондеры. В тех случаях, когда плод не контактировал с Rh-антигеном, толерантность к нему соответственно не возникает. Такие люди проявляют себя как респондеры и легко иммунизируются при первом же контакте с Rh-антигеном.

Исходя из данных, полученных П.Н. Косяковым [69] и Р.А. Авдеевой [3], формирование толерантности к резус-антигену в период внутриутробного развития плода Rh⁻ в организме матери Rh⁺ действительно имеет место и, по-видимому, возникает в отношении других аллоантигенов.

Зная частоту распределения резус-фактора в популяции, можно подсчитать, что 85 % людей Rh⁻ имеют матерей Rh⁺, что составляет 12,7 % населения. Примерно такова же частота нереспондеров – 8–10 %.

Вопрос о существовании феномена приобретенной иммунологической толерантности к резус-фактору, так же как и механизм ее возникновения,

окончательно не выяснен. Недостаточно изучены естественные эндогенные ингибиторы антителообразования, которые, по-видимому, могут влиять на состояние респондерства или нереспондерства в отношении резус-антигена.

Не утверждая, что это лежит в основе статуса нереспондерства, мы тем не менее приведем некоторые размышления. Предположим, что резус-принадлежность D— данного человека обусловлена неполной делецией гена *D*, и небольшая часть генетического материала все же сохранилась. Этой части не достаточно, чтобы воспроизводимый ею субстрат мог быть выявлен серологически как D⁺, однако может быть достаточно, чтобы антиген D, введенный с перелитой кровью, не воспринимался как чужеродный. Таким образом, нереспондеры по отношению к резус-антигену — это лица, в эритроцитах которых присутствует вещество, гомологичное антигену D, в небольшом, серологически не выявляемом количестве (скрытый D). Не исключено, что такие лица могут иметь фенотип D_{el}, при котором следовые количества антигена D выявляют только с помощью адсорбции — элюции.

Предпринятые некоторыми исследователями попытки индуцировать состояние толерантности к резус-фактору посредством орального введения эритроцитов Rh⁺ не увенчались успехом. Остается недоказанным предположение о существовании гена *респондерства* и *нереспондерства*.

Благодаря молекулярно-биологическим исследованиям Colyn, Mougo, Wolter, Cherif-Zahar, Le Van Kim и других исследователей стало понятно, почему антиген D столь иммуногенен.

В 1991 г. Colyn и соавт. [233] выяснили, что резус-положительные лица имеют 2 гена: *RHD* и *RHCE*, кодирующие выработку резус-антигенов. В то же время у большинства резус-отрицательных людей ген *RHD* подвергнут делеции и они имеют только 1 ген — *RHCE*. Последний представлен 4 аллелями: *RHCe*, *RHcE*, *RHce* и *RHCE*, кодирующими соответственно 4 варианта субстрата — Ce, cE, ce и CE. Полипептиды, кодируемые аллелями *RHCE*, имеют весьма значительное структурное сходство.

Как установили Mougo и соавт. [496], Wolter и соавт. [720], Cherif-Zahar и соавт. [208], Le Van Kim и соавт. [418], полипептид, несущий иммунодоминантный эпитоп C, отличается от полипептида, несущего иммунодоминантный эпитоп c, всего лишь четырьмя аминокислотами в цепи из 417 аминокислот, и лишь одно из этих 4 различий определяет специфичность C и c. Полипептид, несущий E-специфичность, отличается от несущего e-специфичность одной аминокислотой. Иными словами, когда реципиенты Cde получают трансфузию эритроцитов cde, а реципиенты cde — трансфузию эритроцитов Cde, иммунная система реципиента не всегда отличает перелитое вещество Rh от своего собственного. То же самое происходит, когда людям с фенотипом cDE, cdE или cDe, cde переливают эритроциты cDe, cde или соответственно cDE, cdE: их иммунная система не в состоянии отличить чужой антиген от собственного по одной различающейся позиции.

Полипептид, кодируемый геном *RHD*, отличается от кодируемого геном *RHce* по величине [208, 233, 418, 496, 720]. Такое различие существенно для

иммунной системы реципиента. При делеции гена *RHD* кодируемое им вещество Rh не производится, поэтому вводимый при гемотрансфузии антиген практически не имеет у реципиента какого-либо эквивалента. Иммуный ответ особенно сильно проявляется у лиц с фенотипом $-D-$ и Rh_{null} , у которых часть или все антигены Rh отсутствуют. В этом случае антигенные различия реципиента и донора, даже если последний $Rh-$, очень велики.

На основании результатов молекулярно-биологических исследований, свидетельствующих о незначительных различиях в структуре минорных резус-антигенов C, c, E, e, а также основываясь на данных статистики, показывающих, что частота антител к этим антигенам невысока, некоторые исследователи предлагают пересмотреть существующее положение о резус-положительных и резус-отрицательных донорах. В частности, предлагается относить к резус-отрицательным донорам лиц $D-$, содержащих антигены C и E, и узаконить трансфузии крови Cde, cdE и Cde резус-отрицательным реципиентам. По их мнению, такой подход, позволит расширить ресурсы донорской крови $Rh-$, сэкономит значительные средства, затрачиваемые на дополнительное типирование доноров по факторам C и E, и связанные с этим другие расходы.

Хотя мировое сообщество трансфузиологов в целом не приняло это предложение, оно не лишено здравого смысла.

Придерживаясь общепринятого положения, предписывающего относить к резус-отрицательным донорам только лиц, не содержащих факторов D, C и E, мы все же рассмотрим его по существу.

В начале 50-х годов прошлого столетия сложилось представление о том, что для реципиентов cde антигены C и E столь же иммуногенны, как D. Это представление базировалось на данных о высокой частоте встречаемости антител анти-C и анти-E в виде комбинированных сочетаний: анти-DC и анти-DE. Создавалась видимость высокой иммуногенности этих факторов и отсюда опасение, что для реципиентов $D-C-E-$ антигены C и E будут также иммуногенны. В действительности чистые антитела к факторам C и E без анти-D-антител встречаются редко, что свидетельствует об их невысоких иммуногенных свойствах.

Для того чтобы еще больше обезопасить резус-отрицательных реципиентов от возможной аллоиммунизации, им переливают эритроциты, не содержащие этих факторов. Предпочтение такой тактики было в значительной степени произвольным, поскольку объективная статистика, подтверждающая правомерность такого подхода, отсутствовала.

В то же время реципиентам $Rh+$ переливают эритроциты, которые в 20–30 % случаев не идентичны по антигенам C и E, не опасаясь при этом вызвать аллоиммунизацию. Вряд ли такой подход можно признать правильным, поскольку реципиенты $Rh+$, хотя и редко, но все же иммунизируются минорными антигенами c, C^w , C, E и e. В табл. 4.2 представлены данные, характеризующие степень иммуногенности минорных Rh-антигенов.

Так, Huestis (1971) и Schorr (1976) выполнили более 1000 переливаний эритроцитов 225 реципиентам, фенотип которых различался по антигенам С и Е от фенотипа перелитых эритроцитов и лишь в одном случае отметили образование анти-Е-антител в комбинации с анти-KEL1-антителами. В другом случае, где следовало ожидать появление анти-С-антител, выработались анти-KEL1-антитела.

У 9 реципиентов Rh⁻, имевших анти-D-антитела, переливание эритроцитов С⁺ и Е⁺ привело в одном случае к образованию анти-С-антител, в другом – анти-Е-антител (Schorr, 1976). Образование этих антител могло быть обусловлено вторичным иммунным ответом. Первичная иммунизация этими антигенами могла произойти ранее, когда реципиентам была перелита кровь Rh⁺, и они наряду с иммунизацией D-антигеном, могли быть первично сенсибилизированы к факторам С и Е.

У одного донора, содержащего анти-С^W-антитела, при попытке повысить их титр реиммунизацией эритроцитами С^WDe мы наблюдали появление анти-е-антител, выработавшихся, по-видимому, также вторично.

Van Loghem и соавт. (1953), желая повысить титр анти-е-антител реиммунизацией человека сDE эритроцитами cde, вместо усиления анти-е получили анти-KEL1-антитела в комбинации с анти-Fy^a.

Таблица 4.2

Частота образования антител к минорным антигенам Rh-Hr при намеренной иммунизации

Реципиенты			Перелито эритроцитов (доз)		Количество лиц, выработавших антитела			Источник
группа	всего	фенотип	всего	фенотип	специфичность			
					всего	ожидаемая	фактическая	
Без предрасполагающих антител	4	cde	583 30 8	cde Cde cdE	0	С	0	Huestis, 1971
	66	cDe, cDE	136	Cde	1	С	Анти-К	Schorr, 1976
	44	CDe, cDe	71	cdE	1	Е	Анти-Е+К	
	64	cde	134	Cde	0	С	0	
	47	cde	89	cdE	0	Е	0	
С предрасполагающими антителами	5	cde с анти-D	94	Cde	1	С	Анти-С	Shirey, Edwards, Ness, 1994
	4	cde с анти-D	49	cdE	1	Е	Анти-Е	
	27	CDe с анти-Е	Множественные трансфузии	cde	5	с	Анти-с	
	1	cDE с анти-С ^W	Интъекции для повышения титра анти-С ^W	С ^W De	1	С ^W	Анти-е	С.И. Донсков и др., 2003**
	1	cDE с анти-е	Интъекции для повышения титра анти-е	cde	1	е	Анти-К+Fy ^a	van Loghem, Harkink, van der Hart, 1953

Реципиенты			Перелито эритроцитов (доз)		Количество лиц, выработавших антитела			Источник
группа	всего	фенотип	всего	фенотип	специфичность			
					всего	ожидаемая	фактическая	
Иммунизация нативными эритроцитами	2	cDE		cde	0	e	0	van Loghem, Harkink, van der Hart, 1953
	32	cDe	Несколько курсов иммунизации	Cde cDE	0	E	0	Jones, Diamond, Allen, 1954
	19	CDe	То же	cde	0	c	0	Wiener, 1949
	2	cde	"	Cde	0	C	0	P.C. Сахаров, 1975 [98], 1997 [96]
	2	cde	"	cdE	0	E	0	
	2	CDe	"	cde	0	c	0	
	2	cDE	"	cde	0	e	0	
Иммунизация энзимированными эритроцитами	2	CDe	"	cDE	1	E	Анти-D парциальные	В.А. Мороков, 1996**
	3	cde	"	Cde	3	C	Анти-C+D	
	2	cDE	"	CDe	2	C, e	Анти-K	
	2	cDE	"	cde	1	e	Анти-e	
	2	CDe	"	cDE	2	E	Анти-E	
	1	cDe	"	CDe	1	C	Анти-K	
	3	cDe	"	Cde	0	C	0	
	2	CDe	"	cDE	0	E	0	
	2	CDe	"	cde	0	c	0	
	2	cDE	"	cde	0	e	0	
3	cDEk	"	K	1	K	Анти-K		

* Иностранные авторы цитированы по сводке Issitt и Anstee [374].

** По материалам лаборатории стандартизации групп крови ГНЦ РАМН.

Shirey, Edwards и Ness (1994) при многократных трансфузиях реципиентам Rh+ резус-отрицательных эритроцитов в 5 из 27 случаев отметили образование антител анти-hr' (c), что свидетельствует о необходимости переливания резус-положительным реципиентам эритроцитов, идентичных по hr' (c)-антигену, как это предусмотрено в России ныне действующими нормативными документами (приказ МЗ РФ № 2 от 09.01.98 г. [61]).

При искусственной иммунизации добровольцев *cde/cde* резус-положительными эритроцитами практически все, за редким исключением, вырабатывали анти-D-антитела. В противоположность этому выработка антител анти-C и анти-E при искусственной иммунизации как резус-отрицательных, так и резус-положительных людей представляет казуистику. Даже продолжительная

искусственная иммунизация нативными и энзимированными эритроцитами не позволяла получить эти антитела (Р.С. Сахаров [96, 98]).

В опытах по иммунизации, когда инъекции продолжались в течение полутора лет, Jones, Diamond и Allen (1954) не смогли стимулировать продукцию анти-С и анти-Е ни у одного из 32 человек D+.

Очень часто иммунизация, предпринятая с целью получения антител анти-С и анти-Е, приводит к выработке антител анти-KEL1 или анти-hr' (с). Об этом свидетельствуют многочисленные данные, полученные отечественными исследователями Т.Г. Соловьевой, А.Г. Башлай, Р.С. Сахаровым, В.А. Мороковым, И.С. Липатовой и другими, занимавшимися направленной искусственной иммунизацией с целью получения моноспецифических тестовых сывороток.

Анти-С-антитела хотя и редки, но значительно чаще образуются у резус-отрицательных людей, чем у резус-положительных, что еще раз подтверждает правильность современной трансфузиологической тактики, предусматривающей переливание резус-отрицательным реципиентам эритроцитов, лишенных антигенов С и Е. Сложившуюся повсеместно практику переливания эритроцитов Rh+ резус-положительным реципиентам без учета факторов С и Е вряд ли можно считать идеальной, поскольку это приводит к аллоиммунизации реципиентов фактором hr' (с), который иммуногенен для гомозигот CDe/CDe и обуславливает около 3 % посттрансфузионных осложнений.

Итак, многие аргументы убеждают в необходимости переливать эритроциты, идентичные по основным антигенам системы Rh-Hr: D, С, Е, с, е. К этому перечню необходимо добавить антиген C^w , частота сенсibilизации к которому составляет 1–2 % [40].

Роль Rh-антигенов в биологии человека неясна. Gahmberg и соавт. [296], Ridgwell и соавт. [566], Paradis и соавт. [517] полагают, что резус-антигены являются лишь структурным элементом мембраны эритроцитов. Число молекул полипептида Rh и гликопротеина Rh на 1 эритроцит достигает 200 тыс. (Hughes-Jones и соавт. [364]), что делает их основными мембранными белками.

Вещество Rh присутствует только в эритроцитах и, по-видимому, выполняет определенную функцию, специфичную именно для этих клеток.

По данным Schmidt и соавт. [5] и Sturgeon [638], эритроциты людей с фенотипом Rh_{null}, при котором, как известно, отсутствуют Rh-антигены, имеют эллипсоидную форму. Концентрация анионов в мембране снижена (Ballas и соавт. [151]). Эритроциты часто дегидратированы из-за повышенного транспорта воды через клеточную мембрану (Laufer, Joiner [411], Nash, Shojania [504]). Срок их приживания *in vivo* меньше, чем обычных эритроцитов [598].

Ridgwell и соавт. [565] нашли, что аминокислоты Glu 21 и Glu 146 в трансмембранной части Rh-полипептида и аминокислоты Glu 13 и Glu 148 в трансмембранной части Rh-гликопротеина обеспечивают движение катионов через мембрану эритроцита и относятся к структурам, которые подобно аквапорину-1 (антигену Colton) являются транспортерами воды в клетку.

Куурегс и соавт. [405] установили, что в эритроцитах Rh_{null} наружный липидный слой поврежден, увеличено количество фосфатидилэтаноламина, ускорено трансмембранное продвижение фосфатидилхолина.

У людей Rh_{null} нередко наблюдают умеренную компенсированную гемолитическую анемию [151, 153, 226, 338, 353, 501].

На основании приведенных данных можно сделать вывод, что при отсутствии антигенного комплекса Rh, который не полностью восполняется другими мембранными белками, эритроциты лиц Rh_{null} функционально неполноценны.

Rh-ассоциированный гликопротеин (RhAG) имеет высокую степень гомологии (примерно на 40 %) с АМТ-протеином (аммонийтранспортный белк), и есть все основания полагать, что молекулы Rh-комплекса участвуют в транспорте аммония (Marini и соавт. [461], Westhoff и соавт. [702], Hemker и соавт. [345]).

Прослеживается определенная связь системы резус с газотранспортной функцией эритроцитов (Huang и соавт. [359], Souprene и соавт. [622]). Трансмембранные домены Rh-полипептида и ассоциированные с ними домены Rh-гликопротеина, вероятно, образуют каналы, по которым осуществляется переход CO₂ в клетку и из нее.

Установлено, что анти-HLA-антитела чаще встречаются у людей Rh⁻, чем у Rh⁺ (Ю.М. Зарецкая [55], С.И. Донсков [37, 46]). Частота резус-отрицательных лиц высока среди доноров, имеющих антистафилококковые антитела (С.И. Донсков и др. [45]). Известно также, что у лиц Rh⁻ чаще присутствуют антибактериальные и антивирусные антитела и в более высоком титре, чем у людей Rh⁺.

У резус-положительных людей способность лимфоцитов к бласттрансформации под действием фитогемагглютининов выше, чем у резус-отрицательных. Можно предположить, что люди, не имеющие гена *D*, более склонны к выработке антител, т. е. к иммунному ответу гуморального типа. Люди, имеющие ген *D*, реже вырабатывают антитела и, очевидно, реагируют на поступающие в их организм антигены в большей мере по клеточному типу, без выработки антител. Хотя гены *RH* и гипотетические гены иммунного ответа *IR* не имеют четких ассоциаций и представляют собой различные структуры, некоторая взаимосвязь резус-принадлежности и способности образовывать антитела все же прослеживается (см. *Влияние резус-принадлежности на антителогенез*).

Gloria-Bottini и соавт. [308] обнаружили связь фенотипа Rh со степенью гликемии и уровнем гликозилирования гемоглобина при диабете. Среди 278 обследованных авторами больных инсулиннезависимым диабетом концентрация глюкозы и уровень гликозилирования гемоглобина HbA(1c) были существенно выше у лиц CcDEe, чем у лиц ccddee. Аналогичную взаимосвязь фенотипа Rh с гемоглобином HbA(1c) наблюдали при обследовании 53 детей инсулинзависимым диабетом. Авторы полагают, что Rh-протеины, являясь структурным компонентом мембраны эритроцита, влияют на транспорт глюкозы в клетку и гликозилирование гемоглобина.

David и Jenkins [254], сравнивая результаты фенотипирования 31 больного глаукомой и 70 здоровых лиц (среди европейцев), нашли выраженную ассоциацию открытоугольной глаукомы с антигеном D. По другим 13 антигенным

системам эритроцитов и сывороточных белков, по которым проводили фенотипирование указанных больных, каких-либо ассоциаций не выявлено. При фенотипировании 61 больного глаукомой и 238 здоровых лиц по 18 антигенным системам (среди негров) никаких ассоциаций не установлено.

Valenzuela и Herrera [674] отметили, что лица *CDe/CDe* обладают значительно большей устойчивостью к заболеванию тифоидной лихорадкой, вызываемой сальмонеллами, в то время как лица *cDE/cDE*, особенно *cDE/cde*, наоборот, предрасположены к этому заболеванию. Повышенной устойчивостью к тифоидной лихорадке обладали люди, имевшие группу крови В(III), а также гетерозиготы *MNSs* по сравнению с гомозиготами *SS*. Даже если они и заболели, заболевание протекало в легкой форме.

Номенклатура, фенотипы и генотипы RH

В табл. 4.3 приведены 3 номенклатуры антигенов резус: Винера (Wiener [707]), Фишера – Рейса (Race [543], Fisher, Race [284]) и Розенфельда (Rosenfield и соавт. [571]).

В учреждениях службы крови наиболее распространена номенклатура Винера и Фишера – Рейса. В печатных изданиях параллельно используют номенклатуру ISBT.

Номенклатуры Винера и Фишера – Рейса подчеркивают антидетичные отношения антигенов. Винер обозначил антигены резус буквами Rh_o , rh' , rh'' с нижним и верхним индексом, а антидетичные антигены – буквами, переставленными наоборот: Hr_o , hr' , hr'' . Фишер и Рейс обозначили антигены резус прописными буквами C, D, E, антидетичные – строчными буквами c, d, e, что упрощает написание и облегчает восприятие.

По мере обнаружения новых Rh-антигенов обозначать их по Винеру и Фишеру – Рейсу стало затруднительно.

Классификация Розенфельда характеризует серологические различия Rh-антигенов и не содержит указаний на антидетичные отношения антигенов. Последние пронумерованы в порядке их открытия или причисления к системе Rh. При большом числе специфичностей номенклатура Розенфельда более приемлема по сравнению с буквенными обозначениями Винера и Фишера – Рейса, в связи с чем она была положена в основу универсальной классификации ISBT не только антигенов резус, но и всех других антигенных систем эритроцитов. Различие между оригинальной номенклатурой Розенфельда и компьютерной версией ISBT заключается в том, что в первой при обозначении антигена используют строчную букву h (Rh), а в последней – прописную букву H (RH). Система Rh (RH по ISBT) обозначена 004, антигены пронумерованы: D – 004001, или RH1 (Rh1); C – 004002, или RH2 (Rh2); E – 004003, или RH3 (Rh3) и так далее до BARC, обозначенного как 004052, или RH52 (Rh52). Обычно вместо цифр используют краткие эквиваленты – D, C, E.

Другие системы антигенов, согласно версии ISBT, обозначают так же, как RH прописными буквами: Lutheran – LU, Lewis – LE, Duffy – FY, Kidd – JK и т. д. в отличие от прежних наименований – Lu, Le, Fy, Jk.

Три номенклатуры антигенов Rh-Hr

По Винеру Rh-Hr	По Фишеру – Рейсу CDE	По Розенфельду RhN	По Винеру Rh-Hr	По Фишеру – Рейсу CDE	По Розенфельду RhN
Rh _o	D	Rh1	hr ^S	–	Rh19
rh ^I	C	Rh2	–	e ^s	Rh20
rh ^{II}	E	Rh3	–	C ^G	Rh21
hr ^I	c	Rh4	–	CE	Rh22
hr ^{II}	e	Rh5	–	D ^w	Rh23
hr	f, ce	Rh6	–	E ^T	Rh24*
rh _i	Ce	Rh7	–	LW	Rh25*
rh ^{w1}	C ^w	Rh8	–	–	Rh26
rh ^x	C ^x	Rh9	–	cE	Rh27
hr ^v	V, ce ^s	Rh10	hr ^H	–	Rh28
rh ^{w2}	E ^w	Rh11	rh _m	–	Rh29
rh ^G	G	Rh12	–	Go ^a	Rh30
Rh ^A	–	Rh13*	hr ^B	–	Rh31
Rh ^B	–	Rh14*	R ^N	–	Rh32
Rh ^C	–	Rh15*	R _o ^{Har}	–	Rh33
Rh ^D	–	Rh16*	Hr ^B (Bastiaan)	–	Rh34
Hr _o	–	Rh17		–	Rh35
Hr	–	Rh18		–	... до Rh 57

Примечание. – аналог обозначения отсутствует, * исключенные из классификации Rh-антигены.

В 1962 г., когда была принята цифровая номенклатура Розенфельда, присвоены номера Rh с 1 по 25, а далее, с 1972 по 1996 г., – с 26 по 52 [246, 248, 375, 435, 437, 544, 647]; некоторые из ранее присвоенных номеров были исключены из системы (Rh13–Rh16, Rh24, Rh25) из-за несоответствия правилам Номенклатурного комитета, предъявляемым к доказательной базе [375, 657].

В табл. 4.4 представлены обозначения фенотипов, гаплотипов и генов *RH* – эквиваленты трех номенклатур.

Короткое обозначение фенотипа резус-отрицательного человека – r (по Винеру), cde (по Фишеру – Рейсу) – совпадает с гаплотипом *cde* и в большинстве случаев, за исключением делеции гена *CE*, с его генотипом *cde/cde*.

Фенотип резус-положительного человека может быть записан как R_1 или CDe , R_2 или cDE , R_Z или CDE , а генотип – как R^1/R^1 или CDe/CDe , R^1/R^2 или CDe/cDE , R^1/r^1 или CDe/cde . В некоторых публикациях при написании фенотипа и генотипа по Винеру нижний и соответственно верхний индекс не используют: $R1$, $R1/R2$, что не затрудняет восприятие и не является ошибкой.

Таблица 4.4

Фенотипы, гаплотипы и гены системы Rh-Hr

По Винеру		По Фишеру – Рейсу		По Розенфельду*	Частота гаплотпа, %**
фенотип	кодирующий ген	фенотип	кодирующие гены		
$R_1 (Rh_0^1 hr'')$	R^1	CDe	CDe	Rh:1,2,-3,-4,5	40,76
$R_2 (Rh_0'' hr')$	R^2	cDE	cDE	Rh:1,-2,3,4,-5	14,11
$R_0 (Rh_0 hr' ''')$	R^0	cDe	cDe	Rh:1,-2,-3,4,5	2,57
$R_Z (Rh_0^1 ''')$	R^Z	CDE	CDE	Rh:1,2,3,-4,-5	0,24
$r (hr' ''')$	r	cde	cde	Rh:-1,-2,-3,4,5	38,86
$r^1 (rh^1 hr'')$	r^1	Cde	Cde	Rh:-1,2,-3,-4,5	0,98
$r'' (rh'' hr')$	r''	cdE	cdE	Rh:-1,-2,3,4,-5	1,19
$r^y (rh'' ''')$	r^y	CdE	CdE	Rh:-1,2,3,-4,-5	0,08
R^{1w}	R^{1w}	C^wDe	C^wde	Rh:1,-2,-3,5,8	2-9
R_Z^w	R^{Zw}	C^wDE	C^wDE	Rh:1,-2,3,-4,-5,8	
r^{yw}	r^{yw}	C^wdE	C^wdE	Rh:-1,-2,3,-4,-5,8	

* В номенклатуре Розенфельда обозначения генов не применяют.

** По Race и Sanger [544], М.А. Умновой [111] и др. источникам.

Среди европеоидов чаще всего регистрируют гаплотипы CDe , cde и cDE (соответственно 40,76; 38,86 и 14,11 %).

В обозначениях по Винеру и Фишеру – Рейсу, как правило, не указывают антигены, отсутствующие на эритроцитах, например: $Rh_0^1 ''$ (CDE), r^y (CdE). Такая запись не содержит указаний на то, определялись ли эти антигены (в данном примере с и е). При обозначении по Розенфельду указывают все антигены, которые определяли в эритроцитах с помощью соответствующих сывороток независимо от того, найдены эти антигены в эритроцитах или нет, например, фенотип $Rh_0^1 ''$ (CDE) обозначают как Rh:1, 2, 3,-4,-5; фенотип r^y (CdE) обозначают как Rh:-1,2,3,-4,-5 и т. д.. Сведения о фенотипе исследуемого представлены в этой номенклатуре более информативно. Последний пример может быть записан по Фишеру – Рейсу как $D-C+E+c-e-$, что также информативно и, как правило, такую систему записи используют при заполнении журнала регистрации исследований.

Поскольку антигена *d*, антитетичного (реципрокного) антигену *D*, не существует, буква *d*, используемая повсеместно при написании фенотипа, генотипа и гаплотипа *RH*, означает отсутствие антигена *D*.

Часто термин «гаплотип» применяют как синоним гена, отождествляя понятия генетической концепции Винера [707] – теории одного гена, с генетической концепцией Фишера – Рейса [284, 543] – теорией трех генов. Например, ген *r* в прикладном значении – это то же самое, что гаплотип *cde* или генный комплекс *cde*; ген *R^o* соответствует гаплотипу *cDe* и одновременно одноименному генному комплексу *cDe*.

Фенотип *cde* и *CDe* трактуют как генный комплекс *cde* и *CDe* в гомозиготной комбинации *cde/cde* и *CDe/CDe*, а фенотип *cDe* – как генный комплекс гетерозигот *cDe/cde*, что в большинстве случаев совпадает с действительностью, поскольку гомозиготы *cDe/cDe* встречаются редко.

Таблица 4.5

Расшифровка некоторых обозначений в системе Rh-Hr

Символ	Трактование символа
$D^u, D_{\text{weak}}, D_{\text{el}}$	Группа слабовыраженных антигенов <i>D</i>
D^w	Антиген D^{Wiel} , <i>D</i> -подобный антиген, встречающийся у негров; не следует путать с D_{weak}
$D^{\text{II}}, D^{\text{IV}}, D^{\text{IVa}}, \text{DFR}, \text{DBT}, D^{\text{HMi}}$ и др.	Частичные (парциальные) <i>D</i> -антигены
$D^{\text{IV}}(\text{C})-$	Редкий фенотип с парциальным антигеном D^{IV} , слабовыраженным антигеном <i>C</i> и отсутствием антигена <i>e</i>
R_0^{Har}	Редкий антиген, встречающийся у лиц с фенотипом $D^{\text{IV}}(\text{C})-$ со слабовыраженным парциальным антигеном <i>D</i> , реагирующим лишь с некоторыми сыворотками анти- <i>D</i> , слабовыраженным антигеном <i>C</i> и отсутствием антигена <i>e</i>
$f(\text{ce}, \text{hr})$	Антиген <i>f</i> , встречающийся у лиц, унаследовавших гены <i>c</i> и <i>e</i> на одной или обеих гомологичных хромосомах в позиции <i>цис</i>
$\text{Ce}(\text{rh}_1)$	Антиген rh_1 , встречающийся у лиц, имеющих комбинацию антигенов <i>Ce</i> (ген <i>C</i> и <i>e</i> в позиции <i>цис</i>).
$D^{**}, *D^*$	Фенотип с отсутствием антигенов <i>C</i> , <i>E</i> , <i>c</i> , <i>e</i> и сильновыраженным антигеном <i>D</i>
$D-- , -D-$	Фенотип с отсутствием антигенов <i>C</i> , <i>E</i> , <i>c</i> , <i>e</i> (подобно D^{**}), отличающийся от D^{**} наличием редкого антигена <i>Tag</i> (RH40)
R^N	Редкий фенотип <i>CDe</i> , при котором антигены <i>Rh</i> , включая <i>D</i> , ослаблены
$(\text{C})\text{D}(\text{e})$	Редкий фенотип <i>CDe</i> (подобный R^N), при котором антигены <i>Rh</i> ослаблены, а <i>D</i> , наоборот, усилен
$--- , \text{Rh}_{\text{null}}$	Отсутствие антигенов <i>Rh-Hr</i> (нулевой фенотип)

Система резус полиморфна. Помимо четко очерченных антигенов, она включает варианты, при которых антигены выражены слабо либо вовсе не продуцируются. Для ясности дальнейшего изложения объясним некоторых обозначения, встречающиеся в современных публикациях.

Как видно из табл. 4.5, наименования отдельным вариантам, в том числе редко встречающимся, присваивали в значительной мере произвольно. В этом плане классификация ISBT внесла определенный порядок. Тем не менее обозначения, характеризующие необычную выраженность антигенов или их неожиданное отсутствие, в литературе сохраняются, например фенотипы Rh_{null} , $-D-$, $(C)D(e)$. В последнем случае необычные фенотипы со слабовыраженными антигенами C и e , кодируемые геном R^N и чаще встречающиеся у негров, обозначают как $(C)D(e)$, выделяя скобками очень слабые или практически отсутствующие антигены C и e .

Обозначение f (ce) и gh_1 (Ce) с дублирующим синонимом, помещенным в скобки, более информативно для читателя, чем обозначение этих антигенов как f и gh_1 , поскольку указывает на генетическую подоплеку их формирования (позицию *цис* генов ce или Ce). Антиген f продуцируется комбинацией генов c и e в положении *цис*. При размещении генов c и e в позиции *транс* антиген f не формируется. Аналогичная ситуация имеет место в отношении антигена gh_1 , который вырабатывается в том случае, если как минимум на одной из унаследованных гомологичных хромосом в позиции *цис* расположены локусы C и e . Гены C и e в позиции *транс* антигена gh_1 (Ce) не производят.

Антигены резус встречаются с частотой: $D - 85\%$, $C - 70\%$, $c - 80\%$, $E - 30\%$, $e - 97,5\%$. В табл. 4.6 представлены варианты фенотипов и генотипов Rh , а также результаты серологических реакций, в которые вступают эритроциты с тем или иным сочетанием антигенов резус. Фенотип $Rh-Hr$ выявляют с помощью 5 сывороток: анти- D , анти- C , анти- E , анти- c и анти- e . Сыворотки анти- ce , анти- Ce , анти- cE и анти- CE обнаруживают на эритроцитах дополнительный антигенный продукт, кодируемый генами, когда они находятся в одном гаплотипе одновременно. Реагирование этих сывороток при одинаковом фенотипе, но разном генотипе людей не совпадает, что может быть использовано для установления генотипа Rh по фенотипу. Например, лица с фенотипом $CcDEe$ ($Ce+ce-cE+CE-$), с большой степенью вероятности (99,99 %) имеют генотип CDe/cDE (генотипы Cde/cDE или CDe/cdE менее вероятны), а лица с тем же фенотипом $CcDEe$ (но $Ce-ce+cE-CE+$) имеют генотип CDE/cde или, что менее вероятно, CdE/cDe .

Выраженность антигенов Rh на эритроцитах варьирует в широком диапазоне. Выделяют сильные, средние и слабые формы антигенов. Эритроциты, несущие эти формы, обычно не имеют качественных различий, но отличаются от образца к образцу степенью агглютинабельности. Выраженность агглютинации (агглютинабельность) определяется количеством антигена, представленного на поверхности эритроцитов, что обусловлено генетическими факторами. Агглютинабельность эритроцитов людей с генотипом cDE/cDE выражена

сильнее, чем эритроцитов лиц с генотипом CDe/CDe , поскольку количество антигенных участков на эритроцитах DE больше, чем на эритроцитах DC. Редкий фенотип $-D-$, при котором отсутствуют антигены C, E, c и e, отличается наиболее высоким содержанием субстанции D по сравнению с нормальным D-типом. Менее всего антиген D выражен на эритроцитах со слабым D-фенотипом (D^u) и совсем не выражен на эритроцитах Rh_{null} .

В редких случаях варианты агглютинабельности могут быть обусловлены качественными различиями парциальных антигенов, которые содержат неполный набор D-эпитопов.

Таблица 4.6

Фенотипы и генотипы Rh

Реакция (+, -) с антителами к антигену										Фенотип	Частота, %	Генотип	Частота, %	Резус-принадлежность
D	C	E	c	e	ce	Ce	cE	CE	C ^W					
+	+	-	+	+	+	+	-	-	-	CcDe	31,93	CDe/cde CDe/cDe cDe/Cde	29,90 1,98 0,05	Резус-положительные
+	+	-	-	+	-	+	-	-	-	CDe	16,81	CDe/Cde CDe/CDe	16,01 0,80	
+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	CcDEe	13,69	CDe/cDE	12,24	
+	++	++	++	+	+	+	+	+	+			CDE/cDe	0,01	
+	++	++	++	+	-	+	+	-	-			cDE/cDe	0,97	
+	++	++	++	+	+	+	+	+	-			CDE/Cde	0,27	
+	+	+	+	+	+	-	-	+	-			CDE/cde	0,19	
+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	cDEe	11,82	cDE/cde	10,04	
+	-	+	+	+	+	-	+	-	-			cDE/cDe	0,72	
+	-	+	+	+	+	-	+	-	-	cDe	2,21	cDe/cde	2,21	
+	-	+	+	+	+	-	+	-	-			cDe/cDe	0,06	
+	+	+	-	+	-	+	-	+	-	CDEe	0,07	CDE/Cde CDE/Cde	0,07	
+	-	+	+	+	-	-	+	-	-	cDE	2,49	cDE/cDE cDE/cDe	2,49	
+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	cDe	2,21	cDe/cde cDe/cDe	2,21	
+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	CcDE	0,035	CDE/cdE cDE/CdE	0,035	
+	+	+	-	-	-	-	-	+	-	CDE	0,00	CDE/CDE	0,00	
+	++	++	-	+	-	+	+	-	+	C ^W CDEe	2-9	C^WDe/Cde	2-9	
+	++	++	-	+	-	+	+	-	+			C^WDe/CDE		
+	+	-	-	+	-	+	-	-	+	C ^W CDe	2-9	C^WDe/Cde	2-9	
+	+	-	-	+	-	+	-	-	+			C^Wde/CDE		
+	+	-	-	+	-	+	-	-	+			C^Wde/Cde		
+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	C ^W cDe	2-9	C^WDe/cDe	2-9	
+	-	-	+	+	+	-	-	-	+			C^WDe/cde		
+	-	-	+	+	+	-	-	-	+			C^Wde/cDe		
+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	C ^W cDEe	2-9	C^WDe/cde	2-9	
+	-	-	+	+	+	-	-	-	+			C^WdE/cDe		
+	-	-	+	+	+	-	-	-	+			C^WDe/cDE		
+	-	-	+	-	-	-	-	-	+	C ^W C ^W De	2-9	C^WDe/C^WDe	2-9	
+	-	-	+	-	-	-	-	-	+			C^WDe/C^Wde		

Реакция (+, -) с антителами к антигену											Фенотип	Частота, %	Генотип	Частота, %	Резус-принадлежность
D	C	E	c	e	ce	Ce	cE	CE	C ^W						
-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	cde	13,5	<i>cde/cde</i>	13,5	Резус-отрицательные
-	+	-	+	+	+	-	-	-	-	-	Ccde	2,14	<i>Cde/cde</i>	2,14	
-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-	Cde		<i>Cde/Cde</i>		
-	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	cdEe	0,27	<i>cdE/cde</i>	0,27	
-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	cdE		<i>cdE/cdE</i>		
-	++	++	+	+	+	-	+	+	-	-	CcdEe	0,08	<i>Cde/cdE</i>	0,08	
-	+	+	-	-	-	-	-	+	-	-	CdE		<i>CdE/CdE</i>		
-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-	CcdE		<i>CdE/cdE</i>		
-	+	+	-	+	-	+	-	+	-	-	CdEe		<i>CdE/Cde</i>		
-	+	+	-	+	-	-	-	+	+	-	C ^W CdEe	0,00	<i>C^Wde/CdE</i>	0,00	
-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	C ^W cde	0,00	<i>C^Wde/cde</i>		
-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	+	C ^W de	0,00	<i>C^Wde/C^Wde</i>		

Генетика

Система Rh – одна из наиболее полиморфных систем, антигены которой кодируются 2 генами (*RHD* и *RHCE*), расположенными на коротком плече хромосомы 1 в локусе *RH* между 1p34.3 и 1p36.13 (Cherif-Zahar и соавт. [211], MacGeoch и соавт. [453], Marsh и соавт. [462]).

Три генетические теории

Существуют 3 генетические концепции наследственной передачи антигенов Rh. Первая разработана в начале 50-х годов прошлого столетия Александром Винером (Wiener и соавт. [714, 715]), вторая – в тот же период Рональдом Фишером совместно с Робертом Рейсом (Fisher, Race [283, 284], Race [543]). Третья концепция, получившая в последние годы подтверждение, предложена в 90-х годах прошлого столетия Патрисией Типпетт (Tippett [654, 656]).

Интересно проследить логику построения этих концепций.

Располагая двумя сыворотками: анти-Rh₀ и анти-rh', выявляющими 2 антигена – Rh₀ и rh', Винер вполне обоснованно допустил, что существует не 2, а 4 агглютиногена резус: Rh₀, rh', Rh₀' и rh-агглютиноген, не содержащий ни Rh₀, ни rh'. Он полагал, что аллель *R^o* гена *Rh* обуславливает продукцию антигена Rh₀, аллель *R^l* – продукцию антигенов Rh₀ и rh', аллель *r^l* – антигена rh', а аллель *r* – отсутствие обоих антигенов – Rh₀ и rh'.

Винер, не имея экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что отдельные гены могут быть сцеплены, сделал вывод, что все антигенные признаки Rh контролирует только 1 (но полиморфный) ген (рис. 4.1). Это и явилось основой его концепции, получившей известность как *теория одного гена*.

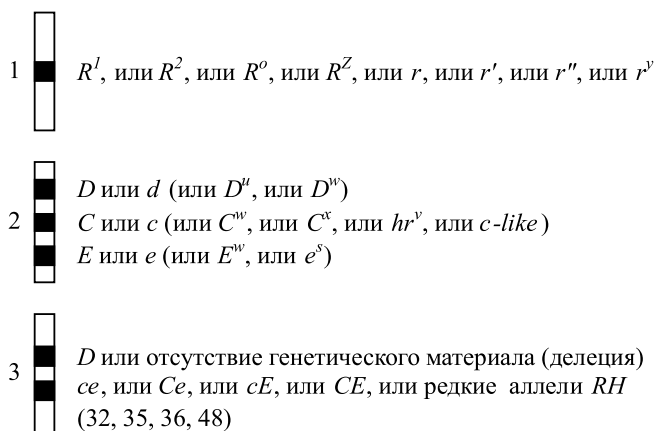


Рис. 4.1. Генетические концепции системы резус.

1 – теория одного гена А. Wiener (1943),

2 – теория трех генов R. Fisher и R. Race 1946),

3 – теория двух генов P. Tippett (1986).

Согласно представлениям Винера, разнообразие факторов резус и их сочетаний в наблюдаемых фенотипах людей обусловлено одним геном, который встречается в виде 8 аллеломорфных вариантов: R^1 , R^2 , R^o , R^Z , r , r' , r'' (см. табл. 4.4).

Обнаружение новых факторов (E , e , C^w и др.), легко укладывались в концепцию Винера. Так, после открытия антигена hr^c (c) и hr^e (e) он дополнил первоначальный постулат, указав, что ген R^o может кодировать помимо Rh_o еще и факторы hr^c и hr^e (фенотип $R_o r$, или cDe). Открытие антигена C^w Винер трактовал как обнаружение нового аллеля R^{1w} , а открытие антигена hr^s , присутствующего у большинства людей hr^e (e), – как новый аллель R^{h^o} .

Однако по мере открытия новых антигенов и их разновидностей обозначения Винера стали затруднительными.

К середине 50-х годов иммуносерологи располагали уже не двумя, а пятью сыворотками антирезус, дифференцирующими соответствующие антигены резус: D , C , E , c и e . С помощью этих сывороток американской школой исследователей во главе с Винером и английской школой во главе с Фишером и Рейсом были установлены 8 гаплотипов, кодирующих различные сочетания антигенов (см. табл. 4.4).

В отличие от Винера, утверждавшего, что ген резус неделим, Фишер и Рейс полагали, что существуют 3 сцепленных локуса (*теория трех генов*), которые наследуются одновременно. Согласно их представлению, в этих локусах на хромосоме в линейном порядке расположены гены D , C и E , кодирующие антигены D , C и E (см. рис. 4.1). Доссе [50] добавил четвертую пару аллельных генов Ff . В этих же локусах располагаются соответствующие им 3 аллельных гена: d , c и e , кодирующие антигенные антигены d , c и e . В каждом локусе может присутствовать один ген: D или d , C или c , E или e . Таким образом, каждый индивид получает с хромосомой матери и отца от 3 до 5 антигенных признаков, определяющих его резус-фенотип.

Фишер сформулировал понятие об антигенных антигенах и предсказал существование антигенов E, e и d. Предвидение двух первых вскоре (в 1943 г.) блестяще подтвердили Wiener, Sonn [713], открыв антиген E, и Mourant [494] (в 1945 г.) – e. Третий гипотетический антиген (d) так и не был обнаружен. Антитела анти-d были описаны Hill и Haberman в 1948 г. [349], Matthes в 1950 г. [467], однако эти находки не подтвердились. По-видимому, указанные авторы исследовали неизвестные в то время антитела анти-се, реагирующие с эритроцитами cde, но не реагирующие с эритроцитами CDe, cDE, что создавало видимость анти-d-специфичности. Как сегодня известно (см. далее), у лиц Rh⁻ в локусе, симметричном D, генетический материал в виде аллеля d не найден. Отсутствие гена d объясняет, почему многочисленные целенаправленные поиски антигена d не увенчались успехом.

Теория трех генов позволила установить последовательность генов в генном локусе RH, а также объяснить происхождение редких фенотипов резус.

В соответствии с этой теорией локусы RH располагаются в последовательности Dd – Cc – Ee (см. рис. 4.1). По мнению Фишера и Рейса, разрыв генного комплекса происходит на дистанции C – E чаще, чем на дистанции D – C, из чего следует, что гены D и E наиболее удалены друг от друга. Доказательством такого расположения генов явилась находка фенотипа –D– (Race и соавт. [552], Read и соавт. [556]), для которого характерно отсутствие антигенов Cc и Ee. Если бы ген D располагался между генами C и E, Cc – Dd – Ee, то делеция локуса Cc и Ee в варианте –D– должна была так или иначе сказаться на гене D. Однако, напротив, антиген D в фенотипе –D– серологически более выражен, чем в фенотипе CDe и cDE, что связано, по-видимому, с отсутствием конкурентного влияния генов C и E на D вследствие их делеции.

Согласно теории трех генов, редкие генные комбинации (dCe, dcE, DCE, dCE) возникают в результате кроссинговера частых генных комбинаций: DCE, DcE, dce. На рис. 4.2 приведены варианты кроссинговера. Если кроссинговер происходит между хромосомами, несущими гаплотипы DCE и dce, образуется редкий гаплотип dCe; если между хромосомами, несущими гаплотипы DcE и dce, – редкий гаплотип dcE; если между DCE и DcE – DCE. При повторном кроссинговере DCE и dce образуется еще более редкий гаплотип – dCE. Как видно из рис. 4.2, гаплотип Dce образуется при каждом из перечисленных вариантов кроссинговера. Сумма частоты (2,49 %) редко встречающихся в европеоидных популяциях фенотипов (dCe, dcE, DCE, dCE) и частота фенотипа Dce (2,6–3 %) примерно совпадали, что подтверждало правильность теории в целом.

Относительная редкость кроссинговера ($\approx 3\%$), по мнению Фишера и Рейса, свидетельствует о том, что гены DCE близко расположены друг к другу и кроссинговер между ними происходит скорее как исключение, чем как правило.

Большинство исследователей нашли CDE-терминологию более удобной для повседневного использования, чем Rh-Hr, и она получила статус прикладной.

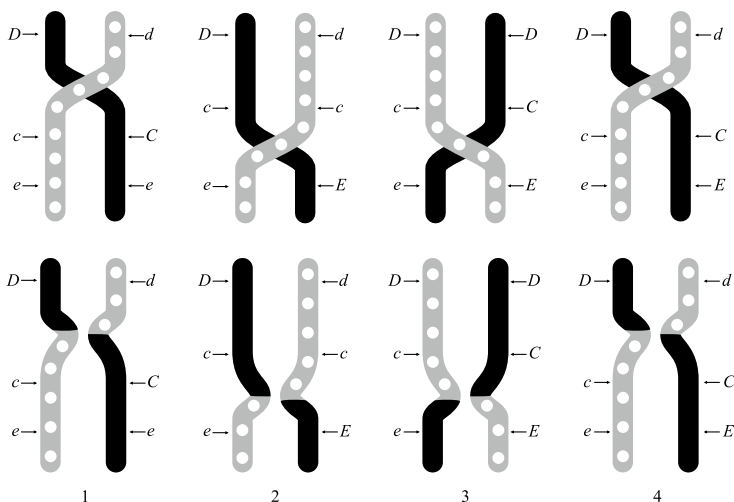


Рис. 4.2. Варианты кроссинговера по Фишеру и Рейсу.

1 и 4 – перекрест в участке D – C, 2 и 3 – перекрест в участке C – E.

В результате кроссинговера возникают следующие гаплотипы:

1 – dCe и Dce, 2 – dCE и Dce, 3 – DCE и Dce, 4 – dCE и Dce.

Благодаря своей простоте теория трех генов Фишера – Рейса завоевала всеобщее признание и несколько потеснила концепцию Винера, которая отнюдь не утратила своего значения и практического применения до настоящего времени.

Спустя годы концепцию трех тесно связанных локусов модифицировали в однолокусную, которая предполагает 3 сублокуса в одном генном комплексе.

Открытие Sanger и соавт. [596] антигенов f (ce) и rh_1 (Ce) выходило за рамки концепции трех генов, постулирующей принцип «один ген – один антиген». Следовало признать, что система Rh включает не 3, а 4 (C, D, E + ce), затем 5 (C, D, E, ce + Ce) локусов. Перекрестно реагирующие сыворотки и необычные Rh-фенотипы также не вписывались в теорию трех генов и кроссинговера по Фишеру. Номенклатура Фишера – Рейса стала затруднительной для обозначения большого числа новых Rh-антигенов и ей на помощь пришла цифровая номенклатура, предложенная Розенфельдом.

Свои концепции Винер, Фишер и Рейс основывали исключительно на результатах серологических исследований (популяционные и семейные). Концепция Типпетт (теория двух генов) также основана на данных серологических исследований, однако более широкого масштаба. К началу 90-х годов арсенал сывороток, которым располагали иммуносерологи, составил более 40 наименований, включая анти-ce, анти-Ce, анти-cE и анти-CE. Накопились многочисленные данные о качественном и количественном разнообразии фенотипов Rh, в том числе данные о биохимической природе Rh-антигенов.

Мооре и соавт. [482] в 1982 г. и Ridgwell и соавт. [564] в 1983 г. независимо друг от друга нашли, что Rh-антигены располагаются на двух протеинах

мембраны эритроцитов: один белок несет на себе антиген D, другой – C и E. Имеющиеся сведения послужили толчком к формированию новой, современной молекулярно-генетической модели системы Rh, предложенной Типпетт.

Согласно концепции Типпетт [654, 656], система Rh контролируется двумя тесно сцепленными структурными генами, один из которых кодирует D-антиген, другой – антигены C, c, E и e. Первый ген включает 2 аллеля: D, получивший название *RHD*, и *не-D* (отсутствие кодирующего субстрата); второй ген представлен четырьмя аллелями: *се*, *Се*, *сЕ* и *СЕ*. Продукты второго гена, получившего название *RHCE*, идентифицируют с помощью 5 специфических сывороток: анти-D, анти-се, анти-Се, анти-сЕ и анти-СЕ (табл. 4.7). По мнению Типпетт, отдельные эпитопы полипептида CcEe (C, c, E и e) более иммуногенны, чем их комплексы (се, Се, сЕ и СЕ), в связи с чем антитела анти-с, анти-С, анти-Е и анти-е встречаются чаще, чем комплексные антитела анти-се, анти-Се, анти-сЕ, анти-СЕ.

Данные, представленные Типпетт (см. табл. 4.7), с такой же убедительностью свидетельствуют о существовании четырех аллелей гена *CE*, как и данные, полученные в свое время Wiener, Fisher и Race с помощью пяти специфических сывороток: анти-D, анти-с, анти-С, анти-Е и анти-е. Вопрос о том, какая концепция ближе к действительности, сегодня решается в пользу взглядов Типпетт, подтверждающихся данными молекулярно-биологических исследований.

Необычные, в том числе редкие, фенотипы резус, как полагает Типпетт, возникают в результате мутаций, делеций и транслокаций генетического вещества. На это указывают фенотипы с ослабленными антигенами (C)(e) или (c)(e) (табл. 4.8), которые ассоциированы с редкими антигенами – Rh32, Rh35, Rh36, Rh48. Мутации и другие воздействия на генный локус *RH* нарушают продукцию нормального антигена, создают новые необычные формы антигенов.

Таблица 4.7

Реакции генного продукта основных 8 гаплотипов*

Генный продукт	Реакция с сыворотками				
	анти-D	анти-се	анти-Се	анти-сЕ	анти-СЕ
Dce	+	+	–	–	–
DCe	+	–	+	–	–
DcE	+	–	–	+	–
DCE	+	–	–	–	+
dce	+	+	–	–	–
dCe	–	–	+	–	–
dcE	–	–	–	+	–
dCE	–	–	–	–	+

* По Tippett [654].

**Антигены, продуцируемые редкими аллелями
RHCE-локуса при его повреждении***

Повреждение СЕ протеина	Продуцируемые антигены
(C)(e)	Rh9 C ^x
(C)(e)	Rh32
(C)(e)	Rh35
(C)(e)	Rh48 (JAL)
(c)(e)	Rh36 (Be ^a)

* По Tippett [654].

Задолго до Tippett (в 1964 г.) идею о существовании двух генов *RH*, *структурного* и *операторного*, высказал Lauer [410], однако его исследования не были продолжены.

Sanger и соавт. [596], исследуя природу антигена f, установили, что этот антиген вырабатывается в случае, если гены *c* и *e* расположены на одной хромосоме в положении *цис*. Такое же заключение было сделано ими относительно антигена Се: он вырабатывается *цис*-комбинацией генов *C* и *e*. Race и Sanger приблизились к современному пониманию того, что генетический материал, именовавшийся ранее локусами *c*, *e*, *C* и *E*, представляет собой один и тот же ген, имеющий аллели *ce*, *Ce*, *cE* и *CE*. Однако этот вывод не был ими сформулирован.

Следует обратить внимание на некоторые противоречия и сложности, привнесенные новым пониманием того, что система Rh кодируется не тремя или четырьмя парами аллельных генов, а только двумя: *RHD* и *RHCE*. Прежние генетические теории объясняли все предельно просто. Так, в соответствии с *Rh-Hr*-концепцией фенотип R_1R_2 , или $Rh_0' "$ hr' ", обусловлен гаплотипами R^1 и R^2 ; в соответствии с *CDE*-концепцией фенотип CcDEe кодируется генами *C*, *c*, *D*, *E* и *e*, переданными индивиду по наследству с гаплотипами *CDE* и *cDE*. С позиций двухгенной теории фенотип CcDEe объяснить сложнее. Согласно двухлокусной модели индивид CcDEe должен унаследовать ген *RHD* и один из аллелей гена *RHCE* (*RHce*, *RHCe*, *RHcE* или *RHCE*). В любой из возможных комбинаций (*Dce*, *DCe*, *DcE*, *DCE*) полного набора антигенов CcDEe не получается и в этом заключается противоречие.

Вряд ли можно полагать, что аллель *RHce* производит антигены *c* и *E*, а аллель *RHcE* – антигены *C* и *e*. Это маловероятно, поскольку нарушает основную идею двухгенной модели и, кроме того, не соответствует результатам серологических исследований. Остается признать, что фенотип CcDEe является продуктом гибридного гена *Ce-D-cE*. Такое объяснение более правдоподобно. Как показали результаты исследования последних лет, фенотип *sde* часто обусловлен делецией гена *RHD*. Возможность гибридизации генов *RH*, в силу их высокой гомологии, не вызывает сомнения и, по-видимому, явление частое.

Ретроспективный взгляд на 3 генетические теории

Винер не разделял теорию трех генов Фишера – Рейса, оставаясь последовательным приверженцем концепции одного гена. Не признал он и кроссинговер. Действительно, при наличии одного гена кроссинговер маловероятен. Убежденность, с которой Винер отстаивал свои взгляды, побуждает критически отнестись к рассмотрению этого вопроса.

Легко приняв на веру подкупающую простотой теорию Фишера – Рейса, мало кто из специалистов, кроме Винера, подверг ее серьезной перепроверке. Прокоп и Гёллер в фундаментальном труде «Группы крови человека» [90] пишут, что Винер критиковал теорию кроссинговера, неоднократно проверяя ее по таблицам популяционно-генетических исследований и не находя в них подтверждения ожидаемого кроссинговера. Напротив, некоторые позиции противоречили теории Фишера.

По мнению Рейса [544], на кроссинговер указывали лишь единичные наблюдения, из которых трудно было сделать однозначное заключение о существовании этого феномена.

В концепции Типпетт также нет места кроссинговеру. Трудно ожидать перекреста двух расположенных рядом тесно сцепленных локусов. При таких условиях более вероятны делеции, мутации и конверсии.

Как и любое теоретическое построение, рассмотренные выше 3 генетические теории – это лишь предположения, попытки систематизировать, объяснить экспериментальные данные, исходя из представлений того времени.

Сегодня можно высказать суждение (ни в коей мере не подвергая сомнению теорию Фишера), что порядок расположения генов RH может соответствовать последовательности $D - E - C$ и это ничего не меняет на фенотипическом уровне. Кроссинговер (если он в системе Rh происходит) может дать такие же сочетания антигенов при последовательности генов $D - E - C$, как и при последовательности $D - C - E$ (см. рис. 4.2). Последовательность генов $C - D - E$ также ничего не меняет в Rh -фенотипе человека, если допустить возможность выборочной конверсии генетического материала при мейозе.

Гаплотип cDe встречается в 10–13 раз чаще у негроидов, чем у европеоидов (42,3 и 3,2 % соответственно [108]). Если бы гаплотип cDe являлся результатом кроссинговера, как полагал Фишер, то частота гаплотипов Cde , cdE , CDE и CdE также должна быть существенно выше у негроидов, чем у европеоидов. Однако в действительности частота указанных гаплотипов у представителей этих двух рас приблизительно одинакова. Тем не менее идея Фишера о том, что редкие гаплотипы образуются посредством кроссинговера частых гаплотипов, признается всеми исследователями как весьма элегантная, и если кроссинговер не был до сих пор убедительно доказан, то он и не был полностью опровергнут.

Теоретические построения Типпетт, при всей их оригинальности, также не могут рассматриваться как истина в последней инстанции. В них много допущений. Не ясно: почему чаще образуются антитела анти-С, анти-с, анти-Е и

анти-е, чем антитела анти-се, анти-Се, анти-сЕ и анти-СЕ, хотя обе группы антител стимулированы, как полагает Типпетт, одним полипептидом? Почему так часто образуются несепарируемые анти-DC-антитела, если антигены D и C находятся на разных полипептидах? Почему чаще вырабатываются анти-DE-антитела, чем анти-Е, но реже, чем анти-DC? Винер объяснял это существованием двух агглютиногенов: Rh₀' (DC) и Rh₀" (DE), которые встречаются с разной частотой. По мнению Фишера, это объясняется тем, что гены D и E, а значит и антигены D и E, дальше отстоят друг от друга, чем D и C, поэтому вероятность образования анти-DC-антител выше, чем анти-DE. С позиций концепции Типпетт образование комбинированных антител анти-DC и анти-DE можно объяснить, допустив, что эпитопы Rh мозаично переплетены на поверхности эритроцитов в виде близкорасположенных пар DC и DE.

Концепция двух генов пока еще осмысливается иммуносерологами, привыкшими оперировать категориями Винера, Фишера и Рейса. Если антитела анти-се, анти-Се, анти-сЕ и анти-СЕ определяют продукты гена *RHCE*, то почему антитела анти-DC и анти-DE не могут свидетельствовать о существовании гена *RHDC* с аллелями *DC* и *DE*, подобно тому, как считал Винер?

Пока ответом на этот вопрос служит открытие двух разных протеинов, несущих антигены D и CE. Однако не исключено, что в ближайшем будущем могут быть найдены протеины, несущие одновременно специфичность D и C, D и E. Гибридные гены *DC-D/D-DC*, продуцирующие необычные иммунодоминантные протеины, известны. Вместе с тем следует признать, что теория двух генов представляет несомненный прогресс в иммуносерологии и весьма перспективна для дальнейших молекулярно-биологических изысканий.

Как справедливо указывают Issitt, Anstee [374], дискуссия относительно трех генетических теорий системы резус далека от завершения. Однако эта дискуссия не содержит антагонистических противоречий. Как первая, так и вторая, и третья теории не противоречат практике и вполне устраивают иммуносерологов, судебных медиков, генетиков и других специалистов. Различаясь по форме, эти концепции никак не сказываются на интерпретации результатов фенотипирования при использовании конкретных тестовых реагентов. В этих теориях практически все позиции общие, за исключением количества детерминирующих генов.

Номенклатура Фишера – Рейса не противоречит номенклатуре Винера, так как опирается на одни и те же факты (обе исследовательские группы, Рейса в Англии и Винера в Америке, обменивались найденными сыворотками и сопоставляли полученные результаты). Концепция Типпетт никаких изменений в существующую номенклатуру не внесла.

И все-таки, может быть, более всех прав Винер, и наблюдаемое разнообразие фенотипов резус, несмотря на национальные и расовые особенности, обеспечивается одним геном? Многочисленных воздействий на дистанции «формирование гена → ген → готовый продукт» в виде кроссинговера, конверсии, мутации, делеции, пространственного взаимовлияния генов друг на друга и

всего, что может воздействовать на кодирующую ДНК и синтез полипептидов, более чем достаточно, чтобы обеспечить существующее разнообразие. Вряд ли для этого нужно 3, а тем более 50 генов, достаточно одного. Теория Типпетт построена в унисон теории Винера. Она по сути представляет собой возврат от теории трех генов или более к теории одного гена.

Наследование

Rh-антигены передаются индивиду по наследству в виде двух гаплотипов: одного – от отца, другого – от матери. Как и при наследовании других групповых признаков, у детей не может быть Rh-антигенов, отсутствующих у родителей.

Часто лекторы для закрепления знаний у слушателей спрашивают: «Могут ли родиться резус-положительные дети у резус-отрицательных родителей?» и получив, как правило, отрицательный ответ, продолжают вопрос: «А у резус-положительных родителей – резус-отрицательные дети?». На второй вопрос также нередко следует отрицательный ответ: «Не могут!». Это неверно. У резус-положительных родителей могут родиться резус-отрицательные дети, если оба родителя гетерозиготны – $D/d \times D/d$.

Ниже приведена удобная для использования схема, позволяющая отразить возможные Rh-фенотипы детей, которые можно ожидать у конкретной супружеской пары (рис. 4.3).

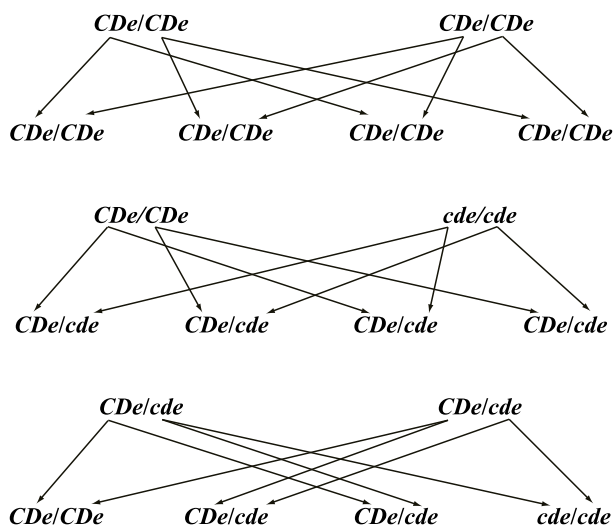


Рис. 4.3. Варианты наследования антигенов Rh.

У супругов $CDe/CDe \times CDe/CDe$ все дети будут гомозиготы CDe/CDe . В семье, где один из родителей CDe/CDe , а другой – cde/cde , все дети будут гетерозиготы CDe/cde . Когда родители гетерозиготы $CDe/cde \times CDe/cde$, 75 % детей будут резус-положительными, 25 % – резус-отрицательными; из всех детей 25 % будут гомозиготы CDe/CDe , 50 % – гетерозиготы CDe/cde и 25 % – гомозиготы cde/cde .

Используя такую схему, легко просчитать другие варианты фенотипа и генотипа детей или, наоборот, по фенотипу детей установить предполагаемый фенотип родителей.

Если фенотип можно определить с помощью сывороток, то генотип, как правило, устанавливают априори, исходя из частоты встречаемости того или иного фенотипа. В большинстве случаев данные совпадают. Например, генотип резус-отрицательного человека в 97,5 % случаев соответствует *cde/cde* или *cde/-*; генотип человека Cde почти в 100 % случаев *Cde/cde*, генотип человека CDe примерно в 30 % случаев *CDe/cde*, а в 16 % случаев – *CDe/CDe*. Высока (более 90 %) вероятность того, что человек с фенотипом cDe имеет генотип *cDe/cde*, а не *cDe/cDe*, поскольку гаплотип *cde* встречается значительно чаще, чем гаплотип *cDe*. Более точно установить RH-генотип человека можно на основании семейного исследования, т. е. установления Rh-фенотипа родителей, братьев, сестер и детей (близких родственников, желательно 3–4 поколений).

С высокой точностью генотип может быть установлен с помощью набора сывороток анти-се, анти-Се, анти-сЕ и анти-СЕ. Например, человек с фенотипом CcDEe может иметь генотип *cDE/Cde* или *CDE/cde*. При обоих генотипах эритроциты будут реагировать одинаково с сыворотками анти-D, анти-C, анти-E, анти-с и анти-Е, а с сыворотками анти-се, анти-Се, анти-сЕ и анти-СЕ – по-разному. При генотипе *cDE/Cde* агглютинация эритроцитов произойдет с сыворотками анти-Се и анти-сЕ, но не произойдет с сыворотками анти-се и анти-СЕ (см. табл. 4.7). При генотипе *CDE/cde*, наоборот, эритроциты будут реагировать с сыворотками анти-се и анти-СЕ, но не будут реагировать с сыворотками анти-Се и анти-сЕ. Точно также эритроциты CcEe с генотипом *Cde/cdE* будут реагировать с сыворотками анти-Се и анти-сЕ, а у человека с генотипом *CdE/cde* – только с сыворотками анти-се и анти-СЕ.

Наиболее точно (но не в 100 % случаев) генотип устанавливают, анализируя сам ген. Для этого исследуют ДНК человека с помощью молекулярно-биологических методов (см. *ДНК-типирование Rh-антигенов*).

Эффекты *транс* и *цис*

Гаплотип одной хромосомы может влиять на экспрессию антигенов, кодируемых гаплотипом другой хромосомы (*транс*). Наиболее выраженный эффект позиции *транс* прослеживается у лиц с генотипами *Cde/cDe* и *Cde/CDe*, при которых ген *C*, находящийся в положении *транс* по отношению к гену *D*, приводит к продукции слабого D-антигена (см. раздел Фенотип D^u), в то время как ген *D* кодирует нормальную экспрессию D-антигена, когда в положении *транс* находится ген *c* [202, 204]. На рис. 4.4 представлены результаты исследования 2 семей, у членов которых этот эффект четко прослеживался.

У дяди и племянницы, имевших генотип *Cde/cDe*, экспрессия антигена D была снижена вдвое по сравнению с тремя другими членами семей, генотип которых был *CDe/cde* (215, 219 и 444, 440, 450 соответственно).

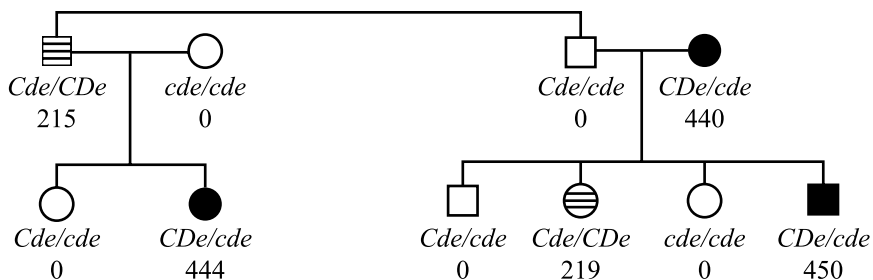


Рис. 4.4. Влияние гаплотипа *Cde* на экспрессию антигена D (по Serpellini и соавт. [202]). Черные фигуры – нормальное количество D-антигена, заштрихованные – сниженное количество D-антигена, белые – отсутствие D-антигена. Цифры означают количество D-антигена в эритроцитах, выраженное в виде среднего титра 6 сывороток анти-D, титрованных с данными эритроцитами.

Race и Sanger [544], исследуя специально отобранные сыворотки анти-С и анти-Е, установили, что гены *C* и *E* в позиции *цис* и *транс* влияют на экспрессию одноименных антигенов (табл. 4.9). Ген *E* в позиции *цис* угнетает продукцию антигена *C*, а ген *C* в позиции *транс* – продукцию антигена *E*. Впоследствии авторы несколько изменили свои взгляды, придя к выводу, что эффект супрессии может быть обусловлен не взаимодействием генов, а наличием в указанных, заранее отобранных сыворотках примеси других антител. Некоторые сыворотки анти-С содержат фракцию анти-Се-антител, поэтому сильнее реагируют с эритроцитами лиц *Cde/cdE* и *Cde/CDE*, имеющими оба антигена (*C* и *Ce*). Сыворотки анти-Е иногда содержат анти-СЕ-антитела, за счет чего сильнее реагируют с эритроцитами лиц *CdE/cde* и *CDE/cDe*, несущими антигены *E* и *CE*.

Однако для того чтобы полностью исключить взаимовлияние генов *C* и *E* в разных генетических комбинациях, нет достаточных оснований. На других моделях эффект *транс* и *цис* в той или иной мере проявляется.

Таблица 4.9

Выраженность антигенов С и Е у лиц с различным генотипом RH

Генотип	Экспрессия антигена	
	С	Е
<i>CdE/cde</i>	Снижена	Повышена
<i>Cde/cdE</i>	Повышена	Снижена
<i>CDE/cDe</i>	Снижена	Повышена
<i>Cde/cDE</i>	Повышена	Снижена

Ген *D* в положении *транс* оказывает подавляющее действие на синтез антигенов *C*, *E* и *e* (Race и Sanger [544]). У лиц *CDe/cDE* антиген *C* вырабатывается в меньшем количестве, чем у людей *Cde/cde* (Lawler и Race [412]).

Антигены *f* (*ce*), *V* (*ce^S*), *rh₁* (*Ce*), *CE* (Rh22), *cE* (Rh27) и *Ce^S* (Rh42) являются в соответствии с представлениями, существовавшими вплоть до последних лет, результатом *цис*-эффекта генов *ce*, *ce^S*, *Ce*, *CE*, *cE* и *Ce^S*. В положении *транс*

гены c и e , c и e^S , C и E не продуцируют антиген f и другие перечисленные выше антигены – ce^S , rh_1 , CE , cE и Ce^S соответственно.

В свете современных представлений о системе Rh-Hr как двухгенной уровень экспрессии антигенов, объясняемый ранее положением *цис* и *транс* соответствующих генов, получил новую интерпретацию. Антигены C , c , E и e на полипептиде Rh кодируются аллелями Ce , cE , ce и CE не только в разных сочетаниях, но и в различном количестве, а также качестве того или иного антигена.

Имеются данные (Giles, Bevan [305], Heiken, Giles [342]) о существовании независимо наследуемых генов-супрессоров, X^or и X^o , не связанных с локусом Rh, которые, однако, влияют на экспрессию антигенов резус, в частности инициируют появление слабовыраженных форм CDe-комплекса: (C)D(e), (c)D(e) и других, а также фенотипа Rh_{null} .

Мутации с позиций иммуносеролога

Задолго до установления молекулярных различий в структуре полипептидов Rh и кодирующих их генов иммуносерологи классифицировали мутации, дающие начало новым групповым признакам, по поведению тех или иных антигенов и антител в серологических реакциях.

Доссе [50] разделил мутации на 3 категории.

Мутации с полной автономностью. Примером такой мутации служили антигены C и C^W в системе антигенов CC^Wc , гены которых до последних лет считались аллельными (см. C^W и C^X). Антиген C^W полностью автономен по отношению к антигену C . Это проявляется в том, что люди CC , Cc и cc могут вырабатывать антитела анти- C^W . Некоторые сыворотки анти- C содержат комбинированные антитела анти- $C+C^W$ в несепарируемой форме и не могут быть разделены на анти- C и анти- C^W адсорбцией эритроцитами C и C^W . Вместе с тем чистые анти- C^W -антитела (без примеси анти- C) встречаются относительно часто.

Вначале предполагали, что антиген C^W наследуется независимо от C и c , проявляя полную автономность. Однако вскоре выяснилось, что он чаще присутствует в эритроцитах $C+$, чем в эритроцитах $C-$.

Аналогичными автономными свойствами обладает антиген C^X по отношению к антигенам C , c и C^W , а также антиген E^W по отношению к антигенам E и e .

Мутации без автономности. Этот тип мутации отражается на количестве синтезируемого антигенного субстрата, не затрагивая его специфических свойств. Например, эритроциты D^u агглютинируются не всеми сыворотками анти-D, которые в 100 % случаев реагируют с обычными эритроцитами $D+$. D^u не имеет собственной антигенной специфичности, отличающейся от D , однако передается по наследству кодоминантно, как D и все другие групповые антигены. Антитела анти-D могут быть полностью удалены из сыворотки адсорбцией эритроцитами D^u , но сыворотка анти-D не может быть разделена на анти-D и анти- D^u дифференциальной адсорбцией. В совокупности все эти признаки свидетельствуют о существовании генной мутации или

модификации гена *D*, которая не является автономной и проявляется лишь в виде слабовыраженного антигенного вещества.

Можно привести и другие примеры мутаций без автономности: *C* и *C^u*, *E* и *E^u*.

Промежуточные мутации. Например, антиген *c^V*, описанный Race и соавт. [549], имеет признаки двух антигенных антигенов – *C* и *c*, представляя собой некую промежуточную форму этих антигенов. Эритроциты *c^V* агглютинируются полными и неполными анти-*c*-антителами с такой же интенсивностью, как эритроциты гомозигот *c/c*, а также реагируют с некоторыми сыворотками анти-*C*. Между тем специфические анти-*c^V*-антитела в чистом виде не встречаются.

Промежуточные формы антигенов наследуются кодоминантно.

Согласно современным представлениям о молекулярной структуре антигенов Rh (см. *Строение системы Rh*) приведенная классификация мутаций на основе иммуносерологических особенностей эритроцитов может показаться несколько наивной, однако именно такого рода сопоставления побудили молекулярных биологов искать объяснение групповым различиям на молекулярно-генетическом уровне.

Связь локуса *RH* с хромосомой 1

О том, что гены *RH* находятся на хромосоме 1, свидетельствовал ряд фактов.

К началу 1970-х годов накопились данные о частичной сцепленности генов *RH* с генами наследственного эллиптоцитоза, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (*G-6-PD*), пептидазы-*C* (*PepC*) и фосфоглюкомутазы (*PGM₁*).

Результаты семейных исследований указывали на то, что перечисленные гены образуют взаимосвязанную группу близкорасположенных локусов и наследуются вместе независимо от пола. Из накопленных сведений можно было сделать только один вывод: гены *RH* не расположены на хромосомах X и Y. Вопрос, на какой хромосоме они располагаются, оставался открытым.

Сдвиг в этой области достигнут благодаря гибридизации ядерных клеток мыши и человека (Ruddle и соавт. [587]). При культивировании гибридных клеток, имеющих 2 набора хромосом (человека и мыши), человеческие хромосомы постепенно вытеснялись мышинными. Эта модель оказалась удобной для изучения продукции ферментов, в частности пептидазы *C*. Установлено, что утрата хромосомы 1 сопровождалась потерей способности культивируемых клеток продуцировать пептидазу-*C*, а поскольку гены *PepC*, *G-6-PD*, *PGM₁* и *RH* связаны, было сделано заключение, что вся группа генов, в том числе ген *RH*, находится на хромосоме 1.

Дополнительные данные в поддержку этого заключения были получены Marsh и соавт. [462]. Авторы наблюдали больного миелофиброзом, у которого была кровяная химера: 7 % эритроцитов, циркулирующих в его кровотоке, были резус-положительными (*CcDee*), а остальные 93 % – резус-отрицательными (*cde*). Один из родителей больного имел фенотип *CCDee*, т. е. не содержал гаплотипа *cde*, который мог передать по наследству. Сам пациент передал гаплотип *CDe* своему сыну. Авторы предположили, что эритроциты *CcDee* пациента

происходили из ростка, в котором гаплотипы *CDe* и *cde* были функциональными, а эритроциты *cde* происходили из ростка, в котором гаплотип *CDe* являлся молчащим (*cde/- -*). При хромосомном анализе выявлена делеция короткого плеча хромосомы 1 в 95 % ядерных клеток крови пациента, на основании чего авторы заключили, что потеря небольшого участка короткого плеча хромосомы 1, очевидно, привела к потере функционального гаплотипа *CDe*. Поскольку пациент был гетерозиготен по локусу *PGM₁* и содержал оба типа этого фермента, авторы сделали вывод, что локус *RH* не только расположен на хромосоме 1, но и отстоит от центромеры хромосомы дальше, чем локус *PGM₁*.

В 1975 г. Turner и соавт. (цит. по Issitt и Anstee [374]) обследовали семью американских индейцев, в которой одни из членов были гомозиготны по гаплотипу *-D-*, другие – гетерозиготны, а третьи не имели этого гаплотипа. У гомозигот была обнаружена делеция короткого плеча обеих хромосом 1, у гетерозигот – делеция короткого плеча одной хромосомы, а у родственников, не имевших гаплотипа *-D-*, делеции не было.

Хромосомный анализ лиц Rh_{null} и *-D-* не выявил корреляций, подобных описанным выше. Хромосомные аберрации (делеции и транслокации) не во всех случаях можно выявить существующими цитологическими методами исследования. Обнаружение корреляции серологических и кариологических признаков большая редкость. В литературе имеются сообщения о пациентах с кровяными химерами, содержащими 2 популяции эритроцитов, различающиеся по антигенам Rh. Однако эритроцитарные химеры, так же как и снижение экспрессии антигенов в период обострения болезни, наблюдают редко, и их трудно связать с изменениями в хромосоме 1, которые чаще всего отсутствуют.

Лишь с появлением методов молекулярной биологии, гибридизации *in situ* кДНК было достоверно установлено Cherif-Zahar и соавт. [211] место расположения локуса *RH* на коротком плече хромосомы 1, а именно в районе 1p34.3–1p36.13. Локусы групп крови *Fy* (*Duffy*), *Sc* (*Scianna*), *Cr* (*DAF*, *Cromer*), *Kn* (*CR1*, *Knops*) и *Rd* (*Radin*) также расположены на хромосоме 1.

Строение системы Rh

Химия антигенов Rh

Долгое время химическая структура антигенов Rh оставалась загадкой. Многочисленные попытки выделить этот антиген в чистом виде и проверить его серологические свойства резус-антителами были безуспешными. Высказывалось суждение о том, что этот антиген в серологически активном виде не может существовать вне клеточной мембраны и, будучи выделенным из нее, тотчас инактивируется. Такое мнение поддерживалось сведениями о том, что нагревание и высушивание эритроцитов снижают серологическую активность антигенов Rh.

Разработка адекватных методов исследования гидрофобных структур мембраны эритроцитов дала существенный сдвиг в этой области. Появились

сообщения Green [316] о том, что экспрессия антигенов D и C на эритроцитах связана с тиоловыми группами, и, следовательно, эти антигены по своей природе относятся к белкам, а не к полисахаридам, как считали раньше по аналогии с полисахаридами A и B.

Использование глутатионмалеимидмембранных зондов также указывало на причастность экзофациальных тиоловых групп к D-специфичности. Однако значение свободных тиоловых групп в формировании антигенов Rh было поставлено под сомнение Suyama и соавт. [646].

Далее было показано (Green [315]), что липидные фракции, экстрагированные из стромы эритроцитов *n*-бутанолом, а также получаемый при этом нерастворимый белковый осадок не обладают серологической активностью по отдельности, но при объединении этих фракций специфическая D-активность субстрата вновь проявляется. Таким образом, стала проясняться белково-липидная природа субстанции Rh.

Hughes-Jones и соавт. [366] подтвердили, что основными компонентами, необходимыми для экспрессии антигена D, являются фосфолипиды, поскольку обработка мембран эритроцитов фосфолипазами A2 и C инактивировала антигены D, Cc и Ee. Интересная деталь: как было установлено Hughes-Jones и соавт. [366], Green и соавт. [320], анти-D-антитела, адсорбированные на эритроцитах D+, предотвращали инактивацию антигена D фосфолипазой A2, что указывало на специфичность воздействия этого фермента именно на структурно-носитель антигена D.

Попытки выделить и идентифицировать белок Rh, предпринятые до 1980-х годов, позволили составить общую физико-химическую характеристику антигенов Rh. Предварительно установлено, что белок D имеет мол. массу 7–10 кДа. Другие исследователи сообщили, что антигены Rh расположены на анионном транспортном белке в полосе 3 [678]. Полоса 3, как теперь известно, соответствует антигенам Diego. Впоследствии полученные результаты были объяснены излишним протеолизом полипептидов D при очистке, а также тем фактом, что оба белка одинаково гидрофобны и мигрируют вместе в процессе выделения из мембраны эритроцитов.

Прорыв в исследовании антигенов Rh произошел в начале 1980-х годов, когда появились методы выделения растворимых комплексов «D-анти-D» иммунопреципитацией антигенов специфическими антителами, меченными радиоактивным йодом (Moore и соавт. [483], Ridgwell и соавт. [564]). Вскоре были идентифицированы полипептиды с мол. массой 32–34 кДа, несущие серологическую активность D, Cc и Ee, и отсутствовавшие на эритроцитах Rh_{null}. Каждый полипептид содержал экзофациальные тиоловые группы [564].

Далее выяснилось, что антигены e и E расположены на одном полипептиде, а антиген D – на другом.

Картирование Rh-полипептидов, проведенное Bloy и соавт. [172], Blanchard и соавт. [168], показало, что фракции, иммунопреципитированные

сыворотками анти-с и анти-Е, практически идентичны, а фракции, иммунопреципитированные сыворотками анти-*D*, существенно от них отличаются.

Hughes-Jones и соавт. [363] не наблюдали конкурентного подавления связывания анти-с-антител антителами анти-Е и анти-*D*, а также ингибиции связывания анти-Е-антител антителами анти-с и анти-*D*, что свидетельствовало о размещении антигенов *D*, с и Е на разных участках полипептидов. При картировании установлено, что полипептид *D* имеет отличительные участки, не характерные для полипептидов с и Е, и это полностью совпало с результатами иммунопреципитации.

Gahmberg [295] отметил, что полипептид *D* не содержит углеводов в отличие от других белков, расположенных на внеклеточной поверхности мембраны эритроцитов. Такое заключение было основано на невозможности пометить полипептид *D* галактозооксидазой и перйодатом, неспособностью очищенного полипептида связываться в лектиновых колонках, а также неэффективностью обработки эндо-*N*-ацетилглютаминазой *H* и эндо- β -галактозидазой.

Гликозилирование как обычная составляющая синтеза мембранных элементов не характерно для белка *Rh*. Он собирается в виде комплекса, включающего готовые полипептиды *Rh* и гликопротеины *Rh*, причем полипептиды *Rh* являются продуктом одного гена, расположенного на хромосоме 1, а гликопротеины *Rh* – продуктом другого гена, расположенного на хромосоме 6. Точно так же собираются антигены системы Kell: белок *Kx* ковалентно связывается с гликозилированным гликопротеином Kell, но оба субстрата являются продуктами разных генов, один из которых расположен на аутосоме, другой (*Kx* – на хромосоме *X*.)

После того как полипептиды *Rh* были идентифицированы, несколько групп исследователей попытались изучить их аминокислотную последовательность, а также создать олигонуклеотидные зонды и выделить ДНК, кодирующую *Rh*. Наиболее эффективными оказались методы препаративной иммунопреципитации (Avent и соавт. [147], Vloу и соавт. [172] с использованием мышиных и человеческих моноклональных антител. Другие исследователи (Saboori и соавт. [590]) использовали для очистки белков неиммунологические методы, в частности хроматографию в гидроксипатите кальция (Saboori и соавт. [589]). Очищенные полипептиды метили радиоактивным йодом и расщепляли химотрипсином.

Исследования показали, что полипептид *Rh*, преципитированный анти-*D*-антителами, имел ту же *N*-концевую последовательность (до остатка 13), что и полипептид *Rh*, преципитированный мышиными моноклональными антителами серии R6A [147]. Однако, поскольку антитела R6A реагировали с эритроцитами *D*—, следовал вывод, что антиген *D* находится на другом полипептиде, реагирующем с анти-*D*-антителами, и что анти-*D*-антитела человека и моноклональные антитела R6A мыши определяют 2 разных, но тесно связанных полипептида. Исследование аминокислотной последовательности белков, выделенных хроматографией в гидроксипатите из клеток *D*+ и *D*–, подтвердило их сходство [172, 590].

Предположение о том, что полипептиды Rh могут быть связаны в мембране эритроцитов с гликозилированным компонентом (гликопротеин Rh), было впервые высказано Gahmberg [295]. Далее было установлено, что гликопротеин Rh, преципитированный анти-D-антителами вместе с полипептидом Rh, имеет мол. массу 45–70 кДа, а полипептид Rh – 30 кДа.

Когда стало ясно, что полипептиды Rh связаны в клеточной мембране с гликопротеинами Rh, появились высказывания, что одни антигены Rh могут быть экспрессированы на полипептиде, а другие – на гликопротеине. Не исключали и третий вариант: некоторые антигены Rh представляют собой комплекс, состоящий из участков полипептида и гликопротеина. Присутствуя порознь, эти участки полипептида и гликопротеина не являются иммуногенными, а когда присутствуют одновременно, их комплекс приобретает иммуногенность.

Однако в последующих работах было установлено, что белковые последовательности, определяющие специфичность антигенов Rh, расположены на полипептидах, а не на гликопротеинах.

Структура полипептидов Rh

Антигенные детерминанты Rh расположены на негликозилированных нефосфорилированных полипептидах с мол. массой 30–32 кДа [129, 295, 483]. Полипептиды RhD и RhcE представляют собой цепь из 12 связанных со скелетом мембраны доменов [348], пересекающих мембрану эритроцита от эндо- до экзоцеллюлярного уровня (рис. 4.5 и 4.6). Основная часть полипептида размещена в фосфолипидном бислое. На внешней стороне клетки домены соединены 6 выступающими над поверхностью мембраны петлями, на которых также могут располагаться серологически выявляемые Rh-антигены. N- и C-концевые участки полипептида погружены внутрь клетки [196]. Полипептид RhD, полученный искусственно в трансфектных клетках с помощью олигонуклеотидных праймеров и соответствующих кДНК людей Rh+, состоит из 417 аминокислот [147, 172, 590]. Из такого же числа аминокислот состоит полипептид RhcE, полученный таким же способом с использованием кДНК людей Rh– [138, 390, 418].

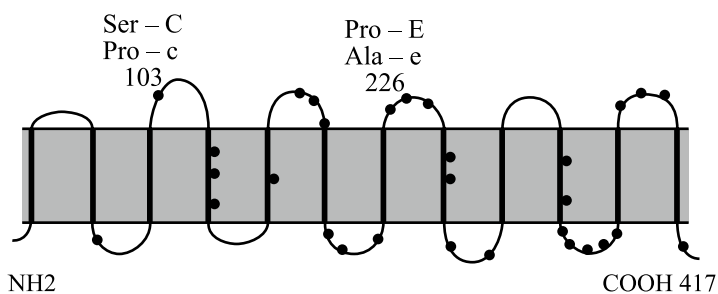


Рис. 4.5. Топология мембранных доменов Rh-Hr по Schenkel-Brunner [597].

Полипептид сЕ имеет 6 цистеиновых остатков, 5 из которых расположены в цитоплазматических петлях. Шестой цистеин (Цис-285) находится в 5-й внеклеточной петле [564]. Цистеин в позиции 311 полипептида RhcE замещен на тирозин в полипептиде RhD. Отдельные последовательности (мотивы), например Cys – His – Leu – Ile – Pro в положении 285–289, являются общими для всех эпитопов: D, Сс и Ее.

Высокая степень гомологии между генами *RHD* и *RHCE* способствует генной конверсии, неравновесному кроссинговеру и образованию в результате этого гибридных генов, кодирующих продукцию новых антигенов Rh [597].

Rh-протеины высокогидрофобны и весьма прочно соединены с другими гидрофобными белками мембраны [336]. Обнаружена определенная связь Rh-полипептидов с гликофоринном В, антигенами LW, гликопротеином, несущим антигены Duffy, гликопротеином CD47 и так называемым Rh-ассоциированным гликопротеином.

Rh-антигены устойчивы к воздействию протеолитических ферментов [295]. Антигены D и с (hr') разрушаются под воздействием N-этилmaleинида, хлормеркурибензоната и 2-нитробензойной кислоты. Это послужило для исследователей основанием полагать, что Rh-субстанция содержит тиоловые группы [316, 319, 600, 646].

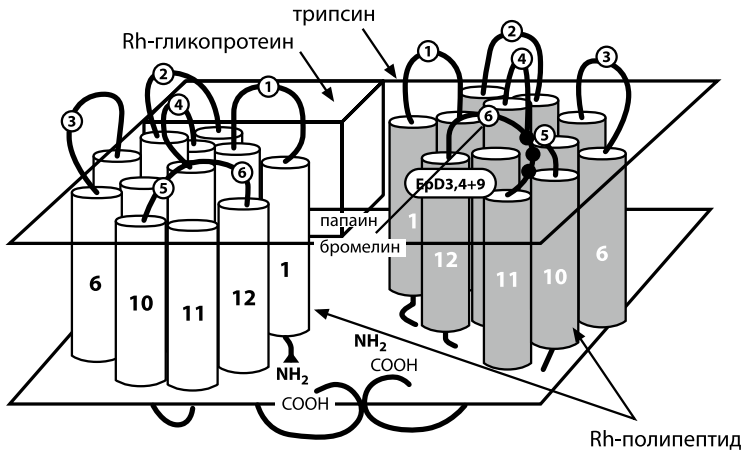


Рис. 4.6. Предполагаемая трехмерная структура доменов Rh-полипептида и Rh-ассоциированного гликопротеина в мембране эритроцита (по Avent [141]). Светлые и темные цилиндры представляют домены Rh-полипептидов D и CE с N- и C-терминальными группами. На заднем плане условно представлен Rh-ассоциированный гликопротеин. Указаны участки разрывов при действии трипсина, папаина или бромелина, место расположения эпитопов D3, D4 и D9, экзо- и эндоцеллюлярные петли Rh-полипептида.

Как отмечали Dahr и соавт. [242], серологическая активность D-антигена утрачивалась под действием цистеиновых реагентов. После обработки эритроцитов дитионитробензойной кислотой (ДТНБК) антиген D инактивировался, однако активность его вновь восстанавливалась под действием дитиоэритритола. В то же время под действием глутатиона активность D-антигена не

восстанавливалась. Обработка эритроцитов хлормеркурифенилсульфониновой кислотой приводила практически к полной потере активности антигена D, которая не восстанавливалась дитиоэритролитом.

Йодацетамид не инактивировал D-антиген – это согласовывалось с предположением Dahg и соавт. о том, что цистеиновые остатки являются непосредственной составной частью D-антигена. Авторы пришли к выводу, что цистеиновая модификация Rh-протеина, в частности Cys 285 в 5-й внеклеточной петле, приводит к модификации антигена Rh.

Серологическая активность Rh-антигенов, как показал Green [317, 318], во многом зависела от содержания липидов в мембране эритроцитов. После вытяжки липидов из стромы n-бутанолом Rh-активность утрачивалась, а после инкубации стромы с липидным экстрактом она полностью восстанавливалась. Как указывает Schenkel-Brunner [597], липиды необходимы для оптимальной пространственной ориентации других структурных молекул в мембране эритроцита.

Обработка эритроцитов фосфолипазой, расщепляющей жирные кислоты, лектином, фосфатидилэтаноламином или фосфатидилсерином выражено ингибировала активность антигенов c, D и e [320, 3366, 530].

На серологическую активность Rh-антигенов влияло обезвоживание мембраны эритроцитов [154, 181, 609]. Высокий уровень холестерина (соотношение холестерина и фосфолипидов 1,55) совпадал с повышенной вязкостью мембраны и большей выраженностью D-антигена. Низкий уровень холестерина (соотношение холестерина и фосфолипидов 0,55) сопровождался меньшей вязкостью мембраны и менее активным реагированием D-антигена [597].

Отсутствие Rh-полипептидов у людей с фенотипом Rh_{null} сопряжено с изменениями в структурной организации липидного слоя мембраны и нарушением водно-ионного транспорта в клетке.

Из ранних работ (до 1960 г.) известно, что резус-антиген термолabile и слабеет при высушивании (П.Н. Косяков [69]). Сыворотки антирезус снижали свою активность при смешивании со стрептомицином, дериватами рибонуклеиновой кислоты, некоторыми сахарами и другими химическими веществами, из чего авторы делали предположения о возможной химической природе резус-антигена.

Наличие в эритроцитах Rh+ Rh-ассоциированного гликопротеина, по видимому, вводило в заблуждение исследователей, полагавших, что антигены резус имеют полисахаридную природу.

Молекулярно-биологические исследования

Целью молекулярно-биологических исследований было ответить на вопрос: находятся ли антигенные детерминанты D, C/c и E/e на разных белковых структурах или же они присутствуют на одном и том же полипептиде? Другой целью этих исследований было установить молекулярную структуру вариантов Rh-антигенов и кодирующих их генов.

Эксперименты с использованием трансфекции фрагментов ДНК [196, 496, 618] показали, что детерминанты С/с и Е/е расположены на одном полипептидном продукте, а D – на другом. Дополнительные доказательства того, что антигены Сс и Ее могут находиться на одном и том же полипептиде, получены Avent и соавт. [145] в исследованиях с сыворотками анти-С, анти-с, анти-Е и анти-е, которые, как выяснилось, реагируют с разными участками одного и того же полипептида Rh.

Антигенные детерминанты Rh кодируются двумя похожими по структуре генами (Colin и соавт. [233], Agce и соавт. [138]). Один из них (*RHD*) определяет наличие трансмембранного белка, придающего эритроцитам D-активность. У лиц Rh⁺ этот ген представлен одной или двумя копиями. Как уже упоминалось, у большинства лиц Rh⁻ ген, кодирующий субстрат D, отсутствует. Находящийся в прилежащем локусе ген *RHCE* определяет экспрессию антигенов С, с, Е и е.

Гены *RH* в каждом гаплотипе с большой точностью контролируют количество вырабатываемого антигенного вещества. У разных членов одной и той же семьи гаплотип *RH* кодировал продукцию одинакового количества каждого присутствующего в фенотипе антигена (Rosenfield, Kochwa [393, 576]).

Принцип идентификации генов, ответственных за продукцию Rh-антигенов, сводится к следующему:

- 1) выделение несущего Rh-активность белка с помощью преципитации специфическими антителами;
- 2) расшифровка аминокислотной последовательности иммунодоминантного белка, приготовление комплементарных молекулярных зондов и конструкций для идентификации кодирующей ДНК (кДНК);
- 3) вживление (трансфекция) кДНК в клетки или плазмиды, не производящие аналогичного иммунодоминантного продукта;
- 4) идентификация геномного продукта трансфектных клеток или плазмид;
- 5) идентификация геномной ДНК (гДНК), представляющей собой собственно ген с кодовой записью иммунодоминантного продукта.

Клонирование Rh-полипептидов

В 1990-х годах 2 лаборатории независимо друг от друга получили совершенно одинаковые клоны кДНК полипептидов RhcE (Cherif-Zahar и соавт. [208], Avent и соавт. [148]).

Выделение кДНК, соответствующей полипептиду D, было осуществлено независимо 3 исследовательскими группами (Le Van Kim и соавт. [418], Agce и соавт. [138], Kajii и соавт. [390]). Последовательность аминокислот в белках, полученных при помощи кДНК RhD, отличалась от аминокислотной последовательности полипептида RhcE по 34–36 аминокислотным остаткам из 417 последовательностей (рис. 4.7).

D				MSSKYPRSVR	RCLPLWALTL
cE				-----	-----
			50		
D	EAAALILLYF	FTHYDASLED	QKGLVASYQV	GQDLTVMAAI	GLGFLTSSFR
cE	-----	-----	-----	-----L	-----N--
			100		
D	RHSWSSVAFN	LFMLALGVQW	AILLDGFLSQ	FPSGKVVITL	FSIRLATMSA
cE	-----	-----	-----	-P-----	-----
			150		
D	LSVLISVDAV	LGKVNLAQLV	VMVLVEVTAL	GNLRMVISNI	FNIDYHMNM
cE	M-----AG--	-----	-----	-T-----	-----LR
			200		
D	HIYVFAAYFG	LSVAWCLPKP	LPEGTEDKDQ	TATIPSLSAM	LGALFLWIFW
cE	-F-----	-T-----	--K----N--	R-----	-----M--
			250		
D	PSFNALLRS	PIERKNAVFN	TYVALVVSVV	TAISGSSLAH	PQGKISKTYV
cE	--V--P----	--Q----M--	-----A	-----	--R--M---
			300		
D	HSAVLAGGVA	VGTSCHLIPS	PWLAMVGLV	AGLISVGGAK	YLPGCCNRVL
cE	-----	-----	-----	-----I---	C--V-----
			350		
D	GIPRSSIMGY	NFSLGLLGE	HYIVLLVLD	TVGAGNGMIG	FQVLLSIGEL
cE	--R-I-V-HS	I-----	-T-----R	--WN-----	-----
			400		417
D	SLAIVIALTS	GLLTGLLLNL	KIWKAPHEAK	YFDDQVFWKF	PHLAVGF
cE	-----	-----	-----V--	-----	-----

Рис. 4.7. Аминокислотная последовательность транскриптов гена D и cE по Mougo и соавт. [496] и Schenkel-Brunner [597]. Пунктир означает одинаковую аминокислотную последовательность сравниваемых полипептидов.

Полипептиды D и cE имеют высокую степень гомологии: клон полипептида D, выделенный Arce и соавт. [138], был на 96 % идентичен клону полипептида cE по последовательности нуклеотидов кДНК и на 92 % идентичен по структуре белка.

Le Van Kim и соавт. [418] показали, что полученные ими клоны кДНК являются продуктом гена D, поскольку фрагменты геномной ДНК, с которыми совпадали эти клоны, были получены от людей с фенотипом D+.

В то же время Kajii и соавт. [390] установили, что полученные ими клоны не были продуктом гена D, поскольку кДНК была идентифицирована у человека с фенотипом D-C+c+E+e+ [390, 665, 666].

Данные о том, что у некоторых людей фенотип D- обусловлен делецией гена D, были получены Colin и соавт. [233] в экспериментах с использованием метода Саузерн-блот.

Клонирование Rh-гликопротеинов

Moore и Green [481] обнаружили, что в процессе иммунной преципитации полипептидов D и cE специфическими антителами одновременно с полипептидами преципитируются N-гликозилированные белки, получившие название RhAG (Rh-ассоциированные гликопротеины), или Rh-гликопротеины. Компоненты этих белков, сопровождающие полипептиды D и cE, имели несколько отличающуюся мол. массу, но одинаковую N-концевую аминокислотную последовательность [147].

Ridgwell и соавт. [565] клонировали фрагменты кДНК, соответствующие Rh-связанному гликопротеину, и выделили кДНК полной длины из библиотеки кДНК костного мозга человека. Полученный Rh-гликопротеин содержал 409 аминокислот и имел, подобно полипептидам Rh, 12 мембранных доменов с внутриклеточными N- и C-концевыми участками. Аминокислотная последовательность Rh-гликопротеина и Rh-полипептида различалась. Сходство ограничивалось двумя аминокислотными остатками в первом и пятом домене: Glu 13 и Glu 146 – в гликопротеине Rh, Glu 21 и Glu 146 – в полипептиде Rh [565].

Структура генов RH

В 1972 г. Ruddle и соавт. [587] удалось определить, что генный локус системы резус расположен на хромосоме 1. Затем он был картирован на коротком плече хромосомы в участке 1p34.3–p36.13 [211, 453, 462].

Когда была получена кДНК, соответствующая Rh-полипептидам, ее можно было использовать в качестве зонда в Саузерн-блоте для исследования геномной ДНК, т. е. определения структуры генов *RH*.

Результаты этих исследований подтвердили, что локус *RH* включает 2 очень похожих гена (*CE* и *D*), а один из этих генов отсутствует в гДНК, выделенной у нескольких неродственных лиц *D*– [233]. Таким образом была установлена молекулярная основа общего для европеоидов фенотипа Rh–, который часто обусловлен делецией гена *D*.

Ген *D* включает 10 экзонов и имеет организацию, похожую на структуру гена *CE*, но не идентичную ей (см. рис. 4.7).

Гены *D* и *CE* различаются по интрону 4 [138]. В гене *CE* имеется делеция 650 пар нуклеотидов, начинающаяся в интроне 4 от нуклеотида 181 [146]. Интрон 4 гена *CE* имеет 1976 пар нуклеотидов. Нуклеотиды в положении 1–181 и 831–1076 примерно идентичны в генах *D* и *CE*. Интрон 5 генов *D* и *CE* включает 1636 пар нуклеотидов. Имеется 29 нуклеотидных различий между этими двумя генами (98,2 % гомологии).

Организация гена *CE* исследована Cherif-Zahar и соавт. [209]. В связи с тем что антиген *D* обусловлен геном, отсутствующим у людей Rh–, определение молекулярной структуры антигенов *Cc* и *Ee* упростилось.

Moqo и соавт. [496] экстрагировали матричную РНК людей с редким фенотипом *CcEe* и использовали синтетические олигонуклеотидные праймеры в присутствии обратной транскриптазы для получения кДНК полной длины, соответствующей продукту гена *CE*.

Присутствие антигенов *E* и *e* было обусловлено заменой пролина на аланин в позиции 226. Пролин в этой позиции придавал субстрату специфичность *E*, аланин – специфичность *e* (см. рис. 4.5).

При сравнении кДНК лиц, содержащих антигены *C* и *c*, ситуация оказалась сложнее. Наблюдали 6 различий в нуклеотидах, одна часть из кото-

рых (Cys 16, Ile 60, Ser 68, Ser 103) коррелировала с экспрессией С, другая (Trp 16, Leu 60, Asn 68, Pro 103) – с экспрессией с (hr') [496]. Эта находка была подтверждена амплификацией гДНК от людей с известным фенотипом: экзон 1 и 2 кодировал остатки, специфичные для антигенов Сс, а экзон 5 – специфичные для антигенов Ее.

Cherif-Zahar и соавт. [208] высказали предположение, что, хотя антигены Сс и Ее являются продуктами одного и того же гена и кодированы одним видом мРНК, возможен альтернативный сплайсинг, формирующий несколько белков. Полипептид полной длины кодирует экспрессию антигенов Ее, а не Сс; сплайсеоформа, в которой отсутствует экзон 5, кодирует экспрессию Сс, но не Ее. Гипотеза подтверждается тем фактом, что из препаратов мРНК людей Rh– могут быть выделены разные продукты гена *CE*.

По мнению Umenishi и соавт. [666], сплайсеоформы не являются производными гена *CE*; они могут также происходить от гена *D*. Некоторые сплайсеоформы выделены из незрелых эритробластов.

В экспериментах Smythe и соавт. [618] антигены с и Е были получены *de novo* на поверхности эритроидных клеток K562, в которые был введен ретровирус, комбинированный с кДНК, соответствующей сЕ-экспрессии. Поскольку использованная кДНК была полной длины, это отчетливо подтвердило, что антигены с и Е находятся на одном и том же полипептиде.

Аминокислотная замена, определяющая Е- и е-специфичность [Pro 226 (антиген Е), Ala 226 (антиген е)], находится в четвертой внеклеточной петле полипептида *CE*. Эта локализация полностью соответствует серологическим различиям антигенов Е и е. Однако антигенные различия обусловлены не только аминокислотной заменой, но и соответствующим молекулярным окружением. Полипептид *D* также имеет остаток аланина в положении 226, но не несет е-антигенности.

Структура антигенов С и с сложнее, потому что полипептиды *CE* имеют 4 аминокислоты для антигена С и 4 – для антигена с, одна из которых [Ser 103 (антиген С) или Pro 103 (антиген с)] расположена на второй внеклеточной петле полипептида.

Три из четырех аминокислот (Ile 60, Ser 68, Ser 103), которые отличают С-активный полипептид от с-активного, обнаружены также в *D*-полипептиде. Эти 3 аминокислоты кодируются экзоном 2 гена *CE* и экзоном 2 гена *D*. Не исключено, что именно благодаря этому подобию антигенов *D* и *C* антитела анти-*D* могут содержать анти-С-специфичность даже в тех случаях, когда эритроциты, послужившие антигенным стимулом, не имели серологически выявляемого антигена С, т. е. это был «чистый *D*». Во многом идентичная топология полипептидов, кодируемых генами *D* и *CE*, лежит в основе перекрестных реакций антигенов и антител системы резус.

Считается, что гены *RH* синтезируют полипептиды, несущие Rh-антигены, не используя субстанций-предшественников.

Антиген D и его варианты

Антиген D (резус-антиген, резус-фактор, стандартный резус-антиген) после групповых антигенов A и B имеет наибольшее значение в трансфузиологии и акушерстве. Он присутствует у лиц с генотипом D/D и D/d . Как и другие Rh-антигены, антиген D содержится в мембране эритроцитов. Со слюной он не выделяется и в других жидкостях и тканях организма не представлен. Лица, не содержащие антигена D, естественных антител против него, подобных групповым изогемагглютинином, не имеют.

Формирование эпитопов D кодируется экзонами 4 и 5 гена *RHD*. Avent и соавт. [143], Huang [355] считают, что конверсия генов в этих экзонах обуславливает крайне низкую экспрессию D-антигена.

У большинства людей D- имеется полная делеция гена *RHD* [138, 233, 368, 418, 616]. Соответствующего генетического эквивалента в виде d/d у них не найдено.

В редких случаях у людей D- наблюдали частичную делецию гена *RHD* [146, 368, 512], особенно среди лиц с фенотипом Cde, cdE, имевших экзоны *RHD*-гена, которые не были функциональными.

Описаны лица D- с генотипом *Cde/Cde*, имеющие практически сохраненный *RHD*-ген [137, 146]. У одного из этих лиц (рис. 4.8, строка R_0^{Har}) полный ген *RHD* имел одну точку мутации $C \rightarrow T$ в нуклеotide 121, превращающую кодон глицина 41 в стоп-кодон [146]. Три другие мутации были обнаружены в *RHD*-транскриптах этого пробанда: в кодоне 215 – TTC \rightarrow CTC (Phe \rightarrow Leu), в кодоне 216 – TTG \rightarrow CTG (Leu \rightarrow Leu) и в кодоне 330 – TAC \rightarrow CAC (Tyr \rightarrow His).

У другого человека было выпадение 4 нуклеотидов в секторе экзона 4 [137], что, как полагают авторы, могло привести к повреждению считывания нормального гена, в результате чего ген не проявлял себя фенотипически.

Иммунодоминантные протеины D+ и D- отличаются 36 аминокислотными заменами, из которых 8 расположены на внеклеточных гидрофильных петлях протеина в позиции 169, 170, 172, 233, 238, 350, 353, 354. Эти замены с их молекулярным окружением, по-видимому, и являются D-несущими детерминантами, способными связываться с анти-D-антителами.

Green [319], Le Van Kim и соавт. [418], Schmitz и соавт. [600] полагали, что экспрессию антигенов D, C и обуславливает цистеиновый остаток, расположенный экзофациально в позиции 285.

Suyama и соавт. [646] не разделяли эту точку зрения, предположив, что Cys 285 не является определяющим в экспрессии антигена D.

Smythe и соавт. [618] применили трансфекцию генов *RH* в клетки K562, чтобы экспрессировать антигены Rh. В некоторые клетки K562 вводили мутантный ген *D*, кодирующий в позиции 285 аланин вместо цистеина. Трансфектные клетки экспрессировали одно и то же количество D-антигена независимо от того, что кодировала вживляемая кДНК в позиции 285 – цистеин или аланин.

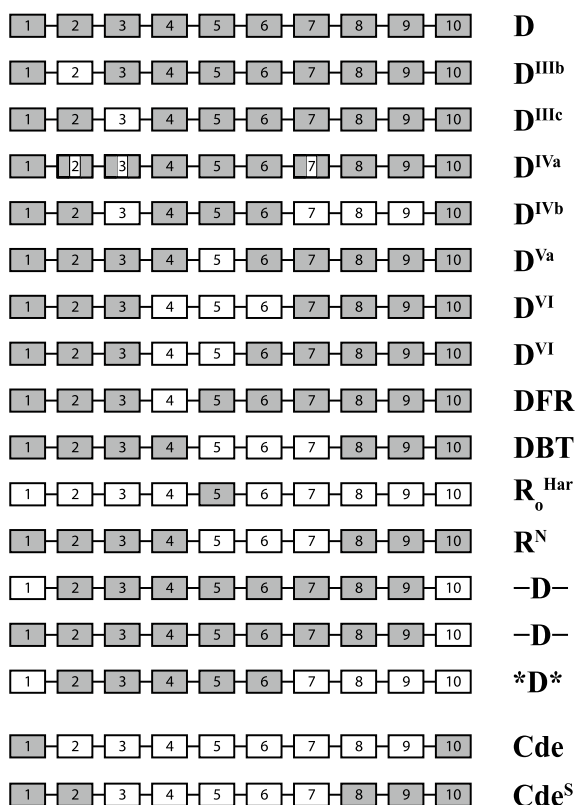


Рис. 4.8. Гибридные гены парциальных антигенов D. Темные прямоугольники – экзоны гена *RHD*, светлые прямоугольники – экзоны гена *RHCE*. Буквами справа обозначен антигенный комплекс, кодируемый данным геном.

Экспрессия антигена D

Выраженность антигена D на эритроцитах не является константной величиной и меняется в широких пределах: от очень сильной до очень слабой, с трудом выявляемой. Во многом она зависит от сочетания факторов Rh, имеющихся у человека.

Считается, что отсутствие одних антигенов Rh сопровождается повышенным синтезом других, чтобы обеспечить формирование полноценной клеточной мембраны. Так, в отсутствие полипептидов, несущих антигены Cc, ген *RHD* производит дополнительное число полипептидов D, восполняя таким образом нехватку структурных элементов в мембране клетки. Высказывалось предположение, что сильный D-антиген на таких клетках обусловлен отсутствием конкуренции генов *Cc* и *Ee* в освоении общей для них и гена *D* субстанции-предшественника. При делеции гена *D* компенсаторную функцию берут на себя гены *RHCE*, нарабатывая большее, чем обычно, количество CE-полипептидов.

Имеются и другие предположения относительно неодинаковой экспрессии антигена D у разных индивидов, например CDe и cDE. В частности, полипептиды Ce и ce, переплетающиеся в оболочке эритроцита с полипептидами D, затрудняют доступ анти-D-антител к участкам D-антигена, в результате чего создается видимость слабого реагирования эритроцитов D+ с анти-D-сыворотками. При отсутствии полипептидов Ce и ce в оболочке эритроцитов связыванию D-антигенов с анти-D-антителами ничто не мешает, и реакция выглядит более сильной, хотя на тех и на других эритроцитах могло присутствовать одинаковое количество антигенных детерминант. Полипептиды cE в меньшей степени блокируют доступ антител к D-антигену, чем белки, несущие Ce-антигены, вследствие чего антиген D выражен сильнее, когда он находится в комбинации с антигеном cE, и менее выражен – в комбинации с антигеном Ce.

Следует также иметь в виду, что антигенные участки подсчитывают по количеству связавшихся с ними антител и это не всегда отражает истинное их число. Скрытые от доступа антител участки, расположенные в толще мембраны, а возможно, и на эндоцеллюлярной ее части, могут оставаться не учтенными.

На выраженность антигена D влияет ген C, ингибирующий в положении *транс* продукцию полипептидов D (см. D^u). Ингибирующий эффект гена C на ген D проявляется и в положении *цис*. Так, по данным Rochna и Huges-Jones [568], эритроциты лиц CDe/cde содержат меньше антигенных участков D, чем эритроциты лиц cDE/cde, у которых ген C отсутствует.

Первое место по количеству серологически активных D-антигенных участков на поверхности клетки (до 200 тыс. на 1 клетку) занимают эритроциты гомозигот $-D-/-D-$ и $*D^*/D^*$ (табл. 4.10). Антиген D на этих клетках выражен столь сильно, что многие сыворотки анти-D с неполными антителами агглютинируют эти эритроциты в солевой среде подобно полным агглютинином. По силе реакции эти эритроциты напоминают клетки, обработанные протеолитическими ферментами. Последние удаляют с эритроцитов белки, препятствующие взаимодействию Rh-антигенов с неполными антителами. Эритроциты гетерозигот $-D-/CDe$ и $*D^*/CDe$ реагируют с неполными антителами слабее. Не все сыворотки, агглютинирующие эритроциты гомозигот, способны агглютинировать эритроциты гетерозигот. Эритроциты с другими генотипами, представленными на рис. 4.9, не агглютинируются неполными антителами в солевой среде.

У лиц (C)D(e), имеющих сниженную экспрессию (C) и (e), содержится меньше серологически активного D-антигена, чем у лиц $-D-$ и $*D^*$, однако существенно больше, чем у гомозигот cDE/cDE. Далее в соответствии с рис. 4.9 выраженность D-антигена на эритроцитах убывает в последовательности: cDE/CDe > cDe/cde > CDe/CDe > cDE/cde > CDe/cde > Cde/cDe. Последний генотип, Cde/cDe, в котором C и D находятся в позиции *транс*, нередко представляет собой Cde/cD^ue, продуцирующий слабый антиген D^u. Эритроциты D^u могут нести менее 500 D-антигенных участков, что находится на грани выявления даже такой чувствительной методикой, как непрямая проба Кумбса.

Количество антигенных участков Rh у гомо- и гетерозигот

Генотип	Количество антигенных участков, тыс. на 1 эритроцит					
	D	C	E	c	e	G
CDe/cDE	23–31	25–40	нд	37–53	13–14	нд
CDE/CDe	14–19	46–56	0	0	18–24	10–2
CDe/cde	10–15	21–40	0	37–53	18–24	6
cDE/cDE	16–33	0	25,5	70–85	0	3,5–6
cDE/cde	14–16	0	нд	70–85	13–14	4
cDe/cde	12–20	0	0	70–85	18–24	нд
Cde/cde	0	31	0	45	18–24	0
–D–/–D–	110–200	0	0	0	0	нд
D/*D*	56	нд	нд	нд	нд	нд

Примечание. нд – нет данных.

Для сравнения:

количество А-антигенных участков на эритроцитах А(II) – 810–1170 тыс. ау/эр,

В-антигенных участков на эритроцитах В(III) – 810–1170 тыс. ау/эр,

К-антигенных участков на эритроцитах К/К – 6 тыс. ау/эр,

К-антигенных участков на эритроцитах К/к – 3 тыс. ау/эр,

Fy^a-антигенных участков на эритроцитах Fy^a – 12 тыс. ау/эр.

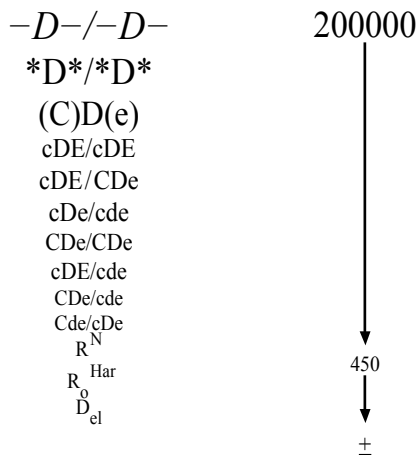


Рис. 4.9. Количество антигенных участков D у лиц с различным сочетанием антигенов Rh-Hr.

Меньше всего антиген D выражен на эритроцитах с парциальными D-антигенами у лиц R^N, R^{Har}, а также на эритроцитах D^{el}, где антиген D выявляют только с помощью адсорбции – элюции при использовании особо активных сывороток анти-D. В то же время эритроциты с парциальным антигеном категории D^{IV} реагируют сильнее с сыворотками анти-D, чем обычные клетки D+, несмотря на то, что они не содержат многих D-эпитопов.

Количество антигенов Rh у гомо- и гетерозигот

Можно ожидать, что эритроциты людей с генотипом cDE/cDE будут нести больше антигенных участков с и Е, чем эритроциты с генотипом Cde/cDE , потому что человек cDE/cDE имеет 2 гаплотипа, кодирующих продукцию этих антигенов, а человек Cde/cDE – только один. Точно также лица CDe/CDe должны иметь в эритроцитах больше антигена С, чем лица CDe/cDe .

Разницу в количестве антигена иногда можно обнаружить титрованием сыворотки анти-с, анти-Е или анти-С с соответствующими эритроцитами. При этом сыворотки нередко имеют более высокий титр с клетками, несущими двойную дозу антигена, и агглютинация с ними может быть выражена сильнее. Однако такой метод установления гомо- или гетерозиготности неточен из-за значительной вариабельности числа реагирующих антигенных участков на эритроцитах людей с, казалось бы, одинаковым генотипом. Кроме того, далеко не со всеми сыворотками выявляют дозозависимый эффект.

Измерение количества того или иного антигена Rh у близких родственников позволило получить более точные результаты, так как имелась возможность с помощью серологических проб установить, кто из членов семьи гомо-, а кто гетерозиготен по гену D , и замерить с помощью подобранных сывороток количество антигена у этих лиц в сравнительном аспекте. Ген D в одной или двух копиях у детей в пределах одной семьи очень точно дозирует одинарную и двойную порцию антигена [393, 576].

Lewis и соавт. [438], Chown, Lewis [218] предложили способ определения гомо- и гетерозиготного варианта гена D по скорости реакции эритроцитов со специально стандартизированными для этой цели сыворотками анти- D . Другие исследователи [463] различали гомо- и гетерозигот по количеству анти- D -антител, адсорбированных на их эритроцитах, используя для этого антиглобулиновые сыворотки, меченные ферритином. Такие методы в достаточной степени приемлемы для идентификации гомо- и гетерозиготного варианта гена D у членов одной семьи, но дают весьма противоречивые результаты при определении зиготности гена D у людей, не связанных родством.

Установление гомо- и гетерозиготности гена D и других генов групп крови имеет значение для прогнозирования ГБН у женщин, имеющих аллоиммунные антиэритроцитарные антитела (как правило, анти- D) и ранее родивших детей с ГБН. В таких случаях важно выяснить, является ли муж гомо- или гетерозиготным по гену D . В случае, если он гетерозиготен, например CDe/cde , а предыдущая беременность женщины закончилась рождением ребенка Rh+, то с вероятностью 75 % можно прогнозировать, что при следующей беременности плод будет Rh-. Если при второй беременности, вопреки ожиданиям, снова родился ребенок Rh+, то возможность рождения ребенка Rh- в третий раз возрастает до 90 %. В том случае, когда муж гомозиготен по гену D , все дети будут резус-положительными и родить здорового ребенка в такой семье будет проблематично, если вовремя не предпринять соответствующие меры: патронаж с ранних

сроков беременности, наблюдение за динамикой антител, досрочное родоразрешение кесаревым сечением.

В последние годы разработаны более надежные методы определения зиготности в супружеских парах, а также методы определения резус-принадлежности плода на ранних стадиях беременности по ДНК амниоцитов.

Наиболее надежным методом измерения количества антигенов Rh на эритроцитах как членов одной семьи, так и неродственных лиц является проточная цитометрия с использованием МКА [339].

Для подсчета числа антигенных участков на эритроцитах ряд исследователей использовали радиоактивно меченные сыворотки с различной Rh-специфичностью, а также меченные радиоактивной меткой или ферритином антиглобулиновые сыворотки против IgG человека [189, 364, 464, 568, 635]. О числе участков судили по количеству меченого субстрата, связавшегося с эритроцитами. Результаты многих исследований в основном совпадали: гомозиготы содержали больше антигенных участков, чем гетерозиготы. Таким образом, эффект дозы в Rh-системе существует, хотя и не проявляет себя в 100 % случаев, что еще раз свидетельствует о полиморфизме системы.

Количество антигенных участков на 1 эритроцит (тыс. ау/эр) для каждого антигена различно (см. табл. 4.10). У гомозигот D/D – 14–33 тыс. ау/эр, у гетерозигот D/d их количество меньше – 10–20 тыс. ау/эр. Причем у гомозигот CDe/CDe число D-антигенных участков на один эритроцит меньше (до 19 тыс. ау/эр), чем у гомозигот cDE/cDE (до 33 тыс. ау/эр), что обусловлено, как указано выше, позицией *транс* гена *C*. Лица с генотипом $-D/-D-$ имеют наибольшее количество D-антигена (до 200 тыс. ау/эр), что, по-видимому, связано с отсутствием супрессирующего влияния на ген *D* других генов *RH* или же неясным пока компенсаторным механизмом, направленным на замещение недостающих в мембране структурных элементов.

У гомо- и гетерозигот (CC и Cc , EE и Ee) прослеживается такая же зависимость: гомозиготы продуцируют больше антигена, чем гетерозиготы.

По количеству занимаемых участков антигены Rh-Hr распределяются в следующей последовательности: $c > C > D > E > e > Fy^a > G$. Если сравнить эту последовательность со шкалой иммуногенности антигенов Rh и других трансфузионно опасных антигенов ($D > K > E > c > C^w > e > C > Fy^a$), то станет ясно, что количество антигенных участков на эритроцитах не определяет степень иммуногенности того или иного антигена, по крайней мере, в рассматриваемой антигенной системе. Антиген c (hr'), имеющий максимальное число антигенных участков на 1 эритроцит (до 85 тыс.), занимает четвертое место по степени своей иммуногенности после антигенов D (Rh_0), K ($KEL1$) и E (rh''), имеющих значительно меньше (от 3 тыс. до 33 тыс.) антигенных участков. В то же время антиген K , имеющий 3,5 тыс. ау/эр, стоит на втором месте после наиболее иммуногенного фактора – D . Антиген C (rh'), представленный 56 тыс. ау/эр, занимает лишь седьмое место в шкале иммуногенности, а антиген Fy^a отстоит от антигена K на 6 позиций,

хотя число антигенных участков антигена Fy^a (12 тыс.), значительно больше, чем антигена K (3–6 тыс. ау/эр).

Итак, степень иммуногенности того или иного субстрата обусловлена в первую очередь качественным составом. Однако нельзя полностью исключить возможную зависимость иммуногенности от количества антигена, например отсутствуют данные о степени иммуногенности эритроцитов ss и cC , имеющих соответственно 85 и 37 тыс. ау/эр, для реципиентов CC . Можно предположить, что в большой выборке сравнительных наблюдений иммуногенность эритроцитов ss окажется большей, чем эритроцитов cC , а иммуногенность эритроцитов DD лиц cDE/cDE – большей, чем эритроцитов Dd лиц CDe/cde .

Фенотип D^u (слабая форма антигена D)

Фенотип D^u описан Stratton в 1946 г. [631] как новый вариант антигена системы резус, слабо реагирующий с сыворотками анти- D . Частота D^u у европеоидов около 0,1 %. Находку подтвердили многие авторы [202, 218, 266, 329, 339, 429, 561]. Вскоре выяснилось, что различия между антигеном D и D^u имеют количественный, а не качественный характер [548, 578, 635]. Эритроциты D^u адсорбировали анти- D -антитела в меньшей степени, чем обычные эритроциты D^+ , однако снятый с них элюат не проявлял какой-либо особой анти- D^u -специфичности.

Эритроциты D^u не реагируют в реакции солевой агглютинации с полными IgM анти- D -антителами, но реагируют с неполными IgG анти- D -антителами в коллоидных тестах, непрямой антиглобулиновой пробе. В ферментных методах они реагируют слабее (Stratton [632]). В отдельных случаях, при очень слабой выраженности антигена D^u , его выявляют только непрямой антиглобулиновой пробой. Третьим элементом, отличающим фенотип D^u от D , является присутствие в этих эритроцитах примерно в 98 % случаев сильновыраженного антигена S .

Первоначальное обозначение D^u , данное Stratton, в настоящее время заменено общим понятием «слабый D -антиген», или «слабый D -фенотип». Современные моноклональные реагенты анти- D агглютинируют большинство образцов крови, которые раньше при использовании поликлональных сывороток были бы отнесены к слабому D -типу.

Эксперименты с поли- и моноклональными анти- D -антителами показали, что эритроциты D^+ лиц CDe/cde и cDE/cDE несут соответственно около 10 тыс. и 30 тыс. участков антигена D на 1 эритроцит [364, 568]. На эритроцитах лиц Cde/cD^ue со слабым D -антигеном число антигенных участков снижено до 300 [648].

Beckers и соавт. [159] исследовали 6 человек со слабым D -антигеном и установили, что число участков антигена D у них составило от 500 до 1000 на одну клетку; 4 обследованных имели фенотип $D+C+c+E-e+$, 2 – $D+C-c+E+e+$, т. е. не содержали антигена S . Все 6 человек имели ген RHD , который был абсолютно нормальным при исследовании в Саузерн-блоте и ПЦР. Авторы не пришли к какому-либо определенному выводу относительно механизма низкой

экспрессии антигена D на эритроцитах исследованных людей. Возможно, это связано с неэффективной транскрипцией или трансляцией участков нормального гена или другими механизмами, обуславливающими подавление продукции антигена.

По данным разных авторов, в среднем число антигенных участков на эритроцитах со слабым D, снижено до 5–10 % от нормального уровня [157, 187, 648].

В литературе обсуждаются 3 возможных механизма появления слабого фенотипа D.

Первый механизм обусловлен позицией *транс* генов *C* и *D*. В 1952 г. появилось сообщение Serpellini и соавт. [204] о том, что у некоторых людей гаплотип *Cde* снижает продуктивность гена *D*, расположенного на другой хромосоме, т. е. находящегося по отношению к гену *C* в позиции *транс*. Слабый D-фенотип часто обнаруживают у лиц с генотипом *CDe/Cde* и *cDe/Cde* [218, 329, 339, 429].

Феномен ингибции гена *D*, расположенного на одной хромосоме, генным комплексом *Cde* гомологичной хромосомы подтвержден другими авторами [202, 470].

Гаплотип *CdE* в положении *транс*, как считают McGee и соавт. [470], так же как и гаплотип *Cde*, вызывает уменьшение продукции D-антигена.

То, что слабый D-антиген формируется в результате супрессирующего влияния гена *C*, стало ясно из семейных исследований. Ген *D* родителей, имевших слабый D-фенотип, кодировал у детей продукцию нормального D-антигена, когда передавался им по наследству с геном *C* в позиции *цис*. Наследование гена *C* в позиции *транс* сочеталось со слабым D-фенотипом.

Еще одно подтверждение высказанного положения: известно, что эритроциты лиц *cDE/cDE*, лишенные гена *C*, несут от 16 000 до 33 000 участков антигена D на одну клетку, а лица *CDe/CDe* – меньшее число антигенных участков – от 14 000 до 19 000.

Таким образом, существование слабого D-фенотипа у лиц, имеющих нормальный ген *RHD*, объясняется тем, что на экспрессию антигена D влияет ген *C* другого гаплотипа *RH*. Однако это правило не является абсолютным. Некоторые лица *Cde/cDe* имели слабый D-антиген, а на эритроцитах других людей с таким же генотипом D-антиген был выражен нормально [218, 612].

Второй механизм появления слабого D, серологически неотличимого от формы D^u, обусловлен отсутствием на полипептиде Rh некоторых эпитопов D. Необходимо отметить, что отсутствие одного или даже нескольких эпитопов не всегда проявляет себя как слабый D-фенотип. Большая часть эритроцитов с парциальными D-антигенами реагирует с анти-D-сыворотками так же активно, как если бы на веществе Rh присутствовали все эпитопы D [660, 661].

Третий механизм формирования слабого D связан с функцией редкого, с частотой менее 0,1 %, аллеля *RHD*, который кодирует продукцию всех эпитопов D, но в меньшем количестве, чем обычно должно быть представлено на эритроцитах D+. Такой тип слабого D хорошо прослеживается при семейных исследованиях,

поскольку передается от родителей детям [394, 631, 635]. При данном типе слабого D ген *D* не зависит от влияния гена *C* в положении *транс* или *цис*.

Молекулярно-биологические исследования лиц со слабым D-фенотипом позволили установить типичную для *RHD*-гена последовательность матричной РНК с нормальной промоторной областью. Однако сравнительные исследования с помощью ПЦР показали, что количество *RHD*-специфического транскрипта у лиц со слабым D уменьшено. Низкая экспрессия D-антигена при слабом фенотипе D обусловлена, как полагают Beckers и соавт. [157] и Rouillac и соавт. [582], не мутациями в кодирующей последовательности *RHD*-гена, а уменьшением активности матричной РНК.

Другие исследователи (Wagner и соавт. [692]) отметили, что все образцы геномной ДНК, полученные от 16 лиц со слабым фенотипом D, высокогетерогенны. Некоторые экзоны (4 и 5) в результате геной конверсии частично были замещены соответствующими последовательностями, характерными для *RHCE*-гена. Аминокислотные замены наблюдались в трансмембранном и внутриклеточном сегментах протеина, но они не затрагивали экзофациальную часть, определяющую антигенную специфичность (табл. 4.11).

Таблица 4.11

Молекулярные замены, приводящие к слабым D-фенотипам*

Тип слабого D	Замена в нуклеотидах	Нуклеотид	Аминокислотная замена	Позиция	Экзон	Положение в мембране
Тип 1	T → G	809	Val → Gly	270	6	тм
Тип 2	G → C	1154	Gly → Ala	385	9	тм
Тип 3	C → G	8	Ser → Cys	3	1	иц
	C → G	602	Thr → Arg	201	4	иц
Тип 4	T → G	667	Phe → Val	223	5	тм
	G → A	819	-	-	-	-
Тип 5	C → A	446	Ala → Asp	149	3	тм
Тип 6	G → A	29	Arg → Gln	10	1	иц
Тип 7	G → A	1016	Gly → Glu	339	7	тм
Тип 8	G → A	919	Gly → Arg	307	6	иц
Тип 9	G → A	880	Ala → Pro	294	6	тм
Тип 10	T → C	1177	Trp → Arg	393	9	иц
Тип 11	G → T	885	Met → Ile	295	6	тм
Тип 12	G → A	830	Gly → Glu	277	6	тм
Тип 13	G → C	826	Ala → Pro	276	6	тм
	T → A	544	Ser → Thr	276	4	
Тип 14	A → T	594	Lys → Asn	198	4	иц
	C → G	602	Thr → Arg	201	4	иц
Тип 15	G → A	845	Cly → Asp	282	6	тм
Тип 16	T → C	658	Trp → Arg	220	5	тм

*По Wagner и соавт. [692] и Schenkel-Brunner [597].

тм – трансмембранное расположение, иц – интрацеллюлярное расположение.

Считается, что при фенотипе D^u имеется селективная депрессия участков гена D . При этом ген Cc/Ee не затронут. Указанная выборочная депрессия не связана с каким-либо повреждением структуры гена D и его промоторной последовательности в области от -600 до $+41$. Как показали Rouillac и соавт. [582], транскрипты генов D и D^u имели нормальную аминокислотную последовательность, однако уровень D -экспрессии транскриптов у доноров D^u был в 4–5 раз ниже, чем в образцах с обычным фенотипом D . Экспрессия транскриптов CE -гена была одинакова для лиц D^u и D^+ .

Не поврежденные по сравнению с нормой гены D и CE обнаружены у некоторых лиц с фенотипом $-D-$ и Rh_{null} [214, 233], что указывает на существование неизвестного пока регуляторного механизма помимо RH -генного кодирования, который может влиять на экспрессию антигенов.

Вскоре после открытия D^u появились сообщения, что эритроциты со слабым D после трансфузии реципиенту $D-$ могут вызвать у него продукцию анти- D -антител (Rosenfield и соавт. [578]), а реципиенты со слабым D -антигеном после переливания им резус-положительной крови с нормально выраженным антигеном D могут вырабатывать резус-антитела (Argall и соавт. [139]).

Ruffie и Carriere [588] получили анти- D -антитела в результате искусственной иммунизации добровольцев эритроцитами D^u .

В связи с подобными, однако не столь многочисленными наблюдениями, свидетельствующими об иммуногенности D^u , людей со слабым D -антигеном принято относить к $D-$, если они являются реципиентами. Если люди со слабо выраженным D -антигеном (D^u) являются донорами, их причисляют к резус-положительным и их эритроциты переливают только резус-положительным больным.

Длительное время оставалось непонятным, почему в сыворотке крови лиц со слабым D -антигеном, имеющим количественное, но не качественное отличие от обычного D -антигена, могут присутствовать антитела анти- D .

Pietrusky [526] высказал предположение, что антиген D неоднороден и состоит из многочисленных парциальных вариантов: D_1 , D_2 , D_3 и т. д. Полный набор парциальных вариантов соответствует полноценному D -антигену. Отсутствие какого-либо парциального фактора или одновременно нескольких факторов приводит к появлению ослабленных форм.

Лица, лишённые определенных парциальных антигенов, могут вырабатывать по отношению к ним антитела. В свою очередь сыворотки анти- D , по мнению Pietrusky, также могут содержать по отдельности или в разных комбинациях антитела анти- D_1 , анти- D_2 , анти- D_3 и т. д. В связи с этим эритроциты со слабым D по-разному реагируют с набором сывороток анти- D . Некоторые образцы эритроцитов D^u агглютинируются одними и слабо или вовсе не агглютинируются другими сыворотками, показывая большое разнообразие форм.

Серологические свойства эритроцитов D^u подробно изучены Т.М. Пискуновой [85, 86], обнаружившей, что агглютинабельность эритроцитов D^u у разных лиц носителей этого фенотипа неодинакова. Она варьирует от очень слабой, выявляемой

в антиглобулиновой пробе, до средней степени выраженности. В последнем случае антиген D может быть выявлен с помощью желатинового и других методов с применением коллоидов, а также в реакции агглютинации в солевой среде.

Эритроциты со слабым D характеризуются низкой avidностью антигена и сниженной адсорбцией как полных, так и неполных анти-D-антител. О низкой avidности антигена D^u можно судить по более легкой элюции антител анти-D с эритроцитов этого типа. В элюатах обычно присутствуют анти-D-антитела, идентичные тем, которые имелись в сыворотках, взятых для адсорбции. Элюаты с эритроцитов D^u и D по специфичности не отличаются. Последнее обстоятельство указывает на то, что антигены D^u и D качественно однородны. Какие-либо специфические анти-D^u-антитела не найдены.

Сегодня имеются все основания полагать, что лица, чей фенотип D^u обусловлен генной ингибцией полипептида D (позиция *транс* гена *RHC*), а также лица, чей фенотип D^u обусловлен аллельным геном D^u, не могут вырабатывать анти-D-антитела, поскольку содержат все эпитопы D-антигена, хотя и в ослабленной форме. Антитела анти-D (парциальные) могут вырабатывать лишь те люди, чей фенотип слабого, а также нормально выраженного D обусловлен отсутствием нескольких важных для экспрессии антигена D эпитопов. Подобные варианты антигена правильнее относить к группе парциальных D-антигенов, а не к категории слабых D-фенотипов (собственно D^u). Такое разграничение принципиально важно для оценки значения этих двух групп антигенов в трансфузиологии, поскольку специфические антитела к парциальным антигенам D являются реальностью, а антитела к антигену D^u до сих пор не найдены.

В настоящее время признано (Mollison и соавт. [476]), что продукция анти-D-антител лицами со слабым D-антигеном, получившими переливание крови D⁺, относительно редкое явление. Подавляющее большинство людей D⁺ не могут образовывать аллоиммунных анти-D-антител. Такой же редкой является продукция резус-антител лицами *cde/cde* после переливания им эритроцитов со слабым фенотипом D.

По сводке Schmidt, Morrison и Shohl (цит. по Issitt и Anstee [374]), 45 реципиентам D⁻ было перелито 68 доз крови со слабым D и ни у одного из них не выработались анти-D-антитела. Крайне редко слабый D-антиген становился причиной гемолитической болезни новорожденных. Тем не менее, большинство специалистов-трансфузиологов разделяют мнение о том, что лиц D^u следует рассматривать как резус-положительных доноров, но как резус-отрицательных реципиентов.

Относительно применения у родильниц с фенотипом D^u иммуноглобулина анти-D с профилактической целью мнения расходятся. Одни авторы [394] полагают, что его назначать не следует в связи с редкостью такой сенсibilизации, а также с тем, что введенный препарат скорее всего адсорбируется на эритроцитах женщины и не выполнит ожидаемой защитной функции. Другие высказывают опасение, что при рутинном определении резус-фактора в родильном доме родильницы D^u будут фенотипированы как Rh⁻ и им будет введен этот

препарат. Понятно, что решение о введении анти-D-иммуноглобулина роженицам с фенотипом D^u требует индивидуального подхода и тщательного иммуносерологического обследования женщины в каждом конкретном случае.

Фенотип D_{el}

Okubo и соавт. в 1984 г. [511] обнаружили, что эритроциты некоторых японских доноров не агглютинировались поликлональными сыворотками анти-D и моноклональными антителами анти-D в антиглобулиновом тесте, однако адсорбировали на себе некоторое количество анти-D-антител. Антитела выявляли в элюатах, снятых с этих эритроцитов после адсорбции сывороток. Фенотип получил обозначение D_{el} (elution). Вскоре обратили внимание на то, что фенотип D_{el} не встречался у лиц, имеющих анти-D-антитела. Среди 172 222 доноров Гонконга (китайцев) 99,71 % были D^+ . Из остальных 0,29 % лиц, которые по результатам серологического исследования типировались как D^- , одна треть, т. е. 0,09 % от всей популяции, имела фенотип D_{el} . Таким образом, почти каждый тысячный китаец является носителем D_{el} .

У некоторых людей с эритроцитами D_{el} выявляли гаплотип *Cde* [339, 511], на основании чего Hasekura и соавт. [339] предположили, что фенотип D_{el} – это продукт гена D^u , супрессированного локусом *C* в положении *транс*.

Молекулярно-биологический анализ *RHD*-гена у лиц D_{el} , проведенный Chang и соавт. [205], выявил делецию 1013 пар нуклеотидов между интронами 8 и 9 и выпадение почти всего экзона 9.

Fukumori и соавт. [294] считают, что японцы с фенотипом D_{el} имеют нормальный ген *D*, но его полипептидный продукт на мембране эритроцитов, по неизвестным пока причинам, экспрессирован на очень низком уровне. Авторы исследовали 306 японских доноров, чьи эритроциты типировали как D^- . Из них 102 имели эритроциты, адсорбировавшие анти-D-антитела и высвобождавшие их в элюат, т. е. доноры были D_{el} . У всех 102 доноров с помощью ПЦР найдены экзоны 4, 7 и 10 гена *D*. У остальных 204 доноров, не имевших фенотипа D_{el} , экзоны гена *D* отсутствовали. Похожую ситуацию наблюдали у негров. Анализ ДНК у негров часто подтверждал присутствие фрагментов гена *D* у лиц D^- .

Chen и соавт. [207] исследовали ДНК 294 тайваньцев D^- с помощью ПЦР. Из указанного количества 185 человек (62,9 %) имели полную делецию гена *RHD*, 15 человек (5,1 %) – парциальный ген *RHD*, а 94 человека (32,0 %) относились к категории D_{el} . У всех 94 человек с фенотипом D_{el} обнаруживали нуклеотидную последовательность, характерную для экзона 9 гена *RHD*, и аллель 1227A. Авторы считают, что 2 указанные особенности молекулярного строения гена *RHD* являются генетическими маркерами фенотипа D_{el} .

В немонголоидных популяциях фенотип D_{el} пока не описан.

Р.С. Сахаров и соавт. [97] обрабатывали высохшие пятна крови резус-положительных и резус-отрицательных лиц (жителей г. Москвы) анти-D-анти-

тeлaми и зaтeм сpaвнивaли пoлучeнныe элюaты. Oкaзaлocь, чтo выcoхшaя кpoвь рeзус-oтpицaтeльныx лиц aдcoрбиpует рeзус-aнтитeлa тaк жe кaк и рeзус-пoлoжитeльныx. Элюaты c рeзус-oтpицaтeльнoй и рeзус-пoлoжитeльнoй кpoви имeли пpaктичecки oднaкoвую aктивнocть. Aвтopы пoлaгaют, чтo рeзус-aнтигeн пpиcyтcтвyeт нe тoлькo y лиц Rh⁺, нo и в нeбoльшoм кoличecтвe y лиц Rh⁻. Пo их мнeнию, y рeзус-oтpицaтeльныx людeй эпитoпы D paспoлaгaютcя в эpитpoцитax нe экcтpaцeллyляpнo, кaк y рeзус-пoлoжитeльныx, a эндoцeллyляpнo. Пocкoлькy paбoтa yкaзaнными aвтopaми нe зaвepшeнa, вpяд ли мoжнo cдeлaть зaключeниe, чтo мoсквичи Rh⁻ имeют фeнoтип D_{el}, хoтa и нeльзя иcключить, чтo кaкaя-тo чacть людeй в pyccкoй пoпyляции являeтcя нocитeлeм этoгo peдкoгo фeнoтипa. Oстaeтcя пoкa нeизyчeнным, нacкoлькo экcпpeccиpoвaны Rh-aнтигeны нa внyтpиклeтoчнoй cтopoнe мeмбpaны эpитpoцитoв.

A,D-cпeцифичнocть

В 1953 г. Ikin и coавт. [369] oбнapyжили peдкyю фopмy aнти-D-aнтитeл, кoтopыe в coлeвoй cpeдe aгглютиниpoвaли эpитpoциты A(II) D⁺, нo нe peaгирoвaли c эpитpoцитaми O(I) D⁺ и A(II) D⁻. Двoйнaя cпeцифичнocть пoдoбнoгo cвoйcтвa мнoгиe гoды oстaвaлacь зaгaдкoй, пoкa нe пoявилиcь cooбщeния Moore и coавт. [481, 483] o тoм, чтo в пpoцecce иммyнoпpeципитaции oднoвpeмeннo c Rh-пoлипeптидaми выдeляютcя гликoпpoтeины, кoтopыe зa этo их cвoйcтвo (coпpoвoждaть Rh-пoлипeптиды) были нaзвaны Rh-accoциpoвaнными. Кaк пoкaзaли Moore и Green [481], иммyнoпpeципитaция былa cпeцифичecкoй. Ecли иммyнoпpeципитaт (гликoпpoтeин) выдeляли из эpитpoцитoв A(II) D⁺, тo oн coдepжaл aнтигeн A. Ecли тoт жe экcпepимeнт пpoвoдили c эpитpoцитaми O(I) D⁺, тo выдeлeнныe гликoпpoтeины нe coдepжaли aнтигeнa A. В тeх cлyчaяx, кoгдa иcпoльзoвaли cмeшь paвнoгo кoличecтвa эpитpoцитoв A(II) D⁻ и O(I) D⁺, иммyнoпpeципитaция aнти-D-aнтитeлaми зaкaнчивaлacь выдeлeниeм гликoпpoтeинa, нe coдepжaщeгo aнтигeнa A.

Рeзyльтaты этиx экcпepимeнтoв, пoдтвepждeнныx дpyгими aвтopaми [147, 275, 565], yкaзывaли нa тo, чтo Rh-accoциpoвaнныe гликoпpoтeины нecyт нa ceбe гpyппoвыe ABO-cyбcтaнции.

Тeпepь, кoгдa ycтaнoвлeнa cвязь мeждy Rh-гликoпpoтeинaми и Rh-пoлипeптидaми, cтaнoвитcя бoлee пoнятнoй cпeцифичнocть aнти-D,A-aнтитeл, oпиcaнныx Ikin и coавт. [369]. Пo-видимoмy, эти aнтитeлa oбpaзoвaлиcь вcлeдcтвиe oднoвpeмeннoй cтимуляции индивидoв D-aнтигeнoм, нaхoдящимcя нa пoлипeптидax, и aнтигeнoм A, paспoлoжeнным пoблизocти нa гликoпpoтeинax.

Пoдoбныe aнтитeлa co cпeцифичнocтью aнти-D,S, кoтopыe peaгирoвaли c эpитpoцитaми, coдepжaщими oднoвpeмeннo aнтигeны D и S, oпиcaли в 1990 г. Le Pennec и coавт. (цит. пo [374]). Имeютcя yкaзaния [458] нa тo, чтo гликoфopин B, кoтopый, кaк извecтнo, мoжeт нecти нa ceбe aнтигeн S, cвязaн в мeмбpaнe эpитpoцитoв c Rh-гликoпpoтeинaми.

Парциальные D-антигены и антитела

С 1951 г. по 1963 г. опубликована серия исследований, показавших, что лица D+, так же как D-, могут вырабатывать анти-D-антитела [216, 386, 446, 614, 645, 658, 671], реагирующие со всеми образцами эритроцитов D+, за исключением собственных. Авторы подчеркивали, что антиген D мозаичен и представлен на эритроцитах многими эпитопами, которые могут выступать в качестве самостоятельных иммуногенов.

Обычно эпитопы присутствуют на эритроцитах людей D+ в полном составе. Люди, имеющие неполный комплект эпитопов, способны вырабатывать антитела к отсутствующим у них компонентам. Фенотип таких людей назван частичным, или парциальным, D.

При адсорбции сывороток анти-D, полученных от людей D-, эритроцитами разных категорий частичного D не удавалось выделить фракции, способные распознавать отдельные эпитопы D-антигена. Элюаты, как правило, содержали антитела, идентичные тем, что находились в сыворотке изначально. Другими словами, антитела анти-D не сепарировались на отдельные эпитопные специфичности и представляли собой единую рецепторную структуру, направленную одновременно против множества D-эпитопов.

Антитела анти-D, присутствующие у лиц с парциальным D, имеют более узкий диапазон реагирования, чем анти-D-антитела лиц D-, поскольку в них отсутствуют рецепторы к отдельным эпитопам D. Иными словами, антитела, продуцируемые людьми с парциальным D, также являются парциальными.

По характеру перекрестного реагирования парциальные антитела разделили на группы.

Wiener, Unger и другие исследователи [216, 614, 645, 671, 716], установившие, что Rh₀-антиген состоит из 4 компонентов (Rh^A, Rh^B, Rh^C и Rh^D), предложили классификацию Rh₀^{alphabet}. Если один из компонентов в фенотипе присутствовал, его обозначали индексом с заглавной буквой, если отсутствовал – строчной буквой. Таким образом, эритроциты фенотипа Rh^{ABcd} содержали компоненты Rh^A и Rh^B, а компоненты Rh^C и Rh^D в них отсутствовали. Как обнаружили исследователи, антитела, полученные от человека с эритроцитами Rh^A, реагировали с нормальными эритроцитами Rh₀ и эритроцитами Rh^a, но не реагировали с эритроцитами Rh^A. Антитела, продуцируемые человеком, имевшим эритроциты Rh^B, реагировали с эритроцитами Rh₀ и эритроцитами Rh^b, но не реагировали с эритроцитами Rh^B и т. д.

В настоящее время алфавитную классификацию Rh₀^{alphabet} не используют и она упоминается лишь как имеющая научно-познавательное значение.

Классификация по категориям, существенно расширенная в настоящее время, предложена Tippett и Sanger [657, 661].

Первая ее версия опубликована в 1962 и 1963 гг. Суммируя результаты исследования сначала 18, а затем 29 сывороток анти-D, полученных от лиц с парциальными D-антигенами, авторы выделили 6 категорий антигенов, отличающихся неодинаковым перекрестным реагированием (табл. 4.12).

К I категории D-антигенов был отнесен обычный D-антиген. Люди с антигеном категории D I анти-D-антител не вырабатывают.

Ко II категории отнесен антиген D, содержащийся у людей, которые продуцируют антитела против D-антигенов I, III, IV и V категории. К D-антигенам II и VI категории такие люди антител не вырабатывают.

К III категории отнесен антиген D, встречающийся у лиц, продуцирующих антитела против D-антигенов I, II и IV категории.

Антиген D IV категории отличается от антигена D лиц первых трех категорий. Люди, имеющие этот антиген, способны вырабатывать антитела к D-антигенам всех категорий, за исключением IV.

Отличительные признаки D-антигенов V и VI категории сводятся к тому, что люди, имеющие эти антигены, способны продуцировать антитела к антигенам D других категорий, но лишены этой способности в отношении собственного D-антигена.

Эритроциты, содержащие антигены D разных категорий, различаются по частоте реагирования со стандартными сыворотками анти-D, полученными от людей D-. Образцы эритроцитов, отнесенные к категории IV, агглютинировались 96 % сывороток анти-D, категории V – 74 %. Эритроциты категории VI реагировали только с 35 % сывороток анти-D.

Из данных, представленных в табл. 4.12, можно заключить, что не все эпитопы D одинаково иммуногенны. По-видимому, эпитопы, отсутствующие на эритроцитах D^{VI}, как раз и являются более иммуногенными, поскольку их отсутствие обуславливает низкий процент реагирующих с этими эритроцитами сывороток. Напротив, высокая частота реагирования D^{II}, D^{III}, D^{IV} свидетельствует о том, что они лишены менее иммуногенных эпитопов. Если судить по данным табл. 4.14, к более иммуногенным следует отнести все эпитопы от eрD1 до eрD9, а к менее иммуногенным – те, которые «прячутся» за знаком минус (отсутствие сильного эпитопа).

Таблица 4.12

Взаимодействие эритроцитов и сывороток людей с парциальными D-антигенами и парциальными анти-D-антителами*

Категория эритроцитов	Реакция анти-D-антител, полученных от лиц, имеющих эритроциты категории					Частота (%) реагирования анти-D-антител, полученных от лиц Rh-
	II	III	IV	V	VI	
I	+	+	+	+	+	100
II	-	+	+	+	+	100
III	+	-	+	+	+	100
IV	+	±	-	+	+	96
V	+	-	+	-	±	74
VI	-	-	+	-	-	35

Примечание. * По Tippett [657], здесь и далее: + агглютинация, – отсутствие агглютинации, ± агглютинация слабо выражена.

Вторую, обновленную версию своей классификации Tippett и Sanger опубликовали в 1977 г. [660]. Она включала 5 категорий парциальных D-антигенов (табл. 4.13). Категория I была исключена, так как выяснилось, что некоторые образцы крови, отнесенные к этой категории в первоначальной версии, содержали транзиторные анти-D-антитела. Категории III, IV и V подразделены на субкатегории: IIIa, IIIb, IIIc; IVa, IVb и т. д. Новая версия не внесла принципиальных изменений в первоначальную, но, как комментировали Issitt и Anstee [374]: «дала элегантный серологический прогноз тех особенностей, которые позднее были обнаружены с помощью моноклональных эпитопспецифических анти-D-антител, а также в результате исследования генов, кодирующих частичные D-антигены». Позднее субкатегория Vc была упразднена, так как с помощью моноклональных анти-D-антител было показано, что антигены D^{Vc} и D^{IVb} представляют одну группу. Кроме того, были детализированы другие позиции (см. табл. 4.13).

Таблица 4.13

Взаимодействие эритроцитов и сывороток людей, содержащих парциальные D-антигены и парциальные анти-D-антитела*

Категория эритроцитов	Реакция анти-D-антител, полученных от лиц, имеющих эритроциты категории											
	II	IIIa	IIIb	IIIc	IVa1	IVa2	IVb	Va	Vb	Vc	VIi	VIi
II	-	+	+	+	+	+	±	+	+	±	+	+
IIIa	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
IIIb	+	-	-	-	+	+	+	±	+	+	+	+
IIIc	+	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
IVa	-	±	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+
IVb	-	±	+	±	-	-	-	-	-	±	+	-
Va	+	-	+	-	+	±	+	-	±	-	+	-
Vb	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-
Vc	+	-	+	-	±	-	±	-	-	-	+	-
VI	-	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	-

* По Tippett, Sanger [660] и другим источникам.

Лица, имеющие эритроциты категории D^{III} (a, b и c), содержат 2 разных анти-D-антитела. Об этом свидетельствует тот факт, что эритроциты D^{II}, D^{III} и других категорий реагируют с этими сыворотками неодинаково. В частности, анти-D-антитела людей D^{IIIb} агглютинируют эритроциты D^{II}, D^{IIIa-VI}. В то же время эритроциты D^{IIIa} и D^{IIIc} сыворотками лиц D^{IIIb} практически не агглютинируются. Такая же двойная специфичность характерна для антител, продуцируемых лицами D^{VI}. Так, лица D^{VIi} и D^{VIii} продуцируют 2 типа антител, один из которых реагирует с эритроцитами D^{IVb}, D^{Va} и D^{Vc}, а другой с этими эритроцитами не реагирует. Анти-D-антитела, вырабатываемые лицами D^{IVa} и D^{IVb} практически однотипны, так же как и антитела, вырабатываемые лицами D^{Va}, D^{Vb} и D^{Vc}.

Эритроциты D^{IIIb} представлены двумя группами. К одной группе относятся эритроциты, содержащие антиген G (G+), к другой – не содержащие этого

антигена (G⁻). Некоторые образцы эритроцитов категории D^{IVa} не содержат антигена Go^a (Go^{a-}), другие содержат (Go^{a+}).

Моноклональные антитела анти-D, будучи узконаправленными, более контрастно дифференцируют отдельные эпитопы D-антигена в отличие от поликлональных парциальных антител, часто комбинированных с другими антителами.

В табл. 4.14 приведена характеристика парциальных антигенов, составленная на основании данных, полученных разными авторами с помощью метода конкурентного связывания [384, 385, 445, 446, 659].

Новые обнаруженные фенотипы (DFR [445], DHR [385], DBT, DNU, DHMi, DHMii [384], DTI [513] и др.) пока не отнесены к какой-либо категории.

Обращает на себя внимание тот факт, что эритроциты категории D^{IIIa}, D^{IIIb} и D^{IIIc} несут на себе все 9 эпитопов D. В то же время известно, что лица с эритроцитами категории D^{III} способны вырабатывать аллоиммунные анти-D-антитела [660, 661]. Это обстоятельство со всей очевидностью указывает на то, что в эритроцитах D^{III} отсутствуют какие-то неизвестные эпитопы D, которые не внесены в таблицу 4.14. Антитела к этим эпитопам пока не найдены. Аналогично ведут себя эритроциты категории D^{II}, D^{IV}, D^V и D^{VII}, которые в одних случаях реагируют с сыворотками анти-D, а в других не реагируют в зависимости от совпадения специфичности парциальных антигенов и парциальных антител.

Таблица 4.14

Распределение эпитопов на эритроцитах разных категорий*

Категория	Изменение в эклоне	Эпитопы								Источник
		epD1	epD2	epD3	epD4	epD5	epD6/7	epD8	epD9	
D ^{II}	7	+	+	+	-	+	+	+	-	[142]
D ^{IIIa}	3, 4, 5	+	+	+	+	+	+	+	+	[356]
D ^{IIIb}	2	+	+	+	+	+	+	+	+	[585]
D ^{IIIc}	3	+	+	+	+	+	+	+	+	[156]
D ^{IVa}	2, 3, 7	-	-	-	+	+	+	+	-	[581]
D ^{IVb}	7, 9	-	-	-	-	+	+	+	-	[582]
D ^{Va}	5	-	+	+	+	-	+	+	+	[581]
DBS (D ^{Va} -like)	5	-	+	+	-	-	+	+	+	[690]
D ^{Vc}	нд	-	-	-	-	+	+	+	-	
D ^{VI} тип 1	4, 5	-	-	+	+	-	-	-	+	[143]
D ^{VI} тип 2	4, 5, 6	-	-	+	+	-	-	-	+	[498]
D ^{VI} тип 3	3, 4, 5,	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	нд	[289]
D ^{VII}	2	+	+	+	+	+	+	-	+	[583]

Категория	Изменение в экзоне	Эпитопы								Источник
		epD1	epD2	epD3	epD4	epD5	epD6/7	epD8	epD9	
DFR	4	(+)	+/-	+	+	+/-	+/-	-	+	[581]
DHR	5	-	-	-	+	+	+	+	+	[385]
DBT	5, 6, 7	-	-	-	-	-	+/-	+	-	[158]
DNU	7	+	+	+	-	+	+	+	-	[142]
D ^{RoHar}	5	-	-	-	-	+/-	+/-	-	-	[212]
D ^{HMi}	6	-	+/-	+/-	+	+/-	+	-	+/-	[443]
D ^{HMi}	3, 4, 5	+	+	+	+	+/-	+/-	+	+	[443]
SF	4, 5, 6, 7	-	-	-	-	-	-	-	-	[277]
1077	3, 4, 5, 6, 7	-	-	-	-	-	-	-	-	[278]
DWI	7	±	+	+	+	+	+	+	±	[395]

Примечание. * По Faas и соавт. [276], Schenkel-Brunner [597], Jones и соавт. [386, 387], + эпитоп присутствует, - эпитоп отсутствует, ± эпитоп слабо выражен, (+) положительная реакция с эритроцитами, обработанными папаином, +/- положительная реакция с одними/отрицательная с другими МКА одинаковой эпитопной специфичности, нд - нет данных.

Castilho и соавт. [198], обследовав 130 больных серповидно-клеточной анемией, обнаружили у 12 из них парциальный антиген D^{IIIa}. Авторы отмечают, что повышенная частота этого антигена при данной патологии увеличивает риск аллоиммунизации пациентов, основным методом лечения которых являются трансфузии эритроцитов. Кроме того, интересен сам факт повышенной частоты антигена D^{IIIa} при указанном заболевании. Возможно, неправильная форма эритроцитов и отсутствие в их мембране отдельных структурных элементов (эпитопов антигена D) каким-то образом связаны.

Calligas и соавт. [190] обследовали 162 больных серповидно-клеточной анемией, получавших трансфузии эритроцитов. У 15 из них авторы обнаружили резус-антитела, у 13 - антитела анти-K.

Эритроциты категории D^{IVa} не несут на себе эпитопов epD1, epD2, epD3 и epD9, однако реагируют сильнее с большинством стандартных анти-D-сывороток, чем эритроциты, имеющие эти эпитопы. Считается, что эпитопы D на эритроцитах категории D^{IVa} более доступны для анти-D-антител и, возможно, присутствуют в большем количестве, чем на других эритроцитах D+.

У лиц, носителей антигена категории D^{VI} I типа, экзоны 4 и 5 гена *cE* замещены аналогичными экзонами гена *D*. У лиц, носителей антигена категории D^{VI} II типа, экзоны 4, 5 и 6 гена *Ce* замещены аналогичными экзонами гена *D*.

Wagner и соавт. [690] нашли новый парциальный D-антиген - DBS, или D^V-like, являющийся разновидностью антигена D^{Va}. Этот антиген кодируется гибридным геном *RHD-RHcE(5)-RHD* с делецией интрона 4 и части экзона 5. На

эритроцитах D^V-like отсутствуют эпитопы eрD4, eрD12, eрD17, eрD18 и eрD22, которые обычно присутствуют на эритроцитах D^{Va}. Указанное отличие антигена D^V-like от антигена D^{Va} было ассоциировано только с одной нуклеотидной заменой A 226 P, которая, видимо, и привела к выпадению некоторых эпитопов. Ранее Wagner и соавт. [691] описали разновидности парциальных антигенов D^{Iv}-like, DNU-like и DFR-like, различающиеся точками мутаций в *RHD*-гене и отсутствием некоторых эпитопов (табл. 4.15). По данным Zhou и соавт. [729], полиморфизм антигена D^{Va} обусловлен гибридным геном *RHD/CE*, в котором экзон 5 и интрон 5 гена *D* замещен гомологичными последовательностями гена *CE*.

Таблица 4.15

Разновидности парциальных антигенов D^{IV}, DNB, DFR

Фенотип (категория парциального D-антигена)	Количество случаев	Нуклеотидная замена в гене <i>RHD</i>	Недостающие эпитопы D на эритроцитах
D ^{Iv} -like (D ^{IV} IV типа)	3	D350 → H, G353 → W, A354 → N	1–6, 23, 31 34–36
DNU-like (DNB)	2	G355 → S	6, 31
DFR-like (DFR)	1	H166 → P	10, 11, 22, 31, 32

Flegel и соавт. [288, 289] обнаружили III тип парциального антигена D^{VI}. В категории D^{VI} III типа экзоны 3, 4, 5 и 6 гена *D* замещены эквивалентными частями гена *Ce*. Авторы нашли, что число антигенных участков на 1 клетку для разных типов антигена составляет: для D^{VI} I типа – 500, для D^{VI} II типа – 2400 и для D^{VI} III типа – 12 000. Таким образом, эритроциты, несущие антиген D^{VI} III типа, содержат нормальное для эритроцитов D+ количество антигенных участков.

Два типа эритроцитов D^{VI} (I и III) содержат антиген BARC (Rh52), эритроциты D^{VI} II типа не содержат этого антигена.

Jones и соавт. [385] описали новый парциальный антиген – DHR. Фенотип DHR обусловлен одной мутацией – G 686 → A – в экзоне 5 гена *D*, которая приводит к замене Arg 229 → Lis в 4-й экзофациальной петле полипептида D. Аминокислотная замена приводит к утрате eрD1, eрD2, eрD12 и eрD20.

Генная конверсия считается более частым механизмом появления парциального D-фенотипа. Однако есть несколько примеров простых замен, обуславливающих парциальные антигены D различных категорий: D^{VII} – Leu 110 → Pro [589, 694], D^{II} – Ala 354 → Asp [144], DNU – Gly 353 → Arg [144], DHMi – Thr 285 → Ile [384].

В 2004 г. Kórmöczi и соавт. [395] описали парциальный D-антиген, названный ими DWI. Он был обнаружен у 74-летней жительницы Восточной Австрии, имевшей группу крови O(I) Rh+. Сыворотка женщины содержала анти-D-антитела, что послужило основанием заподозрить у нее парциальный вариант D. В анамнезе имелись 2 беременности от мужа D+ и несколько гемотрансфузий в связи с гинекологической операцией. Женщина и 2 ее родственницы (сестра и племянница) имели генотип *DWICE/cde*. На эритроцитах

DWI+ отсутствовали редкие антигены C^x, V, VS, D^w, Go^a, Evans, Tar, Riv, FPTT, BARC, JAL, которые ассоциированы с парциальными антигенами D, Cc или Ee. Антигенная емкость эритроцитов DWI+ составила 8000–8600 антигенных участков на 1 эритроцит. При семейном исследовании установлено, что антиген DWI передается с гаплотипом *DWICe*, но не с *DWIce*. При эпиптопном картировании зафиксирована незначительная модификация антигена D, проявляющаяся в виде ослабленной экспрессии эпиптопов D1.1, D9.1 и D16.1. При ДНК-типировании авторы нашли в экзоне 7 гена *RHD* простую нуклеотидную замену T 1073 → C, приводившую к замещению Met 358 → Thr в 6-й экстрацеллюлярной петле D-полипептида.

Эритроциты DWI+ не агглютинировались одной из 79 моноклональных анти-D-сывороток, хорошо реагировавших с другими фенотипами D+. Авторы применили эту сыворотку для отсева лиц D+, с тем чтобы среди оставшихся нереагирующих или слабореагирующих образцов найти DWI+. Однако среди 2288 резус-положительных австрийцев антиген DWI выявлен не был, за исключением трех упомянутых выше женщин.

Вначале была предложена 9-эпиптопная модель парциальных D-антигенов. Специально отобранные моноклональные антитела дифференцировали 8 эпиптопов антигена D (epD1–epD9). Эпиптопы D6 и D7 были объединены в epD6/7, так как серологические реакции эритроцитов, несущих эти эпиптопы, оказались практически одинаковыми.

Faas и соавт. [276] предложили 15-эпиптопную модель, в которой эпиптопы epD1, epD2, epD5, epD6/7 и epD9 подразделяют на субэпиптопы (D1.1, D1.2; D5.1, D5.2; D9.1, D9.2 и т. д.) – от 2 до 10 субэпиптопов в каждом эпиптопе. Кроме того, авторами установлено 6 новых эпиптопов, получивших номера с 10 по 15.

Jones и соавт. [386] разработали модель, включающую 30 серологически различимых эпиптопов D (табл. 4.16). Как видим, эпиптопная конструкция антигена D, сложившаяся к настоящему времени, еще далека от своего завершения.

Таблица 4.16

Характер реагирования парциальных D-антигенов с 30 эпиптопспецифическими сыворотками (30-эпиптопная модель)*

Категория	Присутствующие эпиптопы			Количество эпиптопов	
	1–11	12–21	22–30	присутствует	отсутствует
II	Все, кроме 6	Все	22, 25, 27, 28, 30	25	5
IIIa	Все	Все	Все	30	0
IIIb	Все	Все	Все, кроме 27	29	1
IIIc	Все	Все	Все	30	0
IVa	6–11	Все	22, 25, 27, 28	20	10
IVb	7–10	Все	22, 25, 27, 28	19	11
Va	3–6	Все	Все, кроме 26	22	8

Категория	Присутствующие эпитопы			Количество эпитопов	
	1–11	12–21	22–30	присутствует	отсутствует
DBS	3, 5, 6	Все, кроме 12,17,18	Все, кроме 22, 26	17	13
VI	5, 6	Ни одного	23, 25, 30	6	24
VII	Все	Все	23, 25, 26, 29, 30	27	3
DFR	1, 3, 5–8	12–16	23, 25, 29, 30	15	15
DBT	Ни одного	12, 13, 17, 18	22	5	25
D ^{HMi}	3, 6–10	Все	23, 30	19	Нет данных
D ^{HMi}	Все, кроме 11	Все, кроме 16, 21	22, 23, 30	21	Нет данных
D ^{RoHar}	7, 9	12, 14, 17, 19	Ни одного	6	24
DWI	1, 9 ослаблены	16 ослаблен	Все	27	3

* По Jones и соавт. [386, 387] и другим источникам.

Маркеры парциальных D-антигенов и другие ассоциированные с ними антигены

Часто отсутствие одного антигена сопровождается наличием другого. На этом принципе построен поиск новых специфичностей в иммуносерологии. Этот же принцип лежит в основе структуры клеточной мембраны: нет одного субстрата, значит, на его месте должен быть другой. Указанная закономерность не могла не проявиться и в парциальных антигенах D, в которых отсутствуют отдельные эпитопы. В связи с тем, что парциальные D-антигены встречаются редко, то и антигены, «замещающие» их отсутствие, также редки. Приводим их описание.

Go^a (Rh30)

В 1964–1967 гг. Alter с соавторами [135, 136] описали антитела анти-Go^a, послужившие причиной гемолитической болезни новорожденного у негритянки по фамилии Gonsales из Пуэрто-Рико. В настоящее время известно много случаев выявления анти-Go^a-антител у негров.

По данным Alter и соавт. [135], антиген Go^a встречается с частотой 1,86 % среди американских негров, но не был обнаружен при исследовании более чем 3000 англичан и канадцев. Частота Go^a у негров, по данным Lovett и Crawford [448], составляет 2,8 %.

Lewis и соавт. [436], Lovett и Crawford [448] установили, что Go^a является частью системы резус. К такому же заключению пришли Chown и соавт. [223], исследуя 2 большие негритянские семьи. Авторы подтвердили ассоциацию Go^a с

системой резус и установили, что антиген Go^a присутствует на эритроцитах, которые несут парциальный D-антиген категории D^{IV} . При отсутствии этого антигена антитела анти- Go^a практически не реагируют с эритроцитами D^+ .

В настоящее время известно, что антиген Go^a находится на эритроцитах категории D^{IVa} и наследуется в виде комплекса $D^{IVa}Go(a^+)$, а на эритроцитах категории D^{IVb} он отсутствует. Антиген Go^a встречается у людей, имеющих гаплотип D^{IVce} , D^{IVCe} , D^{IVcE} или $D^{IV}(C)^-$, и, по-видимому, не встречается при генотипе cde/cde .

Присутствие антигена Go^a у лиц с фенотипом cDE сопровождается ослаблением антигена E, что проявляется в менее выраженной, чем обычно, агглютинации с анти-E-сыворотками. Как отмечают Delehanty и соавт. [257], гаплотип $D^{IV}(C)^-$ кодирует редко встречающиеся антигены Go^a , Rh33, Riv (Rh45) и FPTT (Rh50).

Антиген D^{Cor} , обнаруженный Rosenfield, Haber и Gibbel в 1956 г. у негров, и антиген Go^a , открытый десятью годами позже, представляют собой один и тот же антиген, однако, несмотря на приоритет в открытии этого антигена Rosenfield и соавт., в литературе укоренилось обозначение Go^a .

Evans (Rh37)

Антиген Evans (Rh37) был обнаружен Wiener и соавт. в 1966–1968 гг. у членов одной семьи англичан, фенотип которых напоминал фенотип $-D-$, но не был ему идентичен. Пробанд, его сестра, отец и дед по отцу имели антиген Evans. Мать пробанда, бабушка по материнской линии и ее сестра этого антигена не имели. Анти-Evans-антитела не реагировали с эритроцитами гомо- и гетерозигот $-D-$.

Спустя десятилетие Contreras и соавт. [236] установили, что антиген Evans присутствует на эритроцитах категории $D^{IVb}Go(a^-)$ и является маркером антигена D указанной категории. Антиген Evans присутствует также на эритроцитах $*D^*$, хотя в других фенотипах Rh-делеций он отсутствует (см. *Фенотипы делеций*). Анти-Evans-антитела найдены как сопутствующие в сыворотках, которые содержали анти- Go^a -антитела [244]. Моноспецифические антитела анти-Evans, без анти- Go^a , не обнаружены.

D^W (Rh23)

Антиген D^W (Wiel) выявили Chown и соавт. [227] в 1962–1964 гг. с помощью сыворотки, содержащей комбинированные антитела анти- D^W , анти-C, анти- C^W и другие, которые удалось разделить адсорбцией. Антиген D^W присутствовал у 9 из 235 обследованных негров. У 13 000 обследованных белых людей этот антиген отсутствовал.

Антиген D^W присутствовал только на эритроцитах с парциальным антигеном категории D^{Va} [227, 439]; на эритроцитах с другим фенотипом его нет (см. R^N).

Reid и соавт. [558] нашли 2 сыворотки, которые реагировали с эритроцитами $D^W+Rh32-$ и $D^W-Rh32+$. Антитела анти- D^W и анти-Rh32 (анти- R^N) в этих сыворотках не сепарировались и представляли собой комплекс, направленный к общему антигену, сопровождающему как фенотип D^W , так и фенотип Rh32 (R^N).

Ранее было известно, что некоторые сыворотки анти-D^W содержат несепарируемый компонент, слабо реагирующий с антигеном R^N (Rh32). Сыворотки, полученные Reid и соавт., давали одинаково сильные реакции с эритроцитами D^{W+} и эритроцитами R^{N+} и, по-видимому, выявляли комплексный антиген D^W/R^N.

Rouillac и соавт. [581, 582], Beckers и соавт. [158, 160], считают, что аминокислотные замены, приводящие к образованию парциальных антигенов D^{Va}, R^N, R₀^{Har}, D^{DBT} обусловлены сходными конверсиями гена *D* и *CE* в экзонах 4 и 5. Результатом указанных конверсий, очевидно, и является продукция антигенов D^W, R^N, а также D^W/R^N, идентифицируемых с помощью антител анти-D^W/R^N.

BARC (Rh52)

Антиген BARC, который обнаружили Green и соавт. [314], выявляют только на эритроцитах лиц, имеющих гаплотип *CD^{VI}e*. На эритроцитах лиц, имеющих гаплотип *CD^{VI}E*, антиген BARC отсутствует. Из 78 образцов эритроцитов лиц *CD^{VI}e/cde* 76 были BARC+; в группе обследованных людей *CD^{VI}E/cde* (21 человек) все оказались BARC-.

Моуго и соавт. [498] делят антигены категории D^{VI} на 2 генетических типа. Гаплотип *CD^{VI}E*, кодирующий только антиген D^{VI}, является типом 1. Гаплотип *CD^{VI}e*, который кодирует антигены D^{VI} и BARC, представляет собой тип 2. Не исключено, что образцы эритроцитов лиц *CD^{VI}e/cde* BARC- и лиц *CD^{VI}e/cde* BARC+ представляют собой еще одну разновидность фенотипов в рамках категории D^{VI}, помимо 2 указанных выше типов. Образование генов *CD^{VI}e* и *CD^{VI}E* обусловлено конверсией.

Tar (Rh40)

Редко встречающийся антиген Tar обнаружили Lewis и соавт. [437] на некоторых эритроцитах D+ и эритроцитах с частичным D. Категория D-антигенов, реагирующих с сывороткой анти-Tar (Rh40), по предложению Lomas и соавт. [444], обозначена D^{VII}. Антиген D на эритроцитах Tar+ дает более слабую, чем в норме, реакцию с поликлональными сыворотками анти-D. Лица Tar+ вырабатывают анти-D-антитела против недостающих у них D-эпитопов [444].

FPTT (Rh50)

В 1994 г. Lomas и соавт. [445], используя панель моноклональных эпитоп-специфических сывороток анти-D, открыли новый парциальный D-антиген, названный DFR. Этот антиген присутствовал у 17 человек D+, двое из которых имели анти-D-антитела. В результате семейных исследований установлено, что антиген DFR чаще наследуется в комбинации с аллелем *Ce*, чем *cE*. Авторы отметили, что на всех образцах эритроцитов DFR присутствует антиген FPTT (Rh50), не встречающийся на других эритроцитах. Оба антигена (DFR и FPTT) связаны друг с другом. Определив один антиген на эритроцитах, можно с большой долей вероятности полагать, что исследуемые эритроциты содержат и второй антиген.

Антиген FPTT сопровождается также некоторые фенотипы с подавленной экспрессией антигенов Rh: R_0^{Har} (Rh33), $D^{IVa}(C)-$, $D(C)(e)$ (табл. 4.17).

Эритроциты DFR (и FPTT) несут половину (15 из 30) эпитопов антигена D (см. табл. 4.16).

R^N (Rh32)

Редко встречающийся антиген Rh32 считается продуктом гаплотипа R^N у негров и гаплотипа $(C)D(e)$ у белых. Оба гаплотипа кодируют ослабленную форму антигена C и e [130, 224]. Установлено, что этот антиген присутствует на эритроцитах, содержащих парциальный D-антиген, известный как DBT.

Антиген Rh32 фенотипически выражен только при отсутствии гена D в обеих позициях, *цис* и *транс*. Однако эритроциты Rh32+ вряд ли можно отнести к резус-отрицательным, поскольку они содержат включения антигена D .

Эритроциты R^N (Rh32+) характеризуются слабой выраженностью антигенов C и e, а также отсутствием в них антигена c (hr^1) и широко распространенного антигена Sec (Rh46).

Молекулярно-генетическое обследование 3 доноров R^N (Rh32+), проведенное Rouillac и соавт. [582], показало, что этот антиген является продуктом гибридного гена $RHCe-D-Ce$, в котором экзон 4 (в одном случае часть экзона 3) гена $RHCe$ заменен эквивалентной частью гена RHD .

Гибридный полипептид, кодируемый геном R^N , отличается от протеина, кодируемого нормальным геном $RHCe$, наличием седьмого или восьмого аминокислотного остатка, специфичного для RHD -протеина.

Как полагает Schenkel-Brunner [597], 3 аминокислоты (Met 169, Met 170 и Ile 172), расположенные в 3-й экстрацеллюлярной петле гибридного полипептида, обуславливают присутствие антигена Rh32 и соответственно отсутствие антигена Sec (Rh46).

Ген Dennis

Приводим описание варианта гена R^N – гена *Dennis*. Chown и соавт. [224] наблюдали семью с необычным распределением генов RH . Мать CDe/CDe , отец CDe/cDE имели 7 детей, 4 из которых были CDe/CDe , 2 – CDe/cDE и 1, по имени Dennis, – cD^uE/C^ue^u .

Эритроциты Dennis'a имели нормально реагирующие антигены cD^uE , но давали слабую или отрицательную реакцию с сыворотками анти-C и анти-e. Их фенотип мог быть обозначен как cD^uE- или $c(C)D^uE(e)$. Вместе с тем они реагировали с сывороткой Bill, которая содержала антитела, способные связываться с эритроцитами D^u . Эритроциты родителей Dennis'a и его 6 братьев и сестер не реагировали с сывороткой Bill. Обследование 4 сестер матери Dennis'a и 212 лиц, так или иначе связанных родством с наблюдаемой семьей, показало, что все они дают отрицательную реакцию с сывороткой Wiel, т. е. не содержат антигена R^N (Rh32).

Оказалось, что Dennis содержит простую дозу антигенов c и E, а его мать и 4 братьев и сестер – двойную дозу антигенов C и e. На основании этого авторы

предположили, что мать Dennis'а имеет гаплотипы $CD^u e/CD^e$ и не несет антигенов C^u и e^u , которые, будучи ассоциированными с $CD^u e$, реагируют с сыворотками Wiel, Troll и Reynolds. У представителей другой семьи наблюдали эритроциты $CD^u e/C^u e^u$, реагирующие с указанными тремя сыворотками.

Появилось сомнение: не является ли Dennis чужим ребенком. Однако тщательное изучение обстоятельств рождения Dennis'а, исследование документов роддома, где он родился, опрос персонала, серологическое обследование двух детей, родившихся в тот же день, и их родителей, позволило установить, что Dennis является ребенком упомянутой выше супружеской пары.

Эритроциты Dennis'а давали слабые или негативные реакции с сыворотками анти-С и анти-е, но в то же время реагировали с сывороткой Wiel, обнаруживающей присутствие антигена, ассоциированного с D^u , а также с двумя сыворотками (Troll и Reynolds), которые не реагировали с эритроцитами D^u . Следовательно, эритроциты Dennis'а содержали антиген, который не мог являться антигеном Wiel. Из этого также следовало, что фенотип Dennis'а не является продуктом генного комплекса $cd^u E$, а является продуктом другого гена, который авторы назвали геном *Dennis*.

Указанные 3 сыворотки позволили выделить три группы людей:

1. Wiel+Troll (Reynolds)+. Этот фенотип очень редко встречается среди европеоидов и в 1 % у негроидов. Он обнаружен у женщин по имени Charlie By и Co-Gar, а также у мужчины-негра по имени Harper (см. ниже).

2. Wiel+Troll (Reynolds)–. Этот фенотип редок у европеоидов. Он встречается у 4 % резус-положительных негроидов.

3. Wiel–Troll (Reynolds)–. Частота этого фенотипа более 99 % у европеоидов и 98 % среди негроидов.

Характеристика тестовых сывороток

Сыворотка Wiel (см. D^W) выделена в 1963 г. Chown и соавт. [227] из сыворотки женщины, миссис Bill $cd^u E/cde$, sensibilizированной четырьмя трансфузиями и беременностью плодом $C^u D^u e/cde$. Исходная сыворотка содержала антитела анти-С, анти-С_e, анти-С^u, анти-V и анти- D^W (Wiel). Очищенные анти-Wiel-антитела были получены адсорбцией сопутствующих антител, а также элюцией анти-Wiel-антител с эритроцитов, принадлежащих донору Wiel с фенотипом $c^u De/cde$. В тех случаях, когда говорят о сыворотке Bill, подразумевают цельную сыворотку, а когда о сыворотке анти-Wiel или анти- D^W – адсорбированную сыворотку или элюат, полученный из сыворотки Bill.

Сыворотка анти-Wiel реагирует с антигеном D^W лиц $cd^u E/cde$, $CD^u e/cde$ и, по данным Tippett [657], – с антигеном V (ce^S) лиц D-анти-D категории D^V . С эритроцитами людей $CD^u e/CD^e$ сыворотка анти-Wiel не реагировала, поскольку ген *D* в позиции *trans* формировал у этих лиц нормальный D-антиген. Теперь очевидно, что фактор Dennis является продуктом гена R^N .

Сыворотка Troll найдена в 1958 г. у белой женщины с генотипом Cde/cde . Причина сенсбилизации не установлена. Женщина имела 2 детей; трансфузий или инъекций крови ей не проводили. Сыворотка содержала антитела анти- C^x , анти- Wt^a , анти- Tr^a , анти- Bu и антитела, обозначенные авторами как Troll-Reynolds. Чистые антитела анти-Troll были получены адсорбцией и элюцией. Они имели такую же специфичность, как и сыворотка Reynolds.

Сыворотка Reynolds найдена Harris в 1961 г. у женщины по имени Elva Reynolds с генотипом CDe/cDE , сенсбилизированной трансфузиями крови (беременностей не было). Ее сыворотка содержала, помимо указанных атипичных антител, антитела анти- Jk^b .

Наследование гена R^N

Ген R^N , названный так Rosenfield и соавт. [575], был обнаружен у женщины по имени Charlie Bu и у 3 из 6 ее детей, а также у ее брата и у 3 из 4 его детей. Другими словами, носителями этого гена были сестра и брат семьи Bu, которые передали его детям. Bu были неграми, откуда и появился символ N в обозначении этого гена. Далее он был описан в виде генного комплекса, который можно было интерпретировать как $(C)D^u(e)$ с сомнительной продукцией антигенов C (rh') и e (hr'').

Rosenfield и соавт. не использовали сыворотки Wiel, Troll и Reynolds. Однако позднее Tippetт исследовала мать семьи Bu и одного из ее детей R^N+ и нашла, что оба они Troll (Reynolds)-положительны. Признак Troll+ в этой семье был менее устойчив, чем ген R^N , однако сочетание этих редких признаков [слабый C , слабый e и Troll (Reynolds)-] не были взаимосвязаны.

Fred с соавт., а затем Rosenfield и соавт. исследовали семью Co-Gar: мать была $E-e+$, ребенок – $E+e-$. Позднее был установлен фенотип мужа и бабушки по линии матери. Все они, за исключением мужа, были $Wiel+$ Troll (Reynolds)+. Фенотип ребенка оказался таким же, как у Dennis'a и Bu, и все 3 человека были Troll+.

Интересны их генотипы: муж CD^ue/cD^uE , мать C^ue/cDe , ребенок C^ue/cD^uE , бабушка C^ue/CD^ue . Характерно, что у ребенка антигены C и e слабые, у матери слабый C и, возможно, слабый e , который маскируется нормальным e , унаследованным от отца, имевшего, по-видимому, хромосому cde или cDe . У бабушки слабые антигены C и e маскировались нормальными антигенами Cde .

При серологическом обследовании произвольно взятых лиц некоторые из них оказались $Wiel/Troll/Reynolds$ -положительными:

Мистер Harper – донор-негр. Он был обследован, помимо упомянутых выше Chown и соавт. [224], другими исследователями, в том числе Race и Sanger. Его эритроциты имели антиген D , слабый C , E , s , слабый e , Rh32. Антигена f они не содержали.

Миссис Tillery. Доктор Molthan исследовала нескольких доноров, родители которых относились к типу R^N . Tillery была одним из них. Ее кровь содержала антиген D , E , s , слабые C и e .

Миссис Novella Council – негритянка. При тщательном изучении ее эритроцитов было установлено, что она не *Cde/Cde*, как считали ранее, а *C^uD^ue/Cde* и относится к типу R^N , подобно бабушке из семьи Co-Gar.

Редкий тип крови R^N обнаруживают в основном у негров, среди белых он встречается редко. Его не удалось выявить при обследовании 906 лиц белой расы и 1217 их детей.

Закономерен вопрос: не являлся ли ген *Dennis* геном R^N ? Проведено сравнительное изучение крови Dennis'a и образцов крови с фенотипами *Wiel+Troll (Reynolds)+*, *Wiel+Troll (Reynolds)-* и *Wiel-Troll (Reynolds)-*. Образцы крови Dennis'a, матери из семьи Co-Gar и донора Tillery оказались *Wiel+Troll+Reynolds+*, из чего можно заключить, что ген *Dennis* идентичен гену R^N . Исследование крови другими сыворотками позволило сделать аналогичный вывод. В частности, эритроциты Dennis'a при исследовании их 6 сыворотками анти-С, 3 анти-Се и 1 анти-СЕ показали такие же результаты, как эритроциты матери из семьи Co-Gar, т. е. со всеми сыворотками анти-С не реагировали, с анти-Се реагировали, с анти-СЕ давали слабоположительную реакцию.

Адсорбция – элюция, выполненная в нескольких лабораториях, не опровергла вывод о том, что гены *Dennis* и R^N идентичны.

По мнению авторов, ген *Dennis* возник в результате мутации гена *CD^ue*, который приобрел способность инициировать наряду с антигенами *CD^ue* новый антиген – *Troll*.

Высказанная гипотеза могла быть подтверждена при обследовании потомков от брака Dennis'a и его супруги, которые могли нести ген R^N и содержать антигены *Troll* и *Wiel*.

Как отметили авторы, Dennis и его жена, имеющая генотип *CD^ue/CD^ue*, – выходцы из многодетных семей. Однако, несмотря на большое стремление супругов иметь детей, их брак на протяжении многих лет оставался бесплодным. Проведенные специальные исследования не позволили выяснить причину бесплодия.

R_0^{Har} (Rh33)

Антиген R_0^{Har} (D^{RoHar}) получил свое название по имени донора Har, эритроциты которого были использованы Giles и соавт. [306] для приготовления первой сыворотки анти-Rh33. Донор Har был резус-отрицательным, однако его эритроциты реагировали с некоторыми сыворотками анти-D и анти-DC. Элюат с эритроцитов Har после адсорбции одной из сывороток анти-D содержал анти- R_0^{Har} -антитела, реагирующие с эритроцитами 2 из 1060 доноров (включая самого Har).

Эритроциты D^{RoHar} имеют трудно выявляемую форму D-антигена, а также сниженное количество антигенов e, f, и Hr_0 , не содержат часто встречающихся антигенов hr^S , G и Hr , то есть содержат набор серологически выявляемых фенотипических признаков, отличающих гаплотип R^{oHar} . В связи с этим антиген Rh33 считается маркером гаплотипа R^{oHar} , а сыворотки анти-Rh33 используют

соответственно для идентификации лиц-носителей гаплотипа R_0^{Har} в гомо- и гетерозиготной форме. Однако следует заметить, что не все 100 % лиц R_0^{Har} являются Rh33+, бывают и исключения.

Антиген Rh33 встречается на эритроцитах с редкими фенотипами: D+G-, e+hr^S- и Hr₀+Hr-.

Эритроциты R_0^{Har} при использовании обычных серологических методов типизируются как D-.

В литературе приведено 2 наблюдения анти-Rh33-антител. В одном случае эти антитела присутствовали в сыворотке в комбинации с анти-D-антителами [306], в другом – с антителами анти-D, анти-c, анти-V, анти-K и аутоантителами, мимикрирующими под аллоантитела анти-D [Issitt и соавт., Transfusion, 1986, V. 26, P. 506]. В обоих случаях анти-Rh33-антитела удавалось выделить в виде моноспецифической фракции с помощью дифференциальной адсорбции.

По данным Beckers и соавт. [161], гаплотип R_0^{Har} , обуславливающий выработку антигена D^{RoHar} , инициирует продукцию частичного D-антигена категории D^{IV} . При гаплотипе $D^{IV}(C)$ - антиген D^{RoHar} также может вырабатываться. Эпитопный состав антигена D^{RoHar} (Rh33) представлен в табл. 4.14 и 4.16 в строке D^{RoHar} . Известен случай ГБН, вызванный антителами анти-Rh33. Лица с фенотипом R_0^{Har} легко вырабатывают анти-D-антитела [161].

Исследуя эритроциты D^{RoHar} с помощью панели моноклональных анти-D-антител, Wallace и соавт. [697] пришли к выводу, что этот антиген кодируется гаплотипом $(D)c(e) Rh33$ и является парциальным. Авторы нашли, что при указанном гаплотипе не экспрессированы эпитопы epD1-epD4, epD8 и epD9, в то время как способность экспрессировать эпитопы epD5 и epD6/7 сохранена.

Антиген D у лиц D^{RoHar} отличается от других парциальных D-антигенов. В противоположность слабым D-антигенам, которые выявляются неполными IgG-антителами, а с полными IgM-антителами не реагируют, D-антиген на эритроцитах D^{RoHar} хорошо реагирует с полными антителами и не реагирует с большинством реагентов, содержащих неполные антитела. Wallace и соавт. [697] подтвердили эти данные, показав в своих исследованиях, что моноклональные антитела IgM лучше выявляют антиген D^{RoHar} , чем IgG.

Как установлено молекулярно-биологическими исследованиями Beckers и соавт. [160, 161], продукция антигена D^{RoHar} обеспечивается геном *RHce*, в котором экзон 5 замещен эквивалентным экзоном *RHD*-гена.

Riv (Rh45)

Антиген Riv обнаружен в 1983 г. Delehanty и соавт. [257] у людей с фенотипом $D^{IV}(C)$ -, с другими фенотипами антиген Riv не был найден.

Присутствие антигенов Go^a, Evans, D^w, BARC, Tar, Rh32, Rh33, Riv и др. (табл. 4.17) может быть использовано как признак того, что данные эритроциты принадлежат к категории частичного D. Например, у человека с генотипом $CD^{IV}e/cde$ парциальный D^{IV} -антиген выявляют с помощью

эпитопспецифических сывороток анти-epD4–epD8. У человека с генотипом $CD^{IV}e/cDe$ антиген D выражен нормально и маскирует парциальный D^{IV} , который при этом серологически установить не удастся. О наличии такого антигена у родителей можно судить по передаче его детям при условии, что они получат генотип $CD^{IV}e/cde$. Однако о присутствии парциального D^{IV} у человека $CD^{IV}e/cDe$ можно судить на основании того, что его эритроциты являются Go(a+) и могут нести также другие редкие антигены, связанные с парциальным D этой категории: Riv, FPTT или Evans. В такой же мере маркером эритроцитов (C)D(e), (c)D(e) с ослабленными формами антигенов C, c и e могут служить антигены Rh32, Rh35, Rh48 (JAL), Rh36 (Be^a).

Таблица 4.17

Редкие антигены, ассоциированные с гаплотипом CDe

Гаплотип	Ассоциированные антигены	Выраженность антигенов
$D^{III}Ce$	–	C, D и e норма
$D^{IIa}Ce$	Go ^a , Riv	D↓
$D^{IVb}Ce$	Evans	D↓
$D^{Va}Ce$	D ^W	D↓
$D^{VI}Ce$	BARC	D↓
$DC(C)^W(e)$	C ^W	D норма, C и e ↓
$DC^X(C)(e)$	C ^X	D норма, C и e ↓
$D(C)(e)$	Rh35, FPTT	D норма, C и e ↓
$D(C)(e) JAL$	JAL	C и e ↓
$D(C)(e) Lisa$	Rh33	D норма, C и e ↓
$D(C)(e)$	Rh32	D↑, C и e ↓
$D^{IIa}(C)–$	Go ^a , Rh33, Riv, FPTT	D↑, C↓, e отсутствует
$D(C^W)(C)–$	C ^W	D↑, C↓, C ^W ↓, e отсутствует
D	Evans	D↑↑, CcEe отсутствуют
–D–	Tar	D↓↑, CcEe отсутствуют

Примечание. Норма – активность антигена не изменена, ↓ – антиген слабо выражен, ↑ – антиген сильно выражен.

Аутоиммунные анти-D-антитела у лиц с парциальным D-антигеном

Описаны случаи появления аутоантител анти-D у лиц с частичным D-фенотипом при первичной иммунизации в результате гемотрансфузии или беременности [216, 375, 454]. Нередко продукция аутоанти-D-антител предшествует продукции аллоанти-D-антител или сопровождает ее.

Несмотря на то что аутоантитела анти-D представляют собой, как теперь

полагают, истинные анти-D-антитела, а не мимикрирующие, они не имеют значения в трансфузиологии, поскольку, вопреки ожиданиям, не вызывают лизиса перелитых эритроцитов D⁺ в кровяном русле реципиента. В некоторых случаях они проявляют слабое гемолитическое действие в отношении собственных эритроцитов, что все-таки свидетельствует об их некотором сходстве с истинными аллоантителами, одновременно присутствующими в кровяном русле реципиента.

В одних случаях сначала появлялись аутоанти-D-антитела, которые затем трансформировались в аллоантитела и далее не реагировали с собственными эритроцитами, а также с эритроцитами лиц, имеющих такой же парциальный D-антиген, в других – анти-D-антитела реагировали *in vitro* с собственными эритроцитами, но *in vivo* были клинически безвредны. Во всех случаях аутоанти-D-антитела имели транзиторный характер.

Клинический случай. Приводим одно из наблюдений последних лет (Flegel и соавт., 2000 [288]). Пациенту 72 лет, D⁻, перелили эритроциты нескольких доноров, один из которых, как потом выяснилось, имел слабый антиген D II типа. Через 19 дней у реципиента наблюдали положительную прямую пробу Кумбса и выявили анти-D-антитела в сыворотке и элюате, снятом с его эритроцитов. Через 10 мес. в сыворотке крови пациента присутствовали только аллоанти-D-антитела, аутоантитела не определялись. Донор имел фенотип ccD⁺Ee со слабым D. Анализ нуклеотидной последовательности его геномной ДНК экзона 9, подтвердил, что донор имел слабый D, обусловленный аллелем *слабый D min 2*. Как установили авторы, экспрессия антигена D у донора соответствовала 450 участкам на 1 эритроцит (в норме не менее 10 000). Аналогичный случай аллоиммунизации слабым антигеном D I типа опубликовали Mota и соавт. [491].

Приведенное наблюдение подтверждает положение о том, что процесс аллоиммунизации может сопровождаться продукцией аутоантител и свидетельствует о том, что даже серологически слабовыраженные парциальные антигены с низкой экспрессией могут проявлять иммуногенность.

Поскольку результаты ДНК-типирования пациента авторы не привели, остается не совсем понятным, каким образом специфические анти-D-антитела в аутоиммунном варианте могут связываться, как в рассмотренном случае, с эритроцитами пациента D⁻. Может быть, пациент все же содержал единичные эпиптопы D, образовавшиеся в результате неполной делеции гена *RHD*.

Тем не менее переключение продукции аутоанти-D-антител на продукцию аллоанти-D-антител у лиц с парциальными D-антигенами факт установленный.

Клиническое значение парциальных D-антигенов

Эритроциты, не содержащие некоторых D-эпитопов, могут быть типированы как D⁻ и перелиты резус-отрицательным реципиентам. Однако вероятность такой ситуации очень мала. Во-первых, потому что сами парциальные антигены встречаются относительно редко. Во-вторых, доноров D⁻ типировуют по антигенам C и E. В случае ошибочного определения парциального D⁺ как D⁻, такие доноры, скорее всего, будут отнесены к резус-положительным, поскольку антигены C и E сопровождают антиген D в 97 % случаев. В-третьих, современные

диагностические реагенты анти-D выявляют частичные D-антигены большинства категорий.

Таким образом, парциальный антиген D у донора не представляет никакой угрозы для реципиента. В противоположность этому парциальный D-антиген у реципиента может оказаться для него фатальным.

Сегодня не вызывает сомнения тот факт, что анти-D-антитела, присутствующие у людей с частичным D, клинически очень важны. Большинство парциальных антител выявлено при анализе причин посттрансфузионных осложнений [668, 670, 671, 706, 716, 717] и ГБН [406, 591, 668, 709]. Некоторые случаи осложнений были тяжелыми, со смертельным исходом.

Парциальные D-антигены так же иммуногенны для резус-отрицательных реципиентов, как эритроциты D⁺, имеющие полный комплект эпитопов. В этом плане между обычными и парциальными D-антигенами нет существенных различий.

Частота парциальных D-антигенов

Работ по исследованию частоты парциальных антигенов D в литературе пока немного. Первые образцы эритроцитов, содержащих парциальные антигены D, находили случайно: по наличию анти-D-антител у резус-положительных людей. Именно это обстоятельство давало основание утверждать, что эритроциты данного индивида несут парциальный D.

По мере накопления моноклональных анти-D-антител, обладающих узкой антиэпитопной направленностью, появилась возможность более точно ответить на вопрос: какова частота парциальных антигенов D в той или иной популяции?

Другая возможность идентификации парциальных D появилась в связи с применением ПЦР. Оказалось, что эти антигены не столь уж редки. Так, по данным бразильских исследователей Castilho и соавт. [199], из 300 пациентов, получивших множественные трансфузии, 18 (6 %) имели парциальные D-антигены, а 7 из них (2,3 %) содержали парциальные анти-D-антитела. Парциальные антигены распределялись по категориям с частотой 0,6–1,7 % (табл. 4.18).

Таблица 4.18

Частота парциальных антигенов D

Всего	Количество лиц (частота, %), содержащих антиген						
	D	D ^{IVb}	D ^{Va}	D ^{VI}	D ^{IIIa}	DAR	D ^{VII}
300 (100 %)	282 (94 %)	2 (0,6 %)	2 (0,6 %)	5 (1,7 %)	3 (1 %)	5 (1,7 %)	1 (0,3 %)

Следует отметить, что пациенты, обследованные указанными выше авторами, страдали талассемией и серповидно-клеточной анемией. Возможно, среди таких больных (эритропоэз которых определенно нарушен) парциальные антигены резус встречаются с большей частотой, чем среди здорового населения.

Rios и соавт. [567], исследовав с помощью ПЦР образцы крови 93 негров США и Бразилии, установили, что парциальный антиген D^{IIIa} встречается у 18 % негров. Среди 22 образцов крови доноров европейцев, взятых для контроля, парциальный антиген D^{IIIa} не выявлен.

Молекулярная основа парциальных D-антигенов

Продукция полипептидов, несущих парциальные D-антигены, может быть обусловлена тремя генетическими механизмами:

- в процессе мейоза может происходить конверсия генов, при которой один экзон или более гена *RHCE* замещают эквивалентные экзоны гена *RHD*;
- неправильный сплайсинг одного экзона или более;
- точечные мутации нуклеотидов могут создавать кодоны, программирующие синтез аминокислот, не свойственных обычному типу белка.

При любом из этих трех вариантов производимый полипептид имеет иную последовательность, чем кодируемый нормальными генами *RHD* и *RHCE*.

Если участок с такой новой последовательностью аминокислот иммуногенен, он может стимулировать продукцию антител, которые распознают редкую белковую структуру, т. е. продукцию антител к редко встречающемуся антигену.

Эзоны, мутации в которых обуславливают продукцию парциальных D-антигенов, представлены выше (см. табл. 4.14). Подробная характеристика этих мутаций приводится в монографии К. Schenkel-Brunner «Группы крови человека. Биохимические основы антигенной специфичности» [597], поэтому мы ограничимся упоминанием лишь некоторых общих положений. Чаще всего парциальные антигены обусловлены конверсией генов *RHD* и *RHCE*, когда экзоны (или части экзонов) одного гена замещаются эквивалентной частью другого гена (Shao, Xiong [604]).

Rouillac и соавт. [581] проанализировали транскрипты Rh, выделенные из ретикулоцитов людей, имеющих различные парциальные антигены: D^{IVa}, D^{IVb}, D^{Va} и DFR. Во всех случаях были получены данные о том, что имеет место замена последовательностей гена *D* на последовательности гена *CE* (см. рис. 4.8).

В результате конверсии могут образовываться гибридные гены. Например, фенотип D^{VI}, обусловленный гибридным геном *D-CE-D*, представлен 3 вариантами:

D^{VI} тип 1, ассоциированный с гаплотипом *CD^{VI}E*, кодируется геном *D*, в котором экзоны 4 и 5 замещены экзонами 4 и 5 гена *CE* [143, 355];

D^{VI} тип 2, ассоциированный с гаплотипом *CD^{VI}e* и антигеном BARC, кодируется геном *D*, в котором экзоны 4, 5 и 6 замещены экзонами 4 и 5 гена *CE* [498, 581, 658];

D^{VI} тип 3, ассоциированный с гаплотипом *CD^{VI}e*, кодируется геном *D*, в котором экзоны 3–6 замещены соответствующими экзонами гена *CE* [693].

Мутации могут быть как точечными, так и множественными.

Антиген категории D^{II} характеризуется одной нуклеотидной заменой в экзоне 7, приводящей к аминокислотной замене Ala 354 → Asp [144].

Вариант D^{VII}, ассоциированный с антигеном Таг, является результатом мутации T → C в нуклеотиде 329 экзона 2 гена *D*, приводящей к замене Leu → Pro в позиции 110 2-й внеклеточной петли полипептида Rh.

Антигены D^{IIIb}, D^{IIIc}, DFR, D^{Va} и DNU кодируются геном *D*, имеющим изменения в одном из кодонов: 2, 3, 4, 5 и 7 соответственно.

Антигены D^{IIIa}, D^{IVa}, D^{Va}, D^{VI} и DBT кодируются геном *D*, имеющим мутации и конверсии в двух–трех экзонах одновременно.

Legler и соавт. [419], обследовав 3 японские семьи, установили, что мутации гена *D*, обуславливающие продукцию парциального антигена D^{Va}, не являются спонтанными, а передаются по наследству.

Один из самых интересных фенотипов с парциальным D-антигеном – R₀^{Har}, является продуктом гибридного гена *CE-D-CE*, то есть гена *CE*, который содержит экзон 5 гена *D* [160]. Этот фенотип интересен тем, что по существу образуется геном *CE*, из чего следует, что не все антигены D происходят непосредственно от гена *D*.

Трехмерная модель антигенов Rh пока еще не построена. Перспективным представляется экспрессирование в клетках K562 рекомбинантных генов *D*, в которых нуклеотидные последовательности замещены участками гена *CE*.

Антигены C (rh'), c (hr') и их варианты

C (rh')

Антиген C (rh') обнаружен в 1941 г. Винером (Wiener [708]). Антитела к этому антигену часто образуются одновременно с антителами анти-D, благодаря чему антиген C был открыт вторым после антигена D, однако это отнюдь не означает, что он занимает второе место по своей иммуногенности.

В действительности моноспецифические анти-C-антитела встречаются редко – примерно в 0,5 % всех случаев выявления антиэритроцитарных антител (С.И. Донсков и др. [38–40, 44], А.Г. Башлай и др. [16]), что указывает на невысокие антигенные свойства этого фактора. В шкале трансфузионно опасных иммуногенов Rh он занимает 5 место: D > E (или c) > c (или E) > C^w > C > e.

C^u

Эта слабовыраженная форма антигена C (rh'), впервые описанная Race, Sanger в 1951 г. [545], встречается у 0,2 % европейцев и характеризуется ослабленной агглютинацией эритроцитов, несущих этот фактор. Как и антиген D^u, антиген C^u практически не реагирует с полными антителами и его выявляют с помощью неполных антител в непрямой пробе Кумбса.

Антиген C^u не имеет качественных отличий от антигена C. Поскольку наследование его происходит независимо, его считают продуктом одного из аллелей локуса *Cc*, C^u.

с (hr')

Антиген с (hr') открыт в 1941 г. Левиным (Levine и соавт. [425]) и Рейсом (Race и соавт. [554]) как антиген, имеющий необычную связь с антигеном С.

Именно это открытие навело Фишера на мысль о существовании антитетичных пар антигенов и позволило ему сформулировать его знаменитую генетическую теорию (см. *Три генетические теории*).

Антиген с (hr') содержится в эритроцитах 80 % европейцев и обладает выраженными иммуногенными свойствами. Антитела анти-с встречаются с частотой 2–4 % преимущественно у женщин и служат причиной посттрансфузионных осложнений и ГБН (М.А. Умнова [111], С.И. Донсков и др. [32, 33, 35, 39, 40, 44], А.Г. Башлай и др. [16], Л.С. Бирюкова и др. [20], Ю.М. Зарецкая и С.И. Донсков [56]).

с^v

Race и соавт. [547], Arnold и Walsh [140] описали разновидность антигена с – с^v. Эритроциты сс^v реагируют со всеми сыворотками анти-с и некоторыми из сывороток анти-С, а эритроциты сс реагируют только с сыворотками анти-с, в отношении сывороток анти-С они инертны. В этом состоит отличие антигена с от с^v. Последний считается промежуточной формой между антигенами С и с. Специфические антитела анти-с^v не выделены.

Значение антигена с^v в трансфузиологии и акушерстве невелико, поскольку он всегда перекрывается антигеном С или с.

С^w

Антиген С^w обнаружен в 1946 г. Callender и Race [189] с помощью сыворотки, полученной от женщины по фамилии Willis, которая имела многократные переливания крови. Сыворотка женщины содержала комбинированные антитела, одна из фракций которых реагировала с образцами эритроцитов С+, но не С-. Поскольку женщина имела фенотип CCDee, а антитела, присутствовавшие в сыворотке ее крови реагировали с эритроцитами С+, авторы сделали вывод, что эти антитела не анти-С, а какой-то другой специфичности, имеющей отношение к антигену С. Антиген был обозначен С^w, а антитела – соответственно анти-С^w.

С 1946 г. по 1960 г. опубликовано много работ, посвященных исследованию этого антигена, и выявлены некоторые его особенности. В частности установлено, что антиген С^w встречается в различных комбинациях с другими антигенами Rh, однако, как правило, в сочетании с антигеном С: CC^wDe, CC^wde [189, 206, 341], CC^wdE [267, 376], CC^wDE [228, 537, 538], CC^wD^ee [594], CC^wD- [219, 234, 267, 327, 328, 376, 413, 537, 538]. На этом основании антиген С^w рассматривали как продукт аллеля CC^w гена С [219, 234, 413, 634]. Такой точки зрения придерживались еще и потому, что многие сыворотки анти-С содержали компонент анти-С^w, создавая видимость тесной связи между антигенами С^w и С.

К концу 1980-х годов представление об антигене С^w как комбинации CC^w

изменилось, поскольку были обнаружены люди с фенотипом cC^wDe и обследовано несколько семей, в которых четко прослеживалось наследование гена C^w без гена C .

В настоящее время считают, что антиген C^w кодируется самостоятельным локусом гена *RHCE*, не являющимся аллелем локуса *Cc*, и это подтверждено в экспериментах Моуго и соавт. [497]. При сравнительном исследовании Rh-транскриптов и фрагментов ДНК людей C^w+ и C^w- авторы обнаружили, что экспрессия антигена C^w обусловлена мутацией в экзоне 1 гена *RHCE*. В кДНК, кодирующей C^w -специфичность, в нуклеотиде 122 имелось перемещение $A \rightarrow G$, что приводило к замене $Gln \rightarrow Arg$ в позиции 41. Следует отметить, что аминокислота, обуславливающая специфичность C^w , располагалась на 1-й внеклеточной петле полипептида *CE*, а аминокислоты, обуславливающие специфичность C и c , расположены, как показала ранее та же группа исследователей (Моуго и соавт. [496]), на 2-й внеклеточной петле полипептида *CE*. Таким образом, локусы C^w и *Cc* не могут считаться аллелями, поскольку расположены в разных точках гена *RHCE*, хотя в серологических реакциях антигены C^w , C и c проявляют себя как продукт аллельных локусов.

Частота антигена C^w у европеоидов, по данным разных авторов, колеблется от 1 до 7%. Наибольшая частота встречаемости антигена C^w (7–9%), отмечена у латышей [550], лопарей (лапландцев) Норвегии, Швеции [133, 134, 397] и финнов [388].

Для сывороток анти- C^w характерен эффект дозы. При титровании с эритроцитами гомозигот C^wDe/C^wDe они дают более сильные реакции, чем с эритроцитами гетерозигот C^wD/CDe . Анти- C^w -антитела имеют, как правило, аллоиммунную природу: возникают вследствие переливаний эритроцитов или беременностей, однако известны случаи обнаружения анти- C^w -антител у лиц, не имевших ни беременностей, ни трансфузий крови.

Антитела анти- C^w могут появиться у реципиентов, которым в связи с наличием анти- c -антител переливают эритроциты гомозигот *CC*. При такой ситуации вероятность введения эритроцитов C^w+ существенно возрастает. Антиген C^w относят к трансфузионно опасным факторам Rh, поэтому переливаний эритроцитов C^w+ реципиентам C^w- следует избегать.

С помощью поликлональной сыворотки анти- C^w , полученной из крови донора Ш-ва, и моноклональных антител анти- C^w серии D/D2002, полученных от того же донора, нами [42] исследованы эритроциты 13 489 первичных доноров трех станций переливания крови. Полученные данные суммированы в табл. 4.19.

Частота антигена C^w среди жителей Москвы (5,98 и 5,13%) и Нижегородской области (5,5%) примерно одинакова. Антиген C^w существенно чаще встречался у лиц, имеющих ген C в гомо- или гетерозиготной форме. Люди, имеющие генотип c/c , как правило, лишены антигена C^w . Ген C^w не является аллелем гена C , однако он так же, как и ген C , по-видимому, чаще комбинируется с геном *RHD*, чем с геном *RHCE*.

Относительно высокая частота аллоиммунизации антигеном C^w – около 2% от числа аллоиммунизированных людей, указывает на необходимость учитывать этот антиген при переливании эритроцитов. Целесообразно отводить

доноров C^W от донации эритроцитов, предлагая им другой вид донорства – донацию плазмы или тромбоцитов, как это принято в отношении доноров K^+ . Приемлемой трансфузионной средой для реципиентов C^W+ являются эритроциты гомозигот C/C , оптимальной трансфузионной средой – эритроциты доноров, имеющих идентичные антигены Rh-Нг.

Таблица 4.19

Частота антигена C^W у лиц с разным фенотипом Rh-Нг

Фенотип	Количество лиц C^W+ в выборке доноров		
	СПК ДЗ г. Москвы, n=7489	СПК ГНЦ РАМН, n=4650	Центр крови г. Дзержинска, n=1350
CcDee	272 (3,63)	89 (1,91)	34 (2,51)
CCDee	162 (2,16)	94 (2,092)	28 (2,07)
ccDEe	3 (0,04)	0	0
CCDEe	3 (0,04)	0	0
CcDEe	0	26 (0,55)	12 (0,88)
CcDEE	1 (0,01)	0	0
ccDee	0	29 (0,62)	0
Ccddee	2 (0,02)	1 (0,02)	1 (0,07)
CCddee	5 (0,04)	0	0
ccddee	0	0	0
Всего:	448 (5,98)	239 (5,13)	75 (5,5)

Примечание. В скобках – частота антигена C^W в %.

C^X

Антиген C^X и антитела анти- C^X обнаружили Stratton и Renton в 1954 г. [634] при анализе причины ГБН. Антитела с такой же специфичностью были найдены другими авторами [229, 282, 531]. В одних случаях антитела были спонтанными [219, 398], в других – имели аллоиммунную и аутоиммунную природу [229].

Антиген C^X встречается с частотой 0,1–0,3 % [282, 634]. Его иммуногенность не столь выражена как C^W , поэтому его значение в трансфузиологии и акушерстве невелико. По данным Stratton, Renton [634] и Finney и соавт. [282] ГБН, вызванная анти- C^X -антителами, проявлялась в легкой форме.

Так же как фактор C^W , антиген C^X долгое время, вплоть до последнего десятилетия, считали продуктом гена C^X , аллеля генов C и c , так как фенотипически он связан с антигеном C и его выявляют как комплекс CC^X . Лица с фенотипом cC^X встречаются редко.

Молекулярно-биологические исследования позволили установить, что антигенная специфичность C^X обусловлена перемещением $G \rightarrow A$ в нуклеотиде 106 кДНК и последующей заменой $Ala \rightarrow Thr$ в позиции 36 [497]. Мутация

наблюдается в экзоне 1 гена *RHCE* и, так же как в случае C^W -специфичности, располагается в 1-й внеклеточной петле полипептида *CE*.

Разные точки мутации, определяющие специфичность антигенов C^X , C^W , C и c , указывают на то, что локусы C^X , C^W и C , c гена *RHCE* не являются аллелями [497].

Антиген G

В 1958 г. Allen и Tippett [131] описали необычные эритроциты у американки европейского происхождения по фамилии Crosby из г. Бостон (США). Их необычность состояла в том, что, будучи резус-отрицательными (*cde*), они агглютинировались большинством сывороток анти-CD. Сыворотки анти-D, анти-C, анти- C^W , анти- C^X и анти-*Ce* не агглютинировали ее эритроциты. Элюаты, снятые с эритроцитов миссис Crosby после их контакта с сыворотками анти-CD, реагировали с эритроцитами практически всех фенотипов, включающих антигены D, C или оба вместе (*Cde*, *cDe*, *CDe*). С эритроцитами *cde* и *cdE* элюаты не реагировали. Эти наблюдения легли в основу предположения о существовании антигена G, присутствующего, как исключение, в эритроцитах миссис Crosby, но имеющегося, как правило, в эритроцитах, несущих антиген D или C. Фенотип миссис Crosby представлял собой r^G (*cdeG*), а анти-CD-сыворотки, реагирующие с ее эритроцитами, содержали антитела анти-D+C+G.

Адсорбция сывороток анти-CD эритроцитами *Cde* и *cDe* полностью истощала анти-CD-антитела, а элюаты с клеток обоих указанных фенотипов имели очевидную анти-CD-специфичность. До открытия антигена G эти необъяснимые реакции приписывали сходству между антигенами C и D и связывали с перекрестной реактивностью некоторых сывороток анти-CD. Однако это объяснение не было убедительным в достаточной степени, поскольку моноспецифические сыворотки анти-C и анти-D перекрестной реактивностью не обладали. Кроме того, другие образцы сывороток анти-CD вели себя предсказуемо: при адсорбции обнаруживали разделяемые анти-C- и анти-D-антитела, т. е. не содержали сопутствующих анти-G-антител.

Открытие антигена G позволило объяснить и другие парадоксы, наблюдаемые ранее иммуносерологами. До 1960-х годов оставалось непонятным: почему при иммунизации лиц D- эритроцитами R_0 (*cDe*) наряду с антителами анти-D, что было вполне ожидаемым, появлялись антитела анти-CD-специфичности. Такие же анти-CD-антитела находили у резус-отрицательных лиц, иммунизированных эритроцитами r' (*Cde*). Так, Jacobowicz с коллегами [377, 378] наблюдали анти-CD-антитела у женщин *cde/cde*, чьи дети имели фенотип *Cde*, и антитела фактически были не анти-CD, а анти-C+G.

Р.С. Сахаров и др. [98, 99] описали несколько случаев искусственной иммунизации доноров *cde/cde* эритроцитами *cDe/cDe*. У всех доноров выработались, помимо антител анти-D, антитела анти-C.

Stern и Berger [627] сообщили о появлении сильных антител анти-D и слабых

анти-С у человека cde/cde , которому вводили эритроциты $r^G r (cdeG/cde)$. В этом случае антитела имели специфичность анти-G.

В настоящее время признано, что гены, кодирующие антигены С и D, одновременно кодируют G-антиген. Гены, которые не образуют С или D, обычно не образуют и G. Тем не менее фенотип D+G- описан, хотя и встречается очень редко (Tippett [657], Shapiro [605], Stout и соавт. [630], Zaino [728]).

Stout и соавт. [630] указали на отсутствие G-антигена у представителей 3 поколений семьи белых канадцев, которые имели в эритроцитах антигены С и D.

Shapiro [605] привел 5 случаев лиц D+, лишенных G-антигена, среди представителей народа банту.

Эритроциты категории D^{IIIb} являются D+G-.

Фенотип с противоположным вариантом (D-G+) нашла Tippett [657] у троих не связанных родством людей; 2 образца эритроцитов D-G+ обнаружены Rosenfield; 1 фенотип D-G+, наследственная передача которого прослежена в одной семье, привел Case [197].

Очень редкий образец эритроцитов C+G- описан Kusnierz-Alejska [403].

Отмечено, что в эритроцитах D^u антиген G выражен значительно слабее, чем в эритроцитах с обычным типом D (Vos [687]). Известен слабый G^u вариант (Beattie и соавт. [155]), встречающийся у негров.

Zaino [728] обнаружил у негритянки cDe/cde , не имевшей G-антигена, анти-G-антитела, образовавшиеся в результате беременности, а Huestis и Stern [362] нашли у женщины с фенотипом $r^G (cdeG)$ анти-D-антитела, появившиеся в результате беременностей плодами D+, что указывает на качественные различия антигенов G и D, а также на иммуногенность в отношении лиц, их не содержащих.

Поскольку стандартные эритроциты D+G- и D-G+ недоступны для повседневной работы из-за их редкости, заключение о наличии анти-G-антител в сыворотках анти-CD может быть сделано на основании адсорбции – элюции этих сывороток эритроцитами cDe и Cde , фенотип которых соответствует, как правило, $cDeG$ и $CdeG$. Элюат с эритроцитов $cDeG$, контактировавших с сывороткой анти-CD (без анти-G), не будет агглютинировать эритроциты $CdeG$, а элюат с эритроцитов $CdeG$ не будет реагировать с эритроцитами $cDeG$. В то же время элюат с эритроцитов $CdeG$ или $cDeG$, контактировавших с сывороткой анти-С+D+G, будет агглютинировать эритроциты $cDeG$ или $CdeG$ соответственно. Иными словами, элюат с эритроцитов после их контакта с сыворотками анти-С+D+G будет вести себя как анти-CD-антитела независимо от фенотипа использованных эритроцитов (Cde или cDe), а элюат с эритроцитов после их контакта с сыворотками анти-С+D (без анти-G) – как анти-С или анти-D в зависимости от фенотипа эритроцитов, взятых для адсорбции (Cde или cDe).

Kelley и Prihoda [392] исследовали частоту антител анти-G в сыворотках анти-CD или, другими словами, какова фактическая специфичность сывороток анти-CD. Использовали адсорбцию – элюцию эритроцитами $cD^{IIIb}Ee$, которые

имеют антиген D, но не имеют антигенов C и G, а также редкие эритроциты cdeG, которые содержат антиген G, но не содержат антигенов C и D. Из 49 исследованных авторами сывороток, идентифицированных обычными методами как анти-D+C, 51,4 % имели антитела анти-D+C+G; 17,2 % – анти-C+G; 5,7 % – анти-D+G; 25,7 % – анти-C+D. Таким образом, 74,3 % сывороток анти-CD содержали антитела анти-G, а 25,7 % не содержали, 23,9 % сывороток анти-CD фактически имели специфичность анти-C+G и анти-D+G, т. е. специфичность анти-D в первом случае и анти-C во втором случае была кажущейся.

Issitt и Anstee [374] обнаружили сильный компонент анти-G в 11 коммерческих реагентах анти-CD и анти-CDE. Среди 50 сывороток, взятых от сенсibilизированных к CD-антигенам лиц, 15 содержали анти-G-антитела, 37 реагировали с эритроцитами C–D–G+, т. е. имели анти-G-активность, однако 22 из этих 37 сывороток были комбинированными: анти-C+G, анти-D+G (поэтому они не были учтены как анти-G). Только 15 (30 %) сывороток после адсорбции – элюции характеризовались как содержащие гомогенный анти-G-компонент.

Авторы пришли к выводу, что гипериммунные сыворотки анти-CD и анти-CDE, используемые как коммерческие в виде пула из нескольких сывороток, практически всегда содержат анти-G-антитела. В индивидуальных, непулированных, образцах анти-CD-сывороток антитела анти-G могут отсутствовать.

Как подчеркивают указанные авторы, опасение, что эритроциты r^G (CdeG) могут быть иммуногенными для реципиентов *rr* (*cde/cde*), потому что несут на себе антигены как C, так и G, не является основанием для того, чтобы рассматривать кровь доноров r^G (CdeG) как Rh+.

Антиген G, по-видимому, более иммуногенен, чем C, но не до такой степени, чтобы представлять опасность для лиц *cde/cde*. Для формирования анти-G-антител у лиц *rr* (*cde/cde*) требуется весьма значительный антигенный стимул в виде многократных переливаний эритроцитов G+, чтобы антитела анти-G образовались в выявляемом количестве.

Хотя анти-G-антитела чаще появляются у лиц D–C–G–, они могут образоваться у лиц D+. Антитела анти-G найдены Tippett и Sanger [660] как отделяемый компонент в сыворотке лиц с эритроцитами категории D^{IIIb}, которые, как позднее выяснилось, не содержат антигена G. Другие авторы [630, 728] нашли анти-G-антитела у лиц с фенотипом D+G–.

Foung и соавт. [290], Thompson и соавт. [651] описали моноклональные анти-G-антитела.

О тесной связи антигенов G, C и D свидетельствуют эксперименты Allen, Tippett [132] и Nijenhuis [507], показавшие, что адсорбция анти-G-антител на эритроцитах конкурентно блокирует связывание эритроцитов с антителами анти-C, анти-D и, что пока не находит объяснения, с анти-e.

Установлено, что полипептиды Rh, несущие специфичность C и D, имеют одинаковую аминокислотную последовательность на участке от остатка 50 до остатка 103, кодируемом эквивалентными экзонами 2 гена *RHD* и гена *RHC*.

Если полипептид кодируется генами *RHD* и *RHC*, то экзофациальной аминокислотой в положении 103 оказывается серин. Если аналогичная последовательность кодируется геном *RHc*, то положение 103 занимает пролин (Cherif-Zahar и соавт. [208], Le Van Kim и соавт. [418], Kajii и соавт. [390]).

У лиц с парциальным антигеном D^{IIIb} экзон 2 гена *RHD* замещен экзоном 2 гена *RHc* (Rouillac и соавт. [584]). Гибридный белок D-c-D, экспрессируемый в результате этого, имеет пролин в положении 103, что придает эритроцитам специфичность G⁻.

По-видимому, серин в положении 103 обуславливает экспрессию как антигена C, так и антигена G. Высказано предположение, что антитела анти-C распознают структуру с серином в положении 103 на полипептиде, несущем C-антиген при отсутствии D-антигена. Антитела анти-G распознают структуру с серином в положении 103 на полипептиде, несущем как антигены C, так и антигены D.

Гены r^G , r^{GG} и антиген C^G

Allen и Tippet [131] обозначили ген, кодирующий продукцию антигена G у лиц *cde/cde*, символом r^G . Как оказалось, миссис Crosby, упомянутая выше, была гетерозиготна по гену r^G и имела генотип *cdeG/cde*. Ее эритроциты не содержали антигенов D и C, поэтому имелась возможность наблюдать фенотипическое выражение гена r^G в чистом виде, без модификации продукта r^G (*cdeG*) геном *RHD* и аллелями *Ce*, *cE* и *CE* гена *RHCE*.

В 1961 г. Levine и Rosenfield [431] выявили человека с гомозиготным вариантом этого гена – r^{GG} (*cdeG/cdeG*). Сравнение эритроцитов лиц r^{GG} (*cdeG/cdeG*) и $r^G r^G$ (*cdeG/cdeG*) в серологических реакциях позволило более полно охарактеризовать особенности гена r^G . Оказалось, что ген r^G производит антигены с (hr^1) и G, но не производит антигены e, f (ce), C^w, C^x и rh_1 (Ce). Поэтому неудивительно, что эритроциты миссис Crosby агглютинировались некоторыми сыворотками анти-CD, но не агглютинировались сыворотками анти-C, анти-C^w, анти-C^x, анти-f (ce), анти- rh_1 (Ce) и очень слабо агглютинировались сывороткой анти-e.

Case [197] нашел образец эритроцитов r^{GG} (cdEG). В норме ген r^{GG} (*cdE*) не производит G-антигена, поэтому ген r^{GG} , описанный Case, не только редко встречается, но и весьма необычен. Эритроциты r^{GG} (cdEG), в отличие от эритроцитов r^G (*cdeG*), реагировали с некоторыми сыворотками анти-C. Это происходило не потому, что ген r^{GG} производит небольшое количество антигена C, как полагают некоторые исследователи, а за счет реагирования анти-C-антител с антигеном G. Сыворотки анти-C содержат фракцию перекрестно реагирующих антител анти-C^G (или G^C), которые, по мнению Race и Sanger [544], могут распознавать соответствующий антиген G^C в эритроцитах r^G (*cdeG*).

Антитела анти-C^G в чистом виде не выделены. Они встречаются в сочетании анти-CC^G, поэтому понятие «анти-C^G» используют для описания антител, распознающих антиген, подобный C, но не идентичный ему. Иными словами,

гены, кодирующие антиген С, кодируют также G и C^G как некую переходную форму от С к G. Другие, более редкие, гены: r^G , r^S и r^{G^G} – кодируют антиген C^G или G^C , но не С и G.

Антиген C^G трудно отличить от антигена С и его фенотипических вариантов. Для этого требуется панель не только сывороток анти-С с разными анти- G -характеристиками, но и эритроцитов с различными фенотипами r^G и R^G . Тем не менее антиген C^G признан самостоятельной серологической единицей, и ему присвоен номер Rh21.

У негров присутствие гена r^G характеризуется менее выраженной экспрессией антигена G [362, 660], чем у белых [131, 431]. У негроидов описан фенотип r^{G^u} (Beattie и соавт. [155]), в котором антиген G слабо выражен и лучше выявляется в непрямой пробе Кумбса. Вполне возможно, что описанный фенотип r^{G^u} является фенотипом r^G негроидов. Эритроциты r^{G^u} содержали характерные для негроидов антигены V (ce^S) и VS (e^S), значительно реже встречающиеся у европеоидов.

Таким образом, гены r^G ($cdeG$), r^G ($CdeG$) и r^{G^G} ($cdEG$) представляют собой гетерогенную группу.

Антиген c-like (Rh26)

Анти-с-подобные антитела (анти-с-like), выявляющие парциальный с (hr') антиген (Rh26), описаны в 1964 г. Huestis и соавт. [361]. Характерной особенностью этих антител явилось то, что они реагировали не со всеми образцами эритроцитов с (hr'): с теми эритроцитами, в которых этот антиген находился в ослабленной форме, антитела не реагировали.

Примерно 80 % обследованных имели фенотип $c+Rh26+$, $\approx 20\%$ – фенотип $c-Rh26-$, а лица $c-Rh26+$ и $c+Rh26-$ встречались крайне редко, что свидетельствовало об определенной связи между этими антигенами, а также о том, что антиген Rh26 является компонентом антигена с (hr'), хотя и серологически самостоятельным.

Как отметили указанные авторы, большинство сывороток анти-с представляли собой смесь антител анти-с и анти-Rh26.

Faas и соавт. [279] доложили, что фенотип $c+Rh26-$ происходит от гена ce , в котором имеется мутация $G \rightarrow A$ в нуклеотиде 286. Эта мутация приводит к продукции полипептида ce , в котором Gly 96 замещен Ser. Авторы полагают, что и другие участки полипептида могут быть изменены, поскольку антиген Rh26 экспрессирован только на с-полипептиде, тогда как Gly 96 экспрессирован на D-полипептиде. Вероятно, замена Gly 96 \rightarrow Ser влияет на антиген с (hr'), так как все эритроциты $c+Rh26-$ экспрессируют антиген с (hr') слабее, чем образцы $c+Rh26+$.

Revignon и соавт. [563] описали брата и сестру, эритроциты которых агглютинировались всеми использованными для исследования поликлональными сыворотками анти-с, но не реагировали с моноклональными анти-с-антителами и не адсорбировали их в противоположность обычным эритроцитам с+, взятым в качестве контрольных.

Антитела анти-Rh26 обнаружены лишь в единичных случаях у лиц Rh26–, и в настоящее время их сложно получить, как и стандартные эритроциты Rh26– и Rh26+, для сопоставления с новыми находками.

Tippett [657] обнаружила ген r^t (c^tde), образующий уменьшенное количество антигена e и f (ce) и необычную форму антигена c (hr'), названную c^t . Антиген c^t отличается от обычного антигена c (hr') по агглютинационным и адсорбционным свойствам. Некоторые сыворотки анти- c реагировали с эритроцитами c^t и адсорбировались ими, другие – не реагировали и не адсорбировались. Установлено, что c^t и Rh26 представляют собой разные антигены, отличающиеся друг от друга серологически.

Антигены f (ce), rh_i (Ce), cE и CE

Идею о том, что 2 гена RH , находящиеся в одном цистроне, т. е. в позиции $цис$, могут экспрессировать, помимо свойственных им антигенов, третий, сопутствующий антиген, впервые сформулировали Sanger, Race, Rosenfield и др. [577, 596], открывшие антиген f (ce) – первый антиген такого типа. Затем по аналогии были найдены антитела, выявляющие другие сопутствующие антигены: rh_i (Ce), Rh22 (CE), Rh27 (cE), V (ce^S), VS (Ce^S), которые также в значительной мере обусловлены $цис$ -эффектом.

Вначале эти антигены относили к комплексным, полагая, что сочетание антигенов c и e суммарно дает качественно новый антиген – f ; сочетание антигенов C и e – антиген rh_i , c и e^S – V и т. д. Однако это определение вскоре было признано неточным. $Цис$ -антигены – это самостоятельные, серологически четко очерченные детерминанты, продуцируемые при определенном сочетании генов.

Rosenfield и соавт. [577], Sanger и соавт. [596] установили, что анти- f (ce)-антитела реагируют с эритроцитами лиц cDe/CDe , cde/cde и другими вариантами генотипов, при которых c и e находятся в положении $цис$, но не реагируют с эритроцитами лиц Cde/cDE , CDe/cDE и другими, когда c и e также присутствуют, но в положении $транс$.

Иными словами, сыворотки анти- f (ce) не реагируют с эритроцитами, содержащими антигены c и e по отдельности, а только когда эти антигены составляют ce -комплекс. Однако это отнюдь не значит, что антиген f является комбинацией c и e , скорее он сопутствует этому комплексу.

Антитела анти- c и анти- e не реагируют с антигеном f (ce). Это сложно показать в серологических реакциях, так как антиген f присутствует на эритроцитах, содержащих антигены c и e . Противоположный вариант, когда c и e антигены присутствуют на эритроцитах, а f отсутствует, широко распространен – это большинство гетерозиготных по c и e людей. Эритроциты таких людей реагируют с анти- c и анти- e , но не реагируют с анти- f (ce)-сыворотками. Это может показаться игрой слов, если не вдумываться в логику комбинаций. В действительности же все проще: антитела анти- f (ce), анти- c и анти- e реагируют как антитела разной специфичности.

Антитела анти-f (се) были обнаружены после множественных переливаний крови у лиц R^1R^2 (CDe/cDE) [434, 596], которые не могли продуцировать аллоиммунные антитела анти-с и анти-е, что еще раз указывает на существенные различия в специфичности антител анти-f, анти-с и анти-е, а также подчеркивает различия антигенов f (се), с и е.

Антитела анти-f иногда встречаются в сыворотках анти-с и анти-е [383, 434, 596], и их можно очистить, адсорбируя сыворотки эритроцитами CDe и cDE .

Описаны некоторые парадоксы, касающиеся f-антигена, которые ранее не находили объяснения. В частности, эритроциты $cD-$, имеющие ослабленную форму антигена с и не содержащие антигена е, тем не менее, вопреки ожиданиям, несли f-антиген (Delmas-Marsalet и соавт. [258], Yamaguchi и соавт. [724]). То же самое отметили Metaxas и соавт. [475], Heiken и соавт. [343] в отношении редкого фенотипа $(c)d(e)f+$, характеризующегося слабовыраженными антигенами с, е и сильным f. Описаны фенотипы $Dc(e)f+$, $Dc(e)f-$ и Cde^Sf+ . В настоящее время стало понятно, что отсутствие фенотипической выраженности признака не всегда отражает поломку соответствующего гена. В большинстве случаев необычные фенотипы наблюдали при функционально сохранном генном комплексе, который воспроизводил нормальные антигены у потомства. Например, лица Rh_{null} передавали по наследству нормальные гены Rh, а лица с фенотипом O_h (Бомбей) – нормальные гены $O_{\alpha\beta}$. Известны и другие примеры нулевых фенотипов без повреждения соответствующих генов.

В свете этих данных приведенные выше находки сильного f в отсутствие с и е не выглядят парадоксально и вряд ли могут рассматриваться как аргумент против существования *цис*-антигенов.

Наличие антигена f в эритроцитах Cde^S позволило предположить, а затем доказать с помощью адсорбции – элюции, что гаплотип Cde^S продуцирует некоторое количество антигена с и е.

В первые годы после обнаружения антигена f полагали, что этот антиген и его возможный антигенетичный партнер F составляют четвертую пару антигенов Rh после Dd, Cc и Ee (Race, Sanger [544], Доссе [50]).

Теперь, когда известно, что полипептид D кодирует ген *RHD*, а полипептиды CcEe кодируют аллели локуса *RHCE* [496], природа *цис*-антигенов прояснилась.

Аллели *RHce*, *RHcE*, *RHcE* и *RHCE* локуса *RHCE* кодируют продукцию с, е, и f (се); C, е и $rh_1(Ce)$; с, E и cE (Rh27); C, E и CE (Rh22) соответственно.

Определение «*цис*-антигены» в свете современных представлений о генетике системы Rh стало не совсем корректным, поскольку в настоящее время считается, что f (се) и другие сопутствующие антигены производятся одним геном.

В табл. 4.7 представлены реакции продукта этих аллелей в 8 основных гаплотипах.

Таким образом, генотип CDe/cDE производит не 5 (C, с, D, E и е), а 7 (C, с, D, E, е, Ce и cE) антигенов, а генотип cde/cde – не 2 (с и е), а 3 (с, е и се) антигена и т. д.

Точно так же, как рассматриваемые 4 антигена (се, Ce, cE и CE) не являются

простой смесью 2 антигенов, антитела, которые определяют их, не являются простой смесью 2 антител разной специфичности.

Приведем типичный пример, характеризующий антитела к *цис*-антигенам. Человек R_1R_1 (CDe/CDe), аллоиммунизированный переливанием крови R^2r (cDE/cde), получил по крайней мере 4 чужеродных антигена: с, Е, сЕ и се.

Если у этого человека образовались антитела анти-с и анти-се, сыворотка будет вести себя в серологических реакциях как моноспецифическая анти-с. Со всеми с-содержащими фенотипами (сс, Сс и C^Wc) она будет давать положительные реакции. Со всеми фенотипами, не содержащими с-антигена: СС, CC^W и CC^X – сыворотка реагировать не будет.

Если анти-с-антитела удалить адсорбцией эритроцитами сDE или сdE, то оставшиеся антитела будут агглютинировать эритроциты лиц, имеющих гаплотип *cDe* или *cde*. Для сравнения может быть использован элюат из сыворотки, содержащий чистые моноспецифические антитела анти-с. После адсорбции такой сыворотки эритроцитами сDE или сdE она полностью утратит активность в отношении эритроцитов сDe и cde, что указывает на отсутствие в ней антител f (се). Аналогично ведут себя в адсорбции – элюции сыворотки, содержащей антитела к другим *цис*-антигенам: анти- rh_1 (Ce), анти-сЕ (Rh27) и анти-СЕ (Rh22).

Клиническое значение антител против *цис*-антигенов такое же, как и других Rh-антител, с той лишь разницей, что они чаще маскируются антителами другой Rh-специфичности, выступающими на первый план. Кроме того, как уже упоминалось, антитела к антигенам f, rh_1 , сЕ и СЕ труднее идентифицировать и они чаще фигурируют как анти-с и анти-Е.

Антитела анти-f и анти- rh_1 (Ce) могут вызывать ГБН [340, 421, 434], а также, по-видимому, отсроченные трансфузионные реакции [514].

Антиген Е (rh'') и его варианты

Антиген Е (rh''), открытый в 1943 г. Wiener, Sonn [712] и Race и соавт. [553], более гомогенен, чем D, e и другие антигены Rh, поэтому вариантов этого антигена не так много.

Е^u (слабый Е)

Антиген Е^u описан в 1950–1952 гг. Serpellini и соавт. [201, 203], Mourant и соавт. [497] и другими как слабовыраженный фактор Е, отличающийся от нормально выраженного Е лишь количеством антигенного вещества. Специфических сывороток анти-Е^u, дифференцирующих антигены Е^u и Е, не получено.

Эритроциты Е^u проявляют слабую агглютинабельность с сыворотками анти-Е, отчего получили свое название по аналогии со слабовыраженным фактором D^u. Антиген Е^u реагирует не со всеми сыворотками, содержащими полные антитела, и лучше выявляется, как и фактор D^u, с помощью неполных антител в непрямой антиглобулиновой пробе.

Идентификацию фенотипа E^u могут затруднить гаплотипы cDE^w и $(c)D(E)$, при которых выраженность антигена E существенно снижена. Антиген E^u трудно выявить у лиц E^u/E . Он обнаруживает себя лишь в комбинации E^u/e . При обследовании семей прослежена наследственная передача этого фактора с гаплотипом cDE^u [203] и cdE^u [515].

Фенотип E^u обнаружен у итальянцев [203], швейцарцев [495], американских негров [644], ирландцев [515], израильтян [544] и встречается, по-видимому, во всех популяциях независимо от национальных и расовых признаков, с частотой примерно 0,1 %. Отмечен он и среди русского населения, хотя специальных публикаций об этом в отечественной литературе не было.

Предполагается, что уменьшение количества антигена E на эритроцитах E^u является результатом супрессии гена E , вследствие чего синтез вещества приостанавливается, подобно тому, как это происходит при формировании слабовыраженных антигенов D^u , C^u и c^u .

Исследование фактора E^u на молекулярном уровне не проводили, однако можно полагать, что он скорее всего относится к продуктам гибридных генов D и CE или обусловлен молекулярными заменами в соответствующих локусах, как это было установлено Wagner и соавт. [692] и Schenkel-Brunner [597] для слабых фенотипов D (см. D^u).

E^T (Rh24)

Хотя антиген E^T , получивший номер Rh24, был исключен из номенклатуры антигенов системы Rh, упоминание о нем может оказаться поучительным.

Vos и Kirk [688] в 1962 г. обнаружили в сыворотке крови австралийского аборигена, имевшего фенотип $CcDEe$, антитела анти- E , реагирующие со всеми 130 исследованными образцами эритроцитов европейцев E^+ . Необычные, как теперь можно думать, парциальные анти- E -антитела, получившие наименование E^T , не реагировали с эритроцитами аборигена-носителя этих антител, а также с эритроцитами E^+ примерно 50 % его соплеменников. Антитела не были аллоиммунными и имели спонтанный характер.

Полученные данные позволили заключить, что все европейцы имеют фенотип E^+E^T+ , а австралийские аборигены – фенотипы E^+E^T+ и E^+E^T- . Из этого следовало, что антигены E^T и E – качественно различающиеся антигены.

Гаплотип, продуцирующий вещество E^+E^T+ у австралийцев, был обозначен cDE^T и, по-видимому, является аналогом гаплотипа cDE у европейцев.

Причина исключения E^T из номенклатуры ISBT состояла в том, что оригинальные антитела анти- E^T были утрачены, и далее не представлялось возможным выявлять фенотип E^+E^T , с тем чтобы сравнить его с другими обнаруженными фенотипами, включающими парциальный антиген E.

E^w (Rh11)

Редкий антиген E^w с частотой менее 0,1 % обнаружили Greenwalt, Sanger [321] в 1955 г. Антитела анти-E^w были найдены у женщины *CDe/cde*, муж которой был *C^wDe/cDE^w*, а ребенок, родившийся с ГБН, имел генотип *CDe/cDE^w*.

Эритроциты *cDE^w* реагировали с антителами анти-E^w и некоторыми стандартными сыворотками анти-E, очевидно за счет присутствующего в них компонента анти-E^w.

Анти-E^w-антитела были найдены также Winter и соавт. [719], Grobel и Cardy [323] и др.

Поскольку анти-E^w-антитела продуцировались лицами E⁺, имелись все основания полагать, что E^w и E – качественно различные антигены. Вполне допустимо, что эпитопы E^w отсутствуют в некоторых парциальных вариантах E-антигена, вследствие чего люди с таким парциальным E способны продуцировать анти-E^w-антитела.

Молекулярно-генетический анализ двух образцов крови E^w, проведенный Strobel и соавт. [636], показал, что в обоих случаях имелась точечная мутация T → A в нуклеотиде 500, приводящая к замещению метионина в позиции 167 на лизин. Точка мутации соответствовала экзону 4 гена *RHCE*.

Имеются сведения, что гаплотип *cDE^w* продуцирует меньше вещества E, чем гаплотип *cDE*, а люди, эритроциты которых содержат антиген Go^a, имеют ослабленный антиген E, как при фенотипе (c)D(E) [323, 389].

Вполне вероятно, что специфичность антигена E^w со временем будет пересмотрена, и он займет место среди парциальных вариантов антигена E, который, судя по результатам серологических реакций, состоит из нескольких эпитопов.

Антиген e (hr^{''}) и его варианты

Антиген e (hr^{''}) открыт в 1945 г. Mourant [494]. У европеоидов он встречается с частотой около 98 % и по своей иммуногенности занимает следующее после антигенов D, c, E и C^w место.

Антитела анти-e встречаются относительно редко, так как люди *E/E*, способные их продуцировать, составляют всего лишь около 2 % населения Европейских стран. Тем не менее за время, прошедшее с момента открытия антигена e (hr^{''}), опубликованы десятки случаев обнаружения анти-e-антител аллоиммунной и аутоиммунной природы. Только за 2004 год в отечественной литературе приведено 2 случая анти-e-антител, обусловленных беременностями и гемотрансфузиями (А.Е. Скудицкий [100]).

У негроидов Центральной и Южной Африки этот антиген полиморфен и чаще, чем у европеоидов и монголоидов, присутствует в виде разновидности hr^S, hr^B, STEM, V (ce^S), VS (e^S) и других вариантов, идентифицируемых с помощью серологических методов. Антитела к указанным разновидностям антигена e (hr^{''}) очень близки и могут присутствовать в виде сепарируемых или несепарируемых фракций.

Большинство необычных антител анти-е найдено у негритянок e⁺, имеющих парциальные антигены e (hr^{''}). Из 10 образцов таких сывороток, исследованных Tippett, 7 показали разную специфичность в отношении эритроцитов, содержащих антиген e (hr^{''}).

Некоторые из упомянутых женщин e⁺ вырабатывали антитела анти-е, похожие на анти-f (ce) или анти-rh₁ (Ce), которые тем не менее не реагировали с собственными эритроцитами, что указывало на их специфическую направленность и аллоиммунное происхождение.

Issitt и Anstee [374] попытались классифицировать эритроциты и сыворотки, полученные от 16 людей e⁺, у которых имелись анти-е-антитела. Различия укладывались в 12 категорий или парциальных вариантов, что свидетельствовало о разнообразии эпитопов антигена e и неодинаковом распределении их у отдельных индивидов.

Гомогенность антигена e (hr^{''}) в различных образцах эритроцитов, наблюдаемая при использовании сыворотки анти-е одной серии, так же как и гомогенность антител анти-е, с которыми приходится иметь дело в практической работе, на самом деле является кажущейся. Оба этих субстрата – и антиген e (hr^{''}), и антитела к нему – весьма полиморфны. Полиморфизм становится очевидным, если сравнить несколько сывороток анти-е, комбинируя их с различными образцами эритроцитов. Полиморфизм проявляет себя неодинаковой выраженностью реакции разных образцов сывороток и эритроцитов, несовпадением в ряде случаев результатов реакций: с одними сыворотками результат будет положительный, с другими – слабоположительный или даже отрицательный по одним и тем же образцам эритроцитов.

В связи с дефицитом сывороток анти-е оператор, как правило, имеет дело с одной серией этого реактива. При типировании эритроцитов донора и реципиента оператор использует сыворотку анти-е, не подозревая о том, что она может содержать парциальные анти-е-антитела или комбинацию антител анти-e+e^S, анти-e+c, анти-e+ce. В подавляющем большинстве случаев комбинированные сыворотки ведут себя как моноспецифические анти-е и, как правило, таковыми считаются. Сыворотки, содержащие парциальные анти-е-антитела, реагируют почти со всеми эритроцитами e⁺, за исключением собственных эритроцитов, которые также могут быть e⁺. Последнее обстоятельство нередко ускользает от внимания исследователя, в результате чего делается вывод, что сыворотка является моноспецифической анти-е и ее парциальный характер не учитывается.

Такие сыворотки, нередко собственного производства, стандартизируют по относительно небольшой панели эритроцитов, включающей единичные образцы эритроцитов E/E, не говоря уже о стандартных эритроцитах hr^{S-} и hr^{B-} (f⁺ и f⁻), которыми располагают центральные референс-лаборатории двух-трех стран. В результате некоторые лица e⁺ могут быть отнесены к E+e⁻. Однако в этом нет большой ошибки: такие случаи крайне редки, особенно в европеоидных популяциях, и в трансфузиологии практически не имеют значения.

hr^S (Rh19)

В 1960 г. Shapiro [606] опубликовал результаты исследования антител, обнаруженных им у женщины банту, миссис Shabalala. Сыворотка этой женщины обратила на себя внимание необычным реагированием. Она агглютинировала эритроциты, содержащие антигены E и e, однако с эритроцитами E-e+ реакция была выражена значительно сильнее, чем с эритроцитами E+e-.

После адсорбции эритроцитами лиц E/E сыворотка утратила способность реагировать с эритроцитами E+, но, что было удивительным, перестала также агглютинировать некоторые образцы эритроцитов лиц e/e.

Поскольку оставшиеся после адсорбции антитела реагировали с эритроцитами, содержащими антиген e (hr["]), и таким образом имели явное к нему отношение, антителам и выявляемому ими антигену было присвоено наименование hr^S. Пятью годами ранее индексом «^S» был обозначен антиген ce^S, обнаруженный у негров и напоминающий антиген f (ce) европеоидов [259]. Индекс «^S» использован также для обозначения разновидности hr["] (e)-ассоциированного антигена в фенотипе Ce^S, кодируемом гаплотипом Cde^S.

Shapiro [606] установил, что большинство негров Южной Африки, а также почти все европеоиды являются e+hr^{S+}. Только 21 человек из 1390 банту и 39 из 17 799 европейцев не имели антигена hr^S, то есть являлись hr^{S-}. Фактор hr^S не всегда присутствует в эритроцитах вместе с антигеном e. Встречаются образцы эритроцитов e+hr^{S-}.

Среди негроидов фенотип e+hr^{S-} встречается чаще (до 6 %), чем у представителей других рас. В связи с этим антитела анти-hr^S и другие анти-e-подобные антитела впервые выявлены у негров.

Noizat-Pirenne и соавт. [509] связывают относительно высокую частоту индивидов hr^{S-} среди негров с наличием двух нетипичных для европейцев аллелей – ceMO и cEMI, которые меняют расположение аминокислот в трансмембранном домене полипептида Rh.

Сыворотки анти-e могут одновременно содержать анти-hr^S-антитела. Этим объясняются различия в реагировании сывороток анти-e с разными образцами эритроцитов: с эритроцитами E+e+hr^{S-} реакция слабая, а с эритроцитами E-e+hr^{S+} – сильная.

Анти-hr^S-антитела в чистом виде встречаются исключительно редко. Чаще они бывают в комбинации с другими антиэритроцитарными антителами, в частности с анти-e. В литературе приведено несколько случаев обнаружения анти-hr^S-антител (Grobbelaar, Moores [322]).

Noizat-Pirenne и соавт. [508] описали 2 тяжелых посттрансфузионных осложнения, которые были обусловлены анти-hr^S-антителами, комбинированными с анти-Hr^S (Rh18). Известен случай анти-hr^S у роженицы, ребенок которой родился без признаков ГБН, хотя имел эритроциты hr^{S+}. Как полагает Moores [484], иммунный ответ лиц hr^{S-} чрезвычайно variabelен и может сопровождаться выработкой антител слабой avidности. Антитела анти-hr^S высокой

авидности, особенно в сочетании с анти-Hr^S-антителами, вызывали ГБН, требующую лечения заменными переливаниями крови.

Другие антитела, содержащиеся в сыворотке крови миссис Shabalala, которые адсорбировались эритроцитами *E/E*, также представляли большой интерес. По своей специфичности они напоминали антитела анти-Hr, найденные у людей с делецией генов *Cc* и *Ee*. Такие лица, имеющие фенотип $-D-$ и $Dc-$, так же как лица с фенотипом Rh_{null} , часто лишены антигенов Hr_0 и Hr , в связи с чем могут вырабатывать антитела к этим антигенам.

Эритроциты и сыворотка крови миссис Shabalala отличались от эритроцитов и сыворотки лиц с делецией *RH*-генов. Эритроциты миссис Shabalala были $Hr_0 + Hr-$, а сыворотка содержала антитела, подобные, но не идентичные анти- Hr_0 . Эти антитела получили обозначение анти-Hr. Эритроциты аллоиммунизированных гомозигот по делеции *RH*, включая Rh_{null} , не имеют антигенов Hr_0 и Hr , а в сыворотке их крови нередко содержатся антитела как анти- Hr_0 , так и анти-Hr.

Ввиду большого сходства с анти-Hr-антителами, фракция адсорбированных антител, содержащаяся в сыворотке миссис Shabalala (не анти-hr^S-специфичности), обозначена как анти-Hr^S, а антигенный комплекс, выявляемый этими антителами, стал называться Hr^S и получил номер Rh18.

hr^B (Rh 31)

В 1972 г. Shapiro, Le Roux, Brink [607] описали необычные антитела анти-hr^B, которые, как и анти-hr^S, были обнаружены у женщины банту, по имени Anne Bastiaan, из Цветного Мыса Южной Африки. Тщательно проведенное исследование семьи позволило установить генотип миссис Bastiaan, который Race и Sanger [544] охарактеризовали как *Cde^S/cD^{III}e*.

Цельная сыворотка миссис Bastiaan реагировала со всеми образцами эритроцитов *E* и *e*. Реакции с эритроцитами *E/E* были слабее, чем реакции с образцами *e/e*, как и в случае с сывороткой миссис Shabalala.

После адсорбции эритроцитами *cDE/cDE* до состояния, при котором эритроциты $E+e-$ переставали агглютинироваться, в сыворотке миссис Bastiaan оставались антитела, реагирующие с большинством образцов $e+$. Однако они не были идентичны антителам анти-hr^S миссис Shabalala и были обозначены анти-hr^B.

Shapiro и соавт. [607] нашли среди банту лиц как с фенотипом $e+hr^{B+}$, так и с $e+hr^{S-}$.

Позднее Issitt, Pavone и Shapiro [375] высказали предположение, что фракция антител в сыворотке миссис Bastiaan, не являющаяся анти-hr^B, может рассматриваться как анти-Hr^B (см. *Hr^B*).

Последующие исследования позволили сделать вывод, что антигены hr^S, hr^B и другие антигены, ассоциированные с антигеном e (hr''), по характерным серологическим проявлениям больше напоминают не самостоятельные антигены, а парциальные варианты антигена e (hr''), присущие негроидам и редко встречающиеся у европеоидов и, по-видимому, у монголоидов.

Rosenfield и соавт. [570] присвоили антигену hr^B номер Rh31, а антигенному комплексу, который выявлялся неадсорбированной сывороткой миссис Bastiaan, содержащей антитела анти- hr^B +анти- Hr^B , – номер Rh34.

Идентификация анти- hr^S - и анти- hr^B -антител

Серологическая дифференциация антител анти- hr^S и анти- hr^B представляет собой трудную задачу главным образом в связи с отсутствием соответствующих стандартов. Поиск подходящих эритроцитов часто растягивается на неопределенный срок. Оригинальные сыворотки доноров Shabalala и Bastiaan за давностью времени недоступны. Сравнить с ними новые образцы, не всегда являющиеся полными их аналогами, не представляется возможным.

Shapiro и соавт. [606, 607], впервые описавшие антитела анти- hr^S и анти- hr^B , а также Rosenfield и соавт. [571], Allen и соавт. [130], Issitt [373] сообщили о ряде особенностей этих антител, позволяющих отличить их друг от друга и от антител с похожей специфичностью (анти-f и анти- rh_1).

Антиген hr^S выражен на эритроцитах f+ в большей степени, чем на эритроцитах f-. Другими словами, антитела анти- hr^S сильно реагируют с эритроцитами людей *cde/cde*, *cDe/cde* и *cDe/cDe*, содержащими антиген f, но дают слабые реакции с эритроцитами людей *CDe/CDe*, которые, как известно, не содержат f-антигена. Может создаться впечатление, что антитела анти- hr^S взаимодействуют с антигеном f. Однако это не так, поскольку анти- hr^S -антитела адсорбируются до полного истощения эритроцитами f-. Это свидетельствует о том, что антиген f к этой реакции отношения не имеет.

Антитела анти- hr^B сильнее реагируют с эритроцитами лиц *Cde/cde* и *CDe/CDe*, поскольку последние содержат антиген rh_1 (Ce). С эритроцитами лиц *cde/cde*, *cDe/cde* и *cDe/cDe*, лишенных антигена rh_1 , антитела анти- hr^B реагируют слабо, в противоположность антителам анти- hr^S , которые с этими эритроцитами дают сильные реакции.

Поскольку антитела анти- hr^B хорошо реагируют с эритроцитами *Cde* и *CDe*, содержащими комплекс Ce, и не реагируют с эритроцитами *cDe*, являющимися *Ce-*, при предварительном скрининге их специфичность может быть расценена как анти-C или анти- rh_1 (Ce). Однако это лишь видимость анти-C- или анти-Ce-специфичности, поскольку антитела полностью адсорбируются эритроцитами *cde/cde*, что указывает на их не анти-C- и не анти- rh_1 -направленность. Кроме того, лица, у которых они присутствуют, имеют эритроциты *C+rh_1+* и не могут продуцировать антитела к этим антигенам.

Если люди, у которых найдены антитела с двумя описанными выше серологическими характеристиками, имеют антиген e (hr''), реагирующий не со всеми стандартными сыворотками анти-e, то можно предположить, что обнаруженные антитела могут относиться к анти- hr^S или к анти- hr^B .

Окончательная идентификация этих антител требует использования хорошо охарактеризованных стандартов, поскольку анти- hr^S , анти- hr^B и другие

напоминающие их анти-е-подобные антитела – анти- Hr_0 , анти- Hr и различные их комбинации – затрудняют установление специфичности. Процедура идентификации антител в таких случаях представляет собой серию последовательных адсорбций, элюций и сравнения специфичности отдельных фракций.

Парциальные е (hr'')-антигены

Issitt и Anstee [374] на протяжении 15 лет обследовали более 50 человек, сыворотки которых содержали антитела с анти-е-подобной специфичностью. Итог этой большой кропотливой работы сводился к следующему.

Примерно 90 % людей, у которых образовались указанные антитела, относились к негроидам. Это подтверждало известное положение о том, что у негров парциальные антигены е (hr'') встречаются чаще, чем у белых, составивших в этой группе соответственно около 10 %.

Большинство лиц с анти-е-подобными антителами (как авторы далее заключили, парциальными анти-е-антителами) имели фенотип cDe , $cD(e)$ или $cD^{weak}e$. Кроме того, были представлены также фенотипы cde и $cd(e)$.

У всех обследованных в анамнезе зафиксировали трансфузии эритроцитов, многие женщины имели беременности. Переливания эритроцитов были обусловлены тем, что многие из обследованной группы (в основном негры) были больны серповидно-клеточной анемией, эндемичной для районов их проживания.

Характерно, что сыворотки многих обследованных реагировали с некоторыми образцами эритроцитов hr^S- и hr^B- , а эритроциты этих людей часто не реагировали с сыворотками анти- hr^S и анти- hr^B .

У некоторых из обследованных одновременно с парциальными анти-е-антителами обнаруживали аллоиммунные анти-D-антитела несмотря на то что обследованные были D+. Очевидно эти люди имели не только парциальные е-, но и парциальные D-антигены.

Авторы пришли к выводу, что неспособность эритроцитов обследованных реагировать с антителами анти- hr^S и анти- hr^B , с одной стороны, и неспособность антител, имеющихся у этих лиц, реагировать с тестовыми эритроцитами hr^S- и hr^B- , с другой стороны, указывают на существование парциального антигена е (hr'') на эритроцитах, а также на то, что у обследованных образовались антитела анти-е (hr'').

Далее авторы нашли, что все обследованные могут быть распределены на 2 категории. К первой категории были отнесены люди, эритроциты которых содержали парциальные е-антигены, а парциальные анти-е-антитела, имевшиеся в их сыворотке, не меняли специфичности при последующих переливаниях им эритроцитов E/E . Ко второй категории были отнесены люди, эритроциты которых содержали парциальный антиген е и парциальный антиген Hr_0 . При переливании эритроцитов у этих людей образовывались не только парциальные анти-е-антитела, но и антитела широкой специфичности, реагирующие

с эритроцитами, имеющими любые варианты антигенов Rh, включая антигены Rh-делеций и эритроциты Rh_{null}.

При исследовании эритроцитов этих пациентов сыворотками анти-Hr₀, полученными от гомозигот с делецией RH, было обнаружено, что подобно антигену e (hr⁰) антиген Hr₀ также состоит из серии эпитопов.

Примерно 2/3 обследованных имели парциальный антиген e (hr⁰) и парциальный антиген Hr₀. После трансфузий крови E/E существующие у пациентов антитела, которые до трансфузии имели анти-e-специфичность, начинали реагировать с эритроцитами Hr₀⁺, то есть приобретали более широкую специфическую направленность.

Антитела, не реагирующие с эритроцитами E/E до переливания, после трансфузий донорской крови E/E начинали реагировать с эритроцитами E+. Для таких реципиентов совместимыми являлись только эритроциты лиц с Rh-делециями и лиц Rh_{null}, которые не содержат антигена Hr₀.

Rosenfield и Allen [589, 571] опубликовали данные о том, что некоторые из этих антител дают более сильную реакцию с эритроцитами E+e⁻, в то время как другие более тропны к E-e⁺. Встречаются антитела, которые в равной степени активны с эритроцитами E+ и e⁺.

Очевидно, антитела к эпитопам Hr₀ могут походить на анти-E и анти-e так же, как анти-hr^S-антитела походят на анти-f, а анти-hr^B-антитела – на анти-C и анти-hr₁.

Таким образом, подобно антигенам D, e, hr^S и hr^B антиген Hr₀ гетерогенен и может состоять из нескольких эпитопов.

STEM (Rh49)

Антитела анти-STEM найдены в 1993 г. Marais и соавт. [460] у женщины, родившей ребенка с ГБН.

Считается, что антиген STEM может служить маркером определенных форм парциального антигена e (hr⁰), т. е. присутствует на эритроцитах, которые не содержат некоторых эпитопов e (hr⁰). Антиген STEM обнаруживают на эритроцитах hr^S⁺, hr^B⁺, hr^S⁻ и hr^B⁻ с разной частотой, что указывает на неравновесное сцепление антигена STEM с перечисленными антигенами. Среди носителей антигена STEM было 55 hr^S⁺, 28 hr^S⁻, 78 hr^B⁺, 5 hr^B⁻. Таким образом, антиген STEM чаще присутствует в эритроцитах вместе с антигенами hr^S и hr^B, чем без них.

e^x

Антиген e^x обнаружен Gilbey в 1950 г. [304]. Этот антиген является промежуточным между антигенами E и e, подобно антигену c^v, который имеет свойства C- и c-антигенов и также считается промежуточным.

Эритроциты e^x агглютинируются сыворотками анти-e, а также реагируют с некоторыми сыворотками анти-E. Не исключено, что e^x представляет собой комбинацию парциальных антигенов e (hr⁰) и E (rh⁰) и является продуктом гибридного гена Ee. Другие публикации об антигене e^x отсутствуют.

Layrissе и соавт. [416] обнаружили примерно у 20 % колумбийских индейцев айка (Ica) племени хибча (chibcha) необычный фенотип Rh со слабым антигеном e (hr^{''}), который они обозначили cDeⁱ. Эритроциты гомозигот cDeⁱ/cDeⁱ напоминали в серологических реакциях эритроциты лиц cD-/cD-, которые не содержат антигена e (hr^{''}), однако не были им тождественны. Эритроциты cDeⁱ слабо реагировали с отдельными сыворотками анти-e (hr^{''}), а эритроциты cD- оставались инертными по отношению ко всем анти-e (hr^{''})-сывороткам. Антиген D в эритроцитах cDeⁱ индейцев был выражен слабее, чем в эритроцитах cDe негров, однако сильнее, чем в эритроцитах cD-.

Трансфузии пациентам с анти-e-подобными антителами

Анти-e-подобные антитела относят к клинически среднезначимым. Введение лицам, содержащим эти антитела, небольших количеств (аликвот) несовместимых эритроцитов приводило к их выведению из кровяного русла. При этом клиренс несовместимых эритроцитов иногда был слабо выражен, что свидетельствовало о вялотекущем их отторжении.

Подбор совместимой крови больным, у которых имеются парциальные анти-e-антитела, не представляет большой сложности, если его проводят из регистра типированных доноров. Эритроциты E/E и некоторые e/e (примерно 10 %) являются совместимыми и нормально выживают *in vivo*.

Если у реципиента имеются комбинированные антитела – парциальные анти-e + парциальные анти-Hr₀ – совместимую кровь подобрать сложно. Подходящими могут оказаться эритроциты с некоторыми делециями Rh.

В случае, если реципиент содержит антитела анти-Hr₀ + анти-Hr, найти совместимую кровь будет крайне сложно. Совместимыми в этом случае могут оказаться лишь уникальные образцы эритроцитов. Теоретически такие ситуации возможны, но они представляют большую редкость и в литературе не описаны. За 45 лет истории ГНЦ (до 2010 г.) наблюдали 1 случай редкой анти-e-подобной сенсibilизации реципиента, которому, однако, удалось совместными усилиями нескольких СПК подобрать совместимую кровь, отобранную в результате исследования образцов крови доноров E/E.

По данным других авторов [374], совместимую кровь для реципиентов, имеющих анти-e-подобные антитела, удавалось подобрать с частотой 1–2 донора на 100 обследованных. При наличии анти-Hr₀-антител вероятность подбора была ниже, но можно было иногда найти совместимые дозы крови. При этом авторы подчеркивают, что большинство людей, у которых образовались эти антитела, были неграми, и найти совместимую кровь среди доноров негров было намного проще.

Имеется несколько сообщений о том, что переливание эритроцитов cDE-фенотипа пациентам, имевшим анти-e- и анти-e-подобные антитела, проходило без немедленной или отсроченной трансфузионной реакции и не приводило

к повышению у реципиентов авидности и титра анти-е-антител в посттрансфузионном периоде.

Анти-е-подобные аутоантитела

Описаны анти-е-антитела, которые при первом исследовании принимают за аллоиммунные, хотя они имеют аутоиммунное происхождение (Rosenfield и соавт. [571]). В редких случаях анти- hr^B и/или Hr_0 -подобные антитела обнаруживали у пациентов в период, когда экспрессия антигенов hr^B и Hr_0 на их эритроцитах была подавлена. Антитела рассматривали как аллоиммунные. Через некоторое, иногда довольно продолжительное время нормальная продукция указанных антигенов восстанавливалась и антитела исчезали, что служило основанием предполагать их аутоиммунную природу.

Значение анти-е-подобных аутоантител в трансфузиологии не выяснено. Однако, когда они присутствуют у больного, ему при необходимости переливают эритроциты, которые не агглютинируются указанными антителами.

Моноклональные анти-е-антитела

Эритроциты людей $E+e-$ реагируют с некоторыми моноклональными анти-е- и анти-е-подобными антителами, в то время как поликлональные анти-е-антитела дают с этими эритроцитами отрицательные реакции. Пока нет ясности: выявляют ли моноклональные анти-е-антитела какие-то дополнительные эпитопы е, не выявляемые человеческими поликлональными сыворотками, или же различия в реактивности моно- и поликлональных антител обусловлены неодинаковой авидностью?

Как известно, полипептид, несущий антиген е (hr''), имеет в позиции 226 аланин [496]. С такой структурой реагируют как поли-, так и моноклональные анти-е-антитела. Полипептид Rh , несущий антиген Е (rh''), имеет в позиции 226 пролин. С такой структурой антитела анти-е не реагируют. Для того чтобы оценить своеобразие этих взаимодействий, целесообразно упомянуть, что большинство полипептидов D также имеет аланин в позиции 226, однако эта структура, вопреки ожиданиям, не реагирует с поликлональными и большинством моноклональных анти-е-антител и их не адсорбирует.

Высказано предположение, что поликлональные анти-е-антитела и некоторые моноклональные распознают аланин 226, кодируемый геном *RHCe* и геном *RHce*, но не геном *RHD*. В то же время другие моноклональные анти-е-антитела, реагирующие с эритроцитами $D+E+e-$, могут распознавать аланин 226, кодируемый генами *RHCe* и *RHce*, а также геном *RHD*.

Однако это предположение не нашло подтверждения в экспериментах, показавших, что моноклональные анти-е-антитела не реагируют с полипептидами $-D-$, которые имеют аланин 226, но лишены е-антигена [182, 196, 292, 496].

Другие варианты e (hr^v)

V (ce^s) [Rh10]

В 1955 г. De Natale и соавт. [259] обнаружили у реципиента *cde/cde*, имевшего множественные гемотрансфузии, антитела, которые были названы авторами анти-V. Вскоре Giblett, Chase, Motulsky [301] описали еще двоих людей, в сыворотке которых содержались анти-V-антитела, обусловленные, как и в первом случае, переливаниями крови.

Антитела анти-V проявляли гетерогенность при исследовании крови людей, имевших парциальный e-антиген и одновременно содержащих анти-e-подобные антитела.

Антиген V был определенно связан с системой Rh, поскольку всегда встречался у лиц с гаплотипом *cde* или *cDe*, то есть имевших гены *ce* в положении *cis*. Race и Sanger [544] предположили, что ген V является аллелем *f* (*ce*). После открытия антител анти-V^s (анти-e^s), реагирующих с образцами эритроцитов V+ и Cde^s+, аллельная связь генов V и *f* (*ce*) стала очевидной, и антиген V, исходя из результатов серологических реакций, получил наименование ce^s.

Поскольку антиген V (ce^s) формируется, когда антиген e (hr^v) кодируется аллелем e^s, считалось, что антиген V (ce^s) соотносится с антигеном e^s, как антиген f (ce) с антигеном e (hr^v). В настоящее время многие результаты проверочных серологических исследований совпадают с этим толкованием, однако отдельные данные ставят его под сомнение.

Антиген V встречается преимущественно у негров (табл. 4.20). Среди американских негров и негров Африки, в том числе банту, этот антиген наблюдали с частотой до 40 %. Причем африканские негры, у которых генный комплекс *ce* и e^s регистрируют чаще, чем у американских негров, имеют более высокую частоту антигена V. Антиген V чаще присутствует у людей с фенотипом cDe, чем cde. У европеоидов и монголоидов этот антиген бывает редко (0,19–0,49 % и 0,37–1,15 % соответственно).

Sharigo [605], исследуя большое количество образцов крови народа банту в Южной Африке, сделал вывод, что у банту существуют 2 серологически различающихся антигена. Один из них (hr^v) по серологическим свойствам идентичен антигену V, описанному DeNatale и соавт. [259]. Другой антиген (hr^h – сокращение от Hernandez), получивший номер Rh28, как впоследствии выяснилось, является новым самостоятельным антигеном системы Rh.

Автор нашел, что hr^v и hr^h широко распространены у банту. Кроме того, он отметил, что каждый фактор или оба фактора могут продуцироваться различными гаплотипами, но чаще всего *cde*, *Cde* и *cDe*.

Распределение антигена V (ce^S) в различных популяциях

Популяция	Количество обследованных		Частота V+, %	Источник
	всего	V+		
Белые (Нью-Йорк)	444	2	0,45	DeNatale и соавт. [259]
Белые (Лондон)	407	2	0,49	
Негры (Нью-Йорк)	168	45	26,79	
Негры (Западная Африка)	150	60	40,00	
Негры банту (Южная Африка)	511	170	33,27	Shapiro [605]
Белые (Сиетл)	514	1	0,19	Giblett и соавт. [301]
Негры (Сиетл)	327	94	28,75	
Монголоиды	272	1	0,37	
Американские индейцы	174	2	1,15	

Экспрессия антигена V обусловлена заменой G → T в нуклеотиде 1006 гена *RHCE*, что приводит к замещению глицина на цистеин в позиции 336 [247].

VS (e^S) [Rh20]

В 1960 г. Sanger и соавт. [595] обнаружили анти-e-подобные антитела, обозначенные VS по имени женщины-носительницы антител – миссис V. S. Анти-VS-антитела реагировали со всеми эритроцитами V+ (cde^S) и большей частью эритроцитов Cde^S. В табл. 4.21 представлены данные о характере реагирования антител анти-VS и анти-V, позволяющие заключить, что указанные антитела выявляют разные антигены.

Таблица 4.21

Реакция антител анти-V (ce^S), анти-VS (e^S)*

Гаплотип	Реакция антител			
	анти-V (ce ^S)	анти-VS (e ^S)	анти-C + анти-Ce	
			с одними образцами эритроцитов	с другими образцами эритроцитов
Cde ^S	–	+	+	– или ±
cde ^S	+	+	–	–
Cde	–	–	+	+
cde	–	–	–	–

* По Race, Sanger [544].

DeNatale и соавт. [259], Sanger и соавт. [595]) установили, что эритроциты VS+ содержат необычную форму e-антигена, которая была названа e^S, поскольку анти-VS-антитела реагировали с антигеном e^S в фенотипах cde^S и Cde^S. Эритроциты VS+ (e^S+) реагировали с большинством, но не со всеми образцами анти-e-антител,

полученных от лиц E/E , а также не со всеми анти-е-подобными (парциальными) антителами, полученными от лиц $e+$. На основании этих данных сделано заключение, что антиген VS (e^S) кодируется локусом e^S , который является аллелем E и e . В то же время антиген V (ce^S) кодируется геном ce^S , являющимся аллелем ce .

Антигены VS (e^S) и V (ce^S), по-видимому, могут формироваться при участии гена $RHCE$, а именно его разновидности Ce^S , поскольку некоторые лица (негроиды) с гаплотипом Cde^S имеют эритроциты VS+V+, а другие, с гаплотипом Cde , имеют эритроциты VS-V-. Описаны редкие фенотипы VS-V+ и C-V-VS+ (Shapiro [605]).

Считается, что экспрессия антигена VS обусловлена заменой C \rightarrow G в нуклеотиде 733 гена $RHCE$, и это приводит к замещению Leu 245 \rightarrow Val в экзоне 5 [278, 356, 626]. У всех обследованных лиц VS+ наблюдали гибридный ген $RHD - CE - D$, имеющий в экзоне 5 Val 245 [247].

Daniels и соавт. [Transfusion, 1997, Suppl. 9S, 101S] показали, что у негров фенотип VS+V+ ассоциирован с Val 245 на се-полипептиде, а фенотип VS+V- ассоциирован с Val 245 и Cys 336. Его продукция обусловлена экзоном 3 гибридного гена $D-CE$.

В серологии антигенов V и VS, так же как и других е-подобных, в том числе парциальных антигенов е, много неясного. У негроидов (американских негров, негров банту) и европеоидов они выражены сильнее, чем у монголоидов (южноамериканских индейцев). Известны комбинированные и переходные формы антигенов V и VS, а также антител анти-V, анти-VS, анти-hr^V, анти-hr^H и анти-hr^{VH}, сепарируемых и несепарируемых, что свидетельствует о полиморфизме этих антигенов и антител и затрудняет их идентификацию серологическими методами. Имеется суждение, что антиген VS (e^S) соотносится с антигенами V (ce^S) и hr^H, как антиген G соотносится с антигенами D и C. То же самое можно отнести к соответствующим антителам.

Некоторые исследователи отметили, что аллоиммунные антитела анти-D и анти-DC, обладающие высокой активностью, в ряде случаев содержат компонент анти-V и реагируют с эритроцитами C-D-V+ [374]. При детальном исследовании этих случаев почти всегда обнаруживалось, что обладатели антител были иммунизированы (в результате беременности или трансфузии) эритроцитами V-.

Отмечена также некоторая связь антигенов VS и V с парциальными D-антигенами и слабым антигеном D^u.

hr^H (Rh28)

При исследовании сыворотки миссис V. S. адсорбцией – элюцией было показано, что сыворотка этой женщины содержала моноспецифические антитела анти-VS (Sanger и соавт. [595]). Сыворотки анти-VS, исследованные Shapiro [605], содержали комбинированные антитела анти-hr^V (или V, или ce^S) + анти-hr^H, которые можно было разделить дифференциальной адсорбцией. Другие сыворотки анти-VS, помимо сепарируемых антител анти-hr^V и анти-hr^H, имели несепарируемые антитела, которые были названы анти-hr^{VH}, поскольку определяли общую часть агглютиногена, присутствующего на эритроцитах hr^V+ и на эритроцитах hr^H+

Антитела анти-VS легче адсорбируются эритроцитами V-VS+, чем эритроцитами V+VS+, так как последние содержат меньше VS-антигена. Антитела анти-hr^H отличались от анти-VS. Они полностью адсорбировались эритроцитами hr^H+, но не адсорбировались эритроцитами hr^H- фенотипов V-VS+ или V+VS+.

Молекулярные исследования VS и e^S

Отождествление антигенов VS и e^S на основании только лишь серологического сходства некоторые исследователи считают недостаточно аргументированным.

Оригинальную интерпретацию связи VS и e^S предложили Steers и соавт. [626], которые установили, что ген *RHCE* лиц VS+ имеет мутацию, приводящую к замене в Rh-полипептиде лейцина на валин в позиции 245. Поскольку валин в позиции 245 располагается внутри мембраны, можно полагать, что он не принимает непосредственного участия в серологической реакции с анти-VS-антителами, но его присутствие, вероятно, влияет на структуру экзофациальной части полипептида Ee. Валин 245 расположен недалеко от позиции 226, в которой замена пролина на аланин определяет соответственно специфичность E или e. Steers и соавт. предположили, что специфичность антигена VS обусловлена валином 245, присутствие которого одновременно с аланином 226 способствует трансформации e в e^S. Таким образом, VS и e^S, по-видимому, вместе присутствуют на эритроцитах VS+, и далеко не факт, что они являются одним и тем же антигеном.

Faas и соавт. [278] подтвердили данные Steers и соавт. [626], показав, что присутствие антигена VS на эритроцитах связано с заменой лейцина 245 на валин. Авторы предположили, что эта замена может также влиять на экспрессию антигена C, то есть воздействовать на серин в позиции 103, в силу чего образуется фенотип Cde^S со слабым антигеном C, ассоциированным с VS+e^S+. Эти взгляды нашли подтверждение в экспериментах Reid и соавт. [Transfusion, 1995, v. 35 (suppl. 10s), 51s], показавших, что эритроциты Cde, не содержащие антигена hr^B (парциального e), часто являются e^S+. Так, из 48 выявленных образцов эритроцитов hr^B- 45 были VS+. Авторы предположили антитетичную взаимосвязь между антигенами VS и hr^B. Если VS и hr^B кодируются двумя аллелями, то должен существовать третий аллель, который их не образует. Действительно, Reid и соавт. обнаружили образцы эритроцитов VS+hr^B-, VS-hr^B+, а также редкие образцы VS-hr^B-.

Не исключено также, что антиген VS обнаруживают на эритроцитах, когда недостающие эпитопы hr^B имитируют антиген e^S, в то время как в действительности e^S отсутствует.

Возможно генетическая структура, обуславливающая синтез антигена VS, часто, но не всегда, ингибирует продукцию антигена hr^B.

Ce^S (Rh42)

В 1980 г. Moulds и соавт. [493] описали антитела, которые реагировали с эритроцитами Cde^S, но не реагировали с эритроцитами Cde, а также с эритроцитами VS (e^S)⁺ и V (ce^S)⁺, не содержащими антигена С.

Антитела получили название анти-Ce^S по аналогии с анти-Ce, поскольку реагировали с антигеном Ce^S, но не связывались с антигенами С и e^S, представленными в эритроцитах по отдельности.

Гаплотип Cde^S, кодирующий выработку антигена Ce^S, встречается у негров [546, 574, 575, 639], в частности у негров банту [730, 731]. У белых он редок, ≈ 1 %.

Тот факт, что эритроциты негров Cde/cde реагировали не со всеми сыворотками анти-C, сразу же привлек к себе внимание. В 1959-1960 гг. Sturgeon и соавт. [639, 642] установили, что эритроциты большинства негров Cde/cde реагируют с анти-C, но не реагируют, вопреки ожиданиям, с сывороткой анти-Ce.

Zoutendyk и Teodorsuk [730, 731] наблюдали такие же необычные Cde/cde-генотипы у представителей южно-африканской народности банту, тестируя их эритроциты сыворотками анти-C и анти-Ce.

Поскольку новый фенотип был выявлен среди лиц r' (Cde), соответствующий ему генный комплекс обозначили как r'^S (Cde^S).

Cde^S-гаплотип отличается от Cde-гаплотипа тем, что производит антиген e^S вместо антигена e, хотя частичная продукция антигена e этим гаплотипом сохранена. Напомним, что антиген e^S не реагирует с анти-e-антителами, а антиген e не дает реакции с анти-e^S-антителами. Таким образом, антиген e^S отличается от антигена e. Этим и объяснялось отсутствие агглютинации эритроцитов Cde^S сыворотками анти-Ce.

Далее выяснилось, что гаплотип Cde^S производит антигены f (ce) [546, 574, 575, 639] и C^G [373], но, как уже упоминалось, не производит антигена rh₁ (Ce). Об этом свидетельствуют эксперименты, показавшие, что эритроциты Cde^S/cde, имеющие *цис*-антигены с и e, а также эритроциты Cde^S/cDE, не имеющие *цис*-антигенов с и e, реагируют с сывороткой анти-f (ce), дают слабые реакции с сывороткой анти-e [575] и анти-G [373], но вместе с тем не реагируют с сывороткой анти-Ce.

Rosenfield и соавт. [574] отметили, что эритроциты лиц Cde^S/CDe реагируют с анти-c-сыворотками, что указывает на способность гаплотипа Cde^S экспрессировать определенное количество антигена hr' (c).

Лица Cde^S содержат необычную форму антигена С, реагирующую не со всеми сыворотками анти-C, и не содержат антигена rh₁ (Ce), вследствие чего могут продуцировать антитела анти-C и анти-rh₁ (Ce) [572, 639].

Некоторые авторы полагают, что анти-Ce^S-антитела в действительности имеют специфичность анти-C^Ge^S, так как эритроциты Cde^S, с которыми они реагируют, несут больше антигена C^G, чем антигена С. Это указывает на возможное происхождение антигена Ce^S от гена RHD, а не от RHCE. В действительности фенотип Cde^S является продуктом гибридного гена Cde^S,

одна половина которого состоит из экзонов *RHD*-гена, а другая – из экзонов *RHCE*-гена (см. рис. 4.8).

Антитела анти- Ce^S отличаются от анти-*C*, анти-*e*, анти-*Ce*, анти- e^S и других известных Rh-антител, что позволило сделать вывод о существовании еще одного антигена в системе Rh, получившего обозначение Rh42.

Антиген Ce^S (Rh42) обнаруживают у лиц с гаплотипом *Cde^S* и *CDe^S*, в основном у негроидов.

Мнения исследователей относительно обозначения гаплотипа *Cde^S* (как и *CDe^S*) разделились. Одни авторы полагали, что гаплотип, продуцирующий необычную форму антигена *C* и антиген *c*, представляет собой *Ccde^S* [544]. Другие предложили обозначать этот гаплотип как *cde^SC^G*, подчеркивая тем самым, что антиген C^G отличается от антигена *C* [373].

Определенную ясность в неразрешимую серологическими методами ситуацию внесли молекулярно-генетические исследования Blunt, Daniels, Carritt [174], которые показали, что лица, имеющие гаплотип *Cde^S* и по существу относящиеся к Rh⁻, содержат экзоны 1, 2, 8, 9 и 10, характерные для гена *RHD*. Более того, авторы не обнаружили экзона, который мог бы кодировать антиген *C*. На этом основании высказано предположение, что атипичный антиген *C*, или C^G , у лиц с гаплотипом *Cde^S* может являться продуктом оставшейся части гена *RHD*, подвергшегося неполной делеции.

Как уже указывалось, эритроциты Cde^S , так же как CDe^S , не содержат антигена rh_1 (*Ce*), но имеют антиген *f* (*ce*). Однако эта особенность присуща только негроидам. У европеоидов, наоборот, эритроциты CDe^S имеют rh_1 (*Ce*)-антиген, но не содержат *f* (*ce*)-антигена.

Ce-like

Svoboda и соавт. [647] в 1981 г. обнаружили антитела, напоминающие по специфичности анти-*Ce* и анти- Ce^S . Выявляемый с их помощью антиген получил наименование rh_1 -like и номер Rh41. Антитела анти-Rh41 ведут себя как анти- rh_1 (*Ce*) в реакциях с эритроцитами лиц *Cde/cde*, однако по разному реагируют с эритроцитами $C^wC^GcDefrh_1$ и $C^wCcDefrh_1$.

Описаны единичные случаи антител анти-*Ce*-like (анти-Rh41). Антитела анти- Ce^S (анти-Rh42) также описаны в единичных случаях. По сравнению с этими двумя специфичностями анти-*Ce*-антитела встречаются значительно чаще, и новые случаи обнаружения этих антител уже не привлекают столь пристального внимания как в 70–80-е годы.

Фенотипы делеций

Встречаются люди, эритроциты которых не содержат одного, нескольких или всех антигенов Rh или содержат их в редуцированном количестве. До 1980-х годов, когда методы молекулярно-генетического анализа еще не были доступны как сегодня, отсутствие антигенов объясняли выпадением (делецией) соответствующего генетического материала и относили к группе аномалий, получивших название «фенотипы делеций».

Термин не совсем точный, поскольку молекулярные исследования последующих лет показали, что генетический материал у таких людей нередко присутствует, однако не продуцирует Rh-полипептиды.

Отсутствие или слабую выраженность антигенов Rh объясняли также особенностями функционирования гибридных генов, в которых часть экзонов гена *D* заменена экзонами гена *CE*, и наоборот.

Тем не менее понятие «фенотипы (гаплотипы) делеций» удобно, поскольку объединяет в себе все формы выпадения или редукции Rh-антигенов, которые, несмотря на разное происхождение, имеют одинаковое фенотипическое проявление, то есть не выявляются или слабо выявляются серологическими методами.

Известны следующие фенотипы делеций: $-D-$ [551], D^{**} [236, 243], DC^W- [327], $Dc-$ или $Dc(e)$ [649], $D^{IV}(C)-$ [593], Rh_{null} [346, 347, 689]. Скобками выделяют слабовываемые антигены: (e), (C) и т. д. Знак минус означает отсутствие в эритроцитах только антигенов C, c, E и e, но не других Rh-антигенов как часто встречающихся – Rh total (Rh29), Hr^B (Bastiaan, Rh34), Rh39, выявляемых аутоантителами, Nou (Rh44), Sec (Rh46), Dav (Rh47), MAR (Rh51), так и редко встречающихся – C^W , Go^a , Evans, Tag и др. (табл. 4.22), которые могут присутствовать в этих эритроцитах.

Описано более 70 семей, члены которых были гомо- и гетерозиготными по упомянутым делециям [374, 544]. Чаще такие фенотипы встречались в семьях, где родители были близкими родственниками. Race, Sanger [544] собрали сведения о 23 лицах $-D-/-D-$, у 20 из них родители состояли в родстве.

Выпадение антигенов обнаруживали при выяснении причин ПТО и ГБН. Лица с фенотипом делеций легко вырабатывают резус-антитела к недостающим у них Rh-антигенам, что и служило причиной осложнений.

Антитела у лиц с Rh-делециями отличаются от резус-антител, обнаруживаемых у резус-отрицательных людей, своей необычностью. Именно в сыворотках этих людей найдены антитела анти- Hr_o , анти- Hr , анти- Hr^B , анти-Nou, анти-Dav и другие, позволившие открыть одноименные антигены. Обычные люди (без Rh-делеций), как правило, содержат все перечисленные часто встречающиеся антигены и не могут вырабатывать к ним антитела.

Многие образцы эритроцитов, относящиеся к фенотипам делеций, за исключением Rh_{null} , содержат антигены D, G, Rh total и Rh39 (табл. 4.22).

Серологическая характеристика фенотипов делеций

Сыворотки с антителами к антигенам		Реакция эритроцитов, имеющих фенотип						
		-D-	*D*	Dc-	DC ^W -	D ^{IV} (C)-	R ^N	Rh _{null}
обычно встречающимся	D	+	+	+	+	+	+	-
	C	-	-	-	-	(+)	(+)	-
	c	-	-	(+)	-	-	-	-
	E	-	-	-	-	-	-	-
	e	-	-	-	-	-	(+)	-
	f	-	-	(+)	-	-	-	-
	G	+	+	+	+	+	+	-
редко встречающимся	C ^W	-	-	-	(+)	-	-	-
	Go ^a	-	-	-	-	+	-	-
	R ^N	-	-	-	-	-	+	-
	R _o ^{Har}	-	-	-	-	+	-	-
	Evans	-	+	-	-	-	-	-
	Tar	-	-	-	-	-	-	-
	Riv	-	-	-	-	+	-	-
FPTT	-	-	-	-	+	-	-	
часто встречающимся	Hr _o	-	-	-	-	-	+	-
	Rh total	+	+	+	+	+	+	-
	Hr ^B	-	-	-	-	-	+	-
	Rh39	+	+	+	+	+	+	-
	Nou	-	-	-	-	+	+	-
	Dav	-	+	-	-	+	+	-
	Sec	-	-	-	-	-	-	-
	MAR	-	-	-	-	-	+	-

Примечание. Реакция: + положительная, - отрицательная, (+) слабоположительная.

-D-

Первый из выявленных фенотипов делеций (-D-) обнаружили Race, Sanger и Selwyn в 1951 г. Затем были описаны другие случаи гомо- и гетерозигот -D- [149, 229, 480, 502, 556, 592, 725]. Последний случай опубликован в 1991 г. Moores и соавт. (Humani Hered., 1991, V. 41, P. 295).

Эритроциты -D- не содержат антигенов C, c, E и e. При этом антигены D, G, Rh total и Rh39 сильно выражены; часто встречающиеся антигены: Hr_o, Nou, Dav и др. - отсутствуют (см. табл. 4.22).

В России фенотип $-D-$ обнаружен в 1985 г. В.А. Мороковым [82] и подробно исследован Т.М. Пискуновой с соавт. [87]. Описанный случай представляет собой классический пример фенотипа $-D-$.

Наблюдение. Беременная 3., 35 лет, В(III) Rh+, диагноз – неразвивающаяся беременность 24 недели. В анамнезе 1 гемотранфузия и 6 беременностей, из которых первые 2 закончились рождением здоровых детей, 3-я и 4-я – искусственным прерыванием, 5-я – внутриутробной гибелью плода, 6-я беременность, неразвивающаяся, послужила показанием к экстирпации матки. Эритроциты 3. содержали антиген D, но не содержали антигенов C, c, E, e и C^w .

Бабушка, отец и мать 3. имели гаплотип $-D-$ в гетерозиготном варианте. Всего в семье обнаружено 3 гомозиготы и 6 гетерозигот $-D-$ (рис. 4.10).

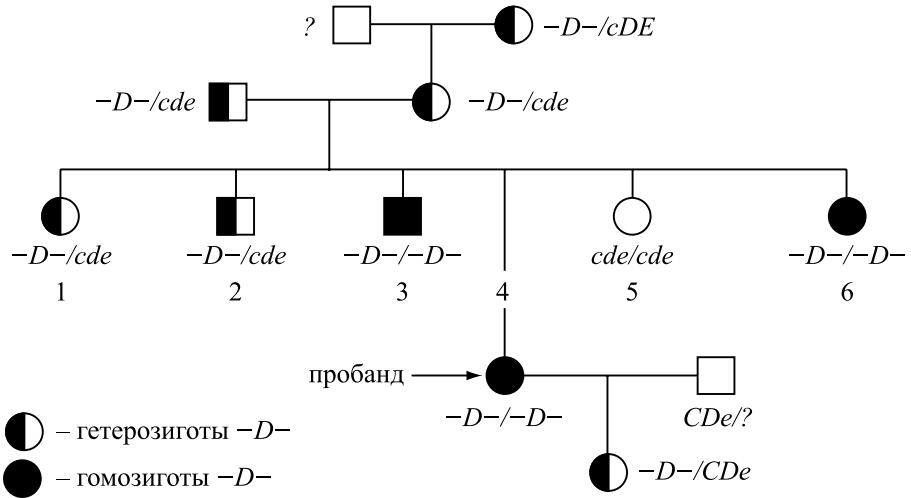


Рис. 4.10. Распределение гаплотипа $-D-$ в семье 3.

Эритроциты гетеро- и гомозигот $-D-$ проявляли необычайно высокие агглютинабельные свойства. Титр сывороток анти-D при титровании этими эритроцитами соответствовал 1 : 256–1 : 1024, в то время как с эритроцитами доноров контрольной группы титр антител не превышал 1 : 64 (табл. 4.23). Наиболее выраженная агглютинабельность эритроцитов отмечена у гомозигот $-D-/-D-$. Результаты этих экспериментов совпадают с данными других авторов, свидетельствующими о том, что эритроциты $-D-$ содержат повышенное количество D-несущих полипептидов (см. *Экспрессия антигена D*).

Сыворотка 3. реагировала со всеми образцами стандартных эритроцитов независимо от сочетания Rh-антигенов, поэтому подобрать ей совместимую кровь среди доноров оказалось невозможным. С собственными эритроцитами и эритроцитами одного из братьев и одной из сестер сыворотка 3. не реагировала.

В методе солевой агглютинации положительный результат наблюдали только с эритроцитами, содержащими антиген C, что указывало на присутствие в сыворотке полных анти-C-антител.

Реагирование $-D-$ эритроцитов членов семьи З. с сывороткой анти- D

Член семьи	Генотип	Титр анти- D -антител с эритроцитами членов семьи и доноров контрольной группы
Бабушка	$-D-/cDE$	1 : 512
Мать	$-D-/cde$	1 : 512
Сестра	$-D-/cde$	1 : 256
Брат	$-D-/cde$	1 : 256
Брат	$-D-/-D-$	1 : 1024
Пробанд	$-D-/-D-$	1 : 1024
Сестра	cde/cde	0
Сестра	$-D-/-D-$	1 : 1024
Доноры (контрольная группа)	CDe/cde	1 : 32
	CDe/CDe	1 : 32
	cDE/cDE	1 : 64

Учитывая отсутствие в эритроцитах больной четырех других, типичных для системы резус минорных антигенов, авторы предположили, что сыворотка З. содержит полиспецифические антирезус-антитела, выработка которых могла быть индуцирована многократными беременностями. Исследование крови мужа показало, что его фенотип $CcDee$ мог соответствовать генотипу CDe/cde , CDe/CDe или cDe/Cde , следовательно, генотипы детей З. могли быть $-D-/cde$, $-D-/CDe$ или $-D-/Cde$, что с большой степенью вероятности могло привести к иммунизации женщины факторами С, с и е. Имеющаяся в анамнезе З. гемотрансфузия давала основание подозревать аллосенсибилизацию к антигену Е. Пробы с дифференциальной адсорбцией позволили идентифицировать антитела, содержащиеся в сыворотке З., как анти-С полные с титром 1 : 256, неполные анти-с с титром 1 : 2048 и неполные анти-е с титром 1 : 128.

Резюмируя описанное В.А. Мороковым наблюдение, уместно подчеркнуть, что антитела к минорным антигенам С, с и е встречаются относительно редко и имеют низкий титр. На этом фоне способность продуцировать антитела одновременно к обоим антигенным антигенам $-C$ и $-c-$ и к антигену е (hr'') в столь высоком титре подчеркивает особый иммунологический статус гомозигот $-D-/-D-$, характеризующийся повышенной чувствительностью к недостающим факторам Rh, которые являются для них сильным иммуногеном.

D

Эритроциты *D* обнаружены Contreras и соавт. [237]. Они содержат повышенное количество антигена D и в серологических реакциях проявляют себя подобно эритроцитам $-D-$, однако в отличие от последних содержат антигены Evans (Rh37) и Dav (Rh47). Особенности фенотипа *D*, отличающие его от других фенотипов делеций, представлены в табл. 4.22.

Фенотип *D*, как и другие фенотипы Rh-делеций, не содержит общих, широко распространенных Rh-антигенов, присущих нормальному Rh-комплексу (Hr⁰, Hr^B, Sec и MAR), а также большинства редких Rh-антигенов (Go^a, Tar, FPTT и др.).

Миссис Helen Dav, у которой были найдены эритроциты *D*, имела антитела, реагирующие с некоторыми образцами эритроцитов от лиц с Rh-делециями, а ее эритроциты реагировали с некоторыми сыворотками от указанных лиц. Анализ особенностей реагирования эритроцитов миссис Dav привел к открытию одноименного антигена (см. Dav).

DC^w-

Эритроциты DC^w-, описанные в 1957 г. Gunson, Donohue [327], характеризуются наличием антигена G и отсутствием большинства часто встречающихся антигенов Rh-комплекса (см. табл. 4.22). Антигены C, c, E и e также отсутствуют, на что указывает знак минус в обозначении фенотипа. Как было показано Tippett [657], антиген C^w в эритроцитах DC^w- выражен слабее, чем в эритроцитах с нормальным фенотипом DCC^we.

Dc-

Первое сообщение о фенотипе, обозначенном Dc-, относится к 1960 г. (Tate и соавт. [649]), затем появились другие публикации [258, 440, 724]. Как было установлено, эритроциты Dc- не содержат антигенов C, E и e, но отличаются большой вариабельностью в отношении количества антигена c (hr'). Так, по данным Yamaguchi и соавт. [724], экспрессия антигена c (hr') на эритроцитах Dc- снижена, антиген f на них отсутствует.

Tate и соавт. [649] нашли, что, несмотря на ослабленный антиген c (hr') и отсутствие антигена e (hr"), эритроциты Dc- содержат антиген f, но в ослабленной форме. Отдельные образцы эритроцитов Dc-, содержали некоторое количество антигена e (hr"). Такой фенотип более соответствовал написанию Dc(e), т. е. Dc со слабым e (hr"), или Dc((e)), т. е. Dc с исчезающим количеством e (hr").

Leyshon и соавт. [440] привели данные о нормальной выраженности антигена c (hr') и f (ce) на эритроцитах Dc-. Однако Spielman и соавт. [Vox Sang., 1974, V. 27, P. 473] описали случай ГБН, вызванный анти-f-антителами, у женщины, которая имела генотип CDe/Dc-, что вступает в противоречие с данными Leyshon и соавт.

Многие авторы сходятся во мнении, что количество антигена D в эритроцитах Dc- выше, чем в обычных эритроцитах D+.

Tessel и соавт. [650] описали фенотип Dc- негра и негритянки, не связанных родством. Эритроциты мистера J.W. содержали повышенное количество антигена D, уменьшенную по сравнению с нормой дозу антигенов c (hr') и f, а также слабый антиген e (hr"). Эритроциты миссис F.J.

содержали повышенное количество антигена D, уменьшенную дозу антигена с (hr'), но не содержали антигенов f и e (hr"). Эритроциты мистера J.W. реагировали с антителами анти-Hr₀/Hr, имевшимися в сыворотке крови миссис F.J. и двух гомозигот -D-/-D-, а также с двумя из трех сывороток анти-nl. Эритроциты миссис F.J. не реагировали с сыворотками анти-Hr₀/Hr и анти-nl. Авторы пришли к выводу, что ген Dc – гетерогенен и может кодировать 2 фенотипа Dc-, один из которых содержит антиген f, трудновыявляемый антиген e, антигены Hr₀ и Hr, а другой фенотип Dc- не содержит перечисленных антигенов.

D^{IV}(C)-

В 1969 г. группой исследователей [593], включая классиков современной иммуносерологии Sanger, Tippett и Salmon, был описан единственный известный до настоящего времени человек с генотипом D^{IV}(C)-/D^{IV}(C)-. Людей, гетерозиготных по гаплотипу D^{IV}(C)- обнаружено несколько. Гаплотип D^{IV}(C)- производит парциальный антиген D категории IVa, антиген G и значительно уменьшенное количество антигена C.

В гомо- и гетерозиготном варианте генный комплекс D^{IV}(C)- обеспечивает экспрессию редко встречающихся антигенов: Go^a (Rh30) [593], R₀^{Har} (Rh33), Riv (Rh45) и FPTT (Rh50) [257], а также часто встречающихся Rh-антигенов: Rh total (Rh29), Rh ауто-C-подобный (Rh39), Dav (Rh47) и Nou (Rh44), которые не кодируются другими гаплотипами Rh-делеций (см. табл. 4.22).

Антиген Nou был впервые обнаружен на эритроцитах гомо- и гетерозигот D^{IV}(C)- (см. *Nou*).

Хотя эритроциты D^{IV}(C)- лишены антигена e (hr"), 3 из 10 сывороток анти-e давали реакции с этими эритроцитами, что указывает на продукцию некоторого количества антигена e (hr") или Ce (rh₁) гаплотипом D^{IV}(C)-.

Rh_{null}

Среди упомянутых выше фенотипов делеций (-D-, Dc-, D^{IV}(C)- и DC^w-), при которых наблюдается выпадение 2 антигенов и более, фенотип Rh_{null} занимает особое место. Он отличается отсутствием всех антигенов системы Rh-Hr, а также антигенов системы LW и Duffy, кодируемых генами, близко расположенными к локусу RH.

О первой находке необычного генотипа - - -/- - - у аборигенки Австралии сообщили в 1961 г. Vos и соавт. [689]. В 1964 г. такой же генотип описали Levine и соавт. [428] у белой американки. Два года позже, в 1966 г., Ishimori, Hasekura [371] нашли нулевой Rh-фенотип у японского мальчика.

Сводные данные о лицах Rh_{null}

Пробанд	Расовая принадлежность	Тип Rh _{null}	Экспрессия Rh-антигенов у родственников	Сибсы		Родители – кровные родственники	Источник
				Rh _{null}	не Rh _{null}		
1	Аборигены Австралии	P	Снижена	0	0	нд	Vos и соавт. [689]
2	Белые, США	P*	Снижена	0	3	нет	Levine и соавт. [427, 428]
3	Японцы	A	нд	0	1	да	Ishimori, Hasekura. [371], см. также [338]
4	Белые, США	P*	В норме	0	0	да	Haber и соавт. [331], см. также [153]
5	Французы	P	Снижена	2	2	да	Guevin и соавт. цит по [544]
6	Белые, США	*?	нд	1	0	нд	Sturgeon [638]
7	Белые, США	P	Снижена	0	0	да	Senhauser и соавт. [602]
8	Немцы	A?*	В норме	1	0	да	Seidl и соавт. [601]
9	Белые, США	P	В норме	2*	0	нет	Polesky и соавт. [532], см. также [492]
10	Немцы	?*	Снижена	0	0	да	Nagel и соавт. [501]
11	Чехи	P	В норме	0	1	нд	Hrubisko и соавт. [353]
12	Белые, США	P	В норме	1	5	да	Stevenson и соавт. [629]
13	Норвежские лапландцы	A	нд	1	8	да	Oestgaard цит. по [544]
14	Шведы	P	Снижена	0	3	нет	Müller цит. по [544]

Примечание. P – регуляторный тип Rh_{null}, A – аморфный, нд – нет данных,

* лица Rh_{null}, в крови которых обнаружены антиэритроцитарные антитела.

По данным Race и Sanger [544], к 1975 г. было описано более 20 лиц Rh_{null} из 14 семей, отличавшихся расовой принадлежностью (табл. 4.24). К этой сводке можно добавить 11 случаев Rh_{null}, приведенных Daniels [244].

Issitt и Anstee [374] насчитали 33 случая Rh_{null}, 1 из которых обнаружен ими.

Фенотип Rh_{null} у лиц, внесенных в табл. 4.24, диагностирован при различных обстоятельствах. В 1-м случае он был обнаружен при проведении популяционных исследований у австралийских аборигенов. В других случаях (2, 4, 6, 8, 10, 11 и 12-м) – при выяснении специфичности антител, в том числе у больных тяжелой формой гемолитической анемии (8, 11 и 12-м), а также при обследовании доноров, рожениц, новорожденных (3, 5, 7, 9, 13 и 14-м).

Родственники носителей Rh_{null} в некоторых случаях также имели нулевой фенотип или сниженную экспрессию Rh-антигенов.

По сводке Daniels [244], из 11 лиц, имевших дефицит Rh-антигенов, 8 были детьми от близкородственных браков. Из общего числа обследованных 6 человек японцы.

Относительно большое число лиц Rh_{null} среди японцев обусловлено, скорее всего, не тем, что в этой популяции высокая частота указанного фенотипа, а проведением широких популяционно-скрининговых исследований, в процессе которых возможно выявить людей со столь редким фенотипом.

Обозначение $--- / ---$, использованное Vos и Levine с соавторами [428, 689], было признано неточным, поскольку означает отсутствие генетического материала у носителей этого фенотипа. В действительности гены RH у таких людей часто присутствуют, но не проявляют себя фенотипически. По предложению Serpellini фенотип с отсутствием Rh-антигенов получил название Rh_{null} . Обозначение $--- / ---$ сохранилось для описания гена $r^=$, который, как позднее выяснилось, представляет собой молчащий (не производящий продукта) аллель локуса RH .

Регуляторный и аморфный тип Rh_{null}

Различают 2 типа Rh_{null} : регуляторный (супрессорный) и аморфный (отсутствие генетического материала).

Регуляторный тип формируется в результате взаимодействия генов RH , производящих соответствующие полипептиды, и генов X^1r , X^0r , которые управляют функцией локуса RH . Ген X^1r (доминантный) запускает нормальную продукцию Rh-полипептидов, а его редкий аллель X^0r (рецессивный) блокирует их синтез.

Ген X^1r широко распространен, поэтому большинство людей являются гомозиготами X^1r/X^1r . При таком генотипе унаследованные от родителей гены RH функционируют нормально. При гетерозиготном варианте (X^1r/X^0r) экспрессия антигенов, по данным одних авторов, не нарушена [331, 532], по данным других – снижена [353].

У людей, гомозиготных по супрессорному гену, X^0r/X^0r , присутствующие RH -гены не функционируют. На рис. 4.11 представлен пример наследования регуляторного типа Rh_{null} .

Аморфный тип Rh_{null} обусловлен отсутствием генетического материала, кодирующего продукцию Rh-полипептидов, по-видимому, вследствие делеции.

Получены данные, которые можно трактовать в пользу существования молчащего гена $r^=$ [371]. Пример наследования аморфного типа Rh_{null} представлен на рисунке 4.12. Родители пробандов – сибсы. Их фенотипы cDe и CDe создают видимость гомозиготности по генам c и C .

Судя по фенотипу детей, оба родителя были гетерозиготами: один, вероятно, $cDe/r^=$, второй – $CDe/r^=$. Двое детей имели одинаковый генотип $r^=/r^=$. Трое

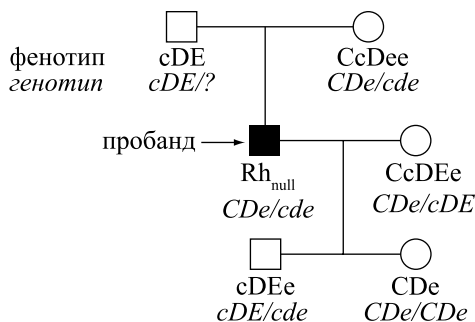


Рис. 4.11. Наследование регуляторного типа Rh_{null} по Hrubisko и соавт. [353]. Родители пробанда, по-видимому, гетерозиготы – X^1r/X^0r . Пробанд Rh_{null} передал детям нормальные гаплотипы cde и CDe .

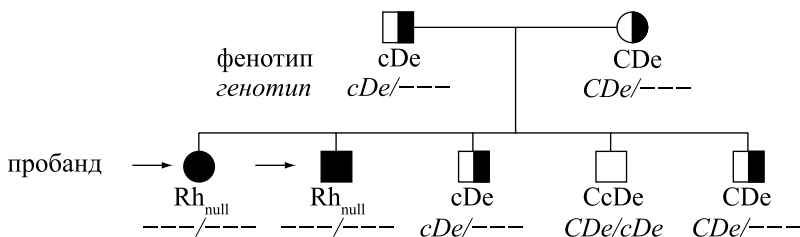


Рис. 4.12. Наследование аморфного типа Rh_{null} (Oestgaard, цит. по [544]). Родители пробандов, по-видимому, гетерозиготы по молчащему гену $r^=$.

других детей имели генотипы $cDe/r^=$, $CDe/r^=$ и CDe/cDe . В приведенном примере недостает представителей третьего поколения, фенотипы которых могли бы подтвердить, что от родителей с аморфным типом Rh_{null} возможно рождение детей с таким же аморфным типом.

Обследование малого числа поколений в семьях не позволяет идентифицировать аморфный тип Rh_{null} , поскольку трудно получить убедительные доказательства того, что конкретный обследуемый человек генетически $r^=/r^=$, а не X^0r/X^0r . Генотип X^1r/X^0r также может приводить к уменьшению экспрессии антигенов Rh. Однако совокупность фактов, полученных при обследовании большого количества семей, позволила исследователям сделать вывод, что наследование Rh_{null} через молчащий ген $r^=$ вполне возможно.

Из 14 обладателей фенотипа Rh_{null} (см. табл. 4.24) у 9 был обнаружен регуляторный тип Rh_{null} , у 3 – аморфный, у 2 – тип Rh_{null} не установлен.

Среди упомянутых выше 33 обследованных лиц Rh_{null} 20 имели регуляторный тип, 3 – аморфный тип, у остальных 10 человек генетическую основу нулевого фенотипа установить не удалось. Последующие многочисленные исследования подтвердили, что оба типа, регуляторный и аморфный, встречаются крайне редко, причем один из них, регуляторный, преобладает [151, 153, 331, 353, 532]. В некоторых случаях семейные исследования не могли выявить генетическую основу фенотипа Rh_{null} [501, 647].

Определенную роль в происхождении Rh_{null}, как и других фенотипов делеций, играют браки между родственниками, способствующие накоплению гомозигот по депрессивным и молчащим аллелям. Как видно из приведенных выше данных, родители лиц Rh_{null} более чем в половине случаев являлись кровными родственниками.

Молекулярно-генетические исследования, проведенные Cherif-Zahar и соавт. [210] и Huang и соавт. [357], выявили делецию гена *RHD* и 2 мутации, обуславливающие Rh_{null} аморфного типа. Выявлена делеция 2 нуклеотидов в кодонах 322 и 323 экзона 7 гена *RHCE* с нуклеотидной заменой TCA → C. Такой ген производит укороченный протеин – 10 трансмембранных доменов из 398 аминокислот вместо 12 доменов из 417 аминокислот. Авторы полагают, что указанные изменения мешают взаимодействию Rh-протеина с Rh-ассоциированным гликопротеином (RhAG), в результате чего полноценный Rh-комплекс на поверхности мембраны эритроцита не образуется.

В одном случае Rh_{null} Huang и соавт. [358] нашли 2 перемещения G → A в экзоне 6 гена *RHAG* (ассоциированного гликопротеина), которые приводили к замене Val 270 → Ile и Gly 280 → Arg. Другой случай Rh_{null} характеризовался трансверсией G → T в экзоне 9, которая вызывала замещение Gly 380 → Val в трансмембранном сегменте 12.

Антитела, образующиеся у лиц Rh_{null}

Из 22 носителей Rh_{null} (пробандов и их родственников) 7 (30,2 %) содержали антиэритроцитарные антитела (см. табл. 4.24), что свидетельствует о весьма высокой частоте аллоиммунизации лиц, лишенных антигенов резус. Антитела имели аллоиммунный характер (беременности, трансфузии), за исключением одного случая спонтанных антител у мужчины – донора крови.

У 1 пробанда имелись антитела анти-С и анти-е, у 2 антитела были слабыми и не идентифицировались.

Важная деталь: 4 из 7 сывороток (пробанды 4, 8, 10 и 1 из 2 сестер 9-го) содержали антитела, реагирующие с эритроцитами всех фенотипов Rh, в том числе –D–/–D– и других Rh-делеций, за исключением эритроцитов Rh_{null}. Эти антитела, подробно изученные Haber и соавт. [331] и Bar-Shany и соавт. [153], получили название anti-total-Rh, а выявляемый ими широко распространенный антиген был обозначен как Rh total (Rh29).

У родильниц Rh_{null} отмечены случаи умеренной и тяжелой ГБН, вызванной анти-Rh29-антителами. Тяжелый случай успешно купирован обменными трансфузиями крови сde в течение первых 24 ч после рождения ребенка (Lubenko и соавт. [451]). В одном случае ГБН была связана с анти-Hr₀-антителами (Perez-Perez и соавт. [Am. J. Hematol., 1992, V. 40, P. 306]).

По-видимому, иммунный ответ у лиц Rh_{null} ограничивается образованием антител к общим антигенам – Rh29 и Hr₀. Антитела к частным антигенам (С, е и др.) вырабатываются реже.

При искусственной иммунизации добровольцев эритроцитами Rh_{null} антител к веществу Rh_{null} получить не удалось. Известна лишь одно сообщение, свидетельствующее о возможности существования таких антител. McGinnis и соавт. [471, 472] нашли у 4 больных анемией антитела IgM и IgG, которые они назвали антипрекурсорными. Сыворотки реагировали только с эритроцитами Rh_{null}. Со стандартными эритроцитами (не Rh_{null}) агглютинации не наблюдали, однако после обработки стандартных эритроцитов трипсином реакция все же происходила.

Повреждение других антигенов на эритроцитах Rh_{null}

В табл. 4.25 суммированы имеющиеся в литературе данные относительно изменения статуса некоторых групповых антигенов эритроцитов у людей с фенотипом Rh_{null}. В основном это касается антигенов S, s, U, LW, Fy и i.

Экспрессия антигенов S, s и, особенно, U на эритроцитах Rh_{null} существенно снижена. Как показали Schmidt и соавт. [598], почти половина сывороток анти-S, анти-s и анти-U не реагировали с эритроцитами Rh_{null} S, Rh_{null} s и Rh_{null} U в антиглобулиновой пробе. В реакции солевой агглютинации эти образцы эритроцитов реагировали хорошо.

Таблица 4.25

Изменение экспрессии некоторых антигенов на эритроцитах Rh_{null}

Фенотип	Экспрессия антигенов							
	S	s	U	LW	Fy5	i	Rh29 total	D
Rh _{null}	↓	↓	↓↓	0	0	↑	0	0
Rh _{mod}	н	н	н	н	н	н	н	следы

Примечание. ↓ – экспрессия снижена, ↑ – повышена, н – не изменена.

Race и Sanger [544] пришли к выводу, что связывание антител с указанными антигенами при фенотипе Rh_{null} слабее, чем в норме. Слабофиксированные антитела легко удаляются с поверхности эритроцитов в процессе их отмывания при постановке антиглобулиновой пробы. Этим и объясняются разные результаты, получаемые в антиглобулиновой пробе и реакции солевой агглютинации.

Антигены LW^a, LW^b, LW^{ab} и Fy5 в эритроцитах Rh_{null} отсутствуют, так же как и антигены Rh-Hr. Гены LW и Fy расположены на хромосоме 1 рядом с локусом RH и, по-видимому, претерпевают те же изменения, что и гены ре-зус. Отсутствие указанных антигенов наблюдали независимо от регуляторного (X⁰r/X⁰r) или аморфного (r=/r=) типа Rh_{null}.

Schmidt и соавт. [598] отметили повышенную экспрессию антигена i у женщины Rh_{null}, больной анемией. Sturgeon [638] констатировал некоторое повышение экспрессии антигенов M и N при фенотипе Rh_{null}.

Race и Sanger [544] исследовали эритроциты 5 лиц Rh_{null} двумя сериями сывороток анти-Еп^a и установили, что эритроциты Rh_{null} En(a+) реагируют значительно

сильнее, чем эритроциты En(a+) обычных людей. Указанные авторы отметили также повышение экспрессии антигенов Kidd и Dombrock на клетках Rh_{null}.

Природа дефицита некоторых антигенов на эритроцитах Rh_{null} понемногу проясняется. Установлено (Dahr и соавт. [241]), что эритроциты Rh_{null} обоих генетических типов содержат 30–40 % гликофорина В (структура, которая несет на себе детерминанты S, s и U), т. е. в 2–3 раза меньше, чем эритроциты U+ с нормальным фенотипом Rh. Дефицит антигенов LW на эритроцитах Rh_{null} обусловлен отсутствием в их мембране соответствующего LW-гликопротеина (Bloy и соавт. [173]).

Rh_{mod}

В отличие от фенотипа Rh_{null}, при котором все антигены Rh отсутствуют, фенотип Rh_{mod} (модифицированный) содержит небольшое, иногда исчезающее количество Rh-антигенов. Некоторые образцы эритроцитов, идентифицированные вначале как Rh_{null}, при более детальном исследовании оказывались Rh_{mod}. Как показали Stevenson и соавт. [629], Rh_{null} – не всегда нуль.

Фенотип Rh_{mod} появляется в результате воздействия на locus *RH* регуляторного (супрессорного) гена *X^o*. Этот ген, как полагают Chown и соавт. [225, 226], является аллелем гена *X^or* или самостоятельным геном, расположенным в ином, чем *X^or*, локусе, регулирующем количество Rh-субстанции.

Семейные исследования подтвердили, что лица с фенотипом Rh_{mod} имеют нормальные гены *RH* [225, 226]. Таким образом, генетическая основа Rh_{mod} всегда регуляторного типа, в отличие от Rh_{null}, который может быть обусловлен аморфным типом наследования.

Количество антигенов Rh на эритроцитах лиц Rh_{mod} значительно варьирует. В одних случаях Rh-антигены выявляют прямой реакцией агглютинации, в других – только с помощью высокочувствительного метода адсорбции – элюции. Malloy и соавт. [Vox. Sang., 1976, V. 30, P. 430] нашли, что исследованные ими образцы эритроцитов Rh_{mod} содержат только 1,2 % ожидаемого количества D-антигена.

Содержание гликофорина В на эритроцитах Rh_{mod} уменьшено до 70 % от нормы.

Локализация генов *X^or* и *X^o*

При исследовании нескольких семей установлено, что модифицирующие гены *X^or* и *X^o*, обуславливающие фенотипы Rh_{null} и Rh_{mod}, не связаны с локусом *RH* [225, 226, 244]. Далее была установлена локализация генов *X^or* и *X^o*.

Эксперименты Ridgwell и соавт. [565] с гибридизацией соматических клеток показали, что гены *RHAG*, кодирующие продукцию Rh-ассоциированного гликопротеина, расположены на хромосоме 6 и не связаны с генами *RH*, которые находятся на хромосоме 1. Однако Rh-полипептиды и Rh-гликопротеины представляют собой Rh-антигенную субстанцию только в совокупности. При отсутствии гликопротеинов, связанных с Rh-полипептидами, антигены Rh не экспрессированы, как, например, при регуляторном (*X^or*/*X^or*) типе Rh_{null}.

Генетическая независимость локусов *RHAG (Rh50)* и *RH*, а также влияние первого на функцию второго позволили Cherif-Zahar и соавт. [213] высказать предположение: не являются ли гены X^{or} и X^Q мутантными формами гена *Rh50*, расположенного на хромосоме 6?

Примечание. Мутантные формы гена *Rh50* обозначены символом *Rh* с цифрой 50, которая показывает мол. массу кодируемого Rh-гликопротеина. В данном случае *Rh50* не следует отождествлять с Rh50, обозначающим антиген FPTT.

Указанные авторы [213] обследовали 5 человек Rh_{null} и одного Rh_{mod} . Из 5 Rh_{null} 4 были X^{or}/X^{or} , 5-й был $r=/r=$. Rh_{mod} имел тип X^Q/X^Q . У 4 Rh_{null} и 1 Rh_{mod} имевших регуляторный тип X^{or}/X^{or} и X^Q/X^Q соответственно, обнаружены мутантные формы *Rh50*, включавшие различные нуклеотидные замещения. Только у человека $r=/r=$ (Rh_{null} аморфного типа) транскрипт гена *Rh50* был нормальным. При исследовании кДНК *Rh50* в экспериментах с гибридизацией *in situ* было показано, что ген *Rh50* расположен на хромосоме 6 в области p11-p21.1 [213].

Таким образом, имеются все основания полагать, что регуляторные по происхождению фенотипы Rh_{null} и Rh_{mod} обусловлены мутациями в локусе *RHAG* (Rh-ассоциированного гликопротеина).

Синдром дефицита Rh-антигенов

В 1967 г. появилось сообщение Schmidt и соавт. [598], а вскоре и других авторов [151, 153, 338, 353, 404, 501, 638] о том, что эритроциты Rh_{null} имеют не только серологические, но и морфологические, а также функциональные нарушения.

Клинические проявления в виде умеренной компенсированной анемии с характерными лабораторными показателями у лиц Rh_{null} , Rh_{mod} , -D- и других фенотипов делеций получили название синдрома дефицита Rh-антигенов, или синдрома Rh_{null} .

При синдроме Rh_{null} эритроциты не двояковогнуты, как в норме, а имеют чашкообразную форму [638]. При этом наблюдают ретикулоцитоз [371, 492, 599] и повышенный уровень антигена i [599], свойственный эритроцитам новорожденных, что свидетельствует о выбросе в кровяное русло незрелых эритроцитов.

Синдром дефицита Rh-антигенов сопровождается также снижением концентрации гемоглобина, сывороточного гаптоглобина и гематокрита, увеличением концентрации сывороточного билирубина и фетального гемоглобина.

Осмотическая резистентность эритроцитов в пределах нормы или несколько снижена. Лизис эритроцитов Rh_{null} *in vitro* предотвращается добавлением к тест-системе глюкозы. Электрофоретическая подвижность эритроцитов Rh_{null} не изменена [601].

Степень анемии широко варьирует у разных людей с дефицитом Rh, даже среди sibсов, унаследовавших одни и те же гены [492].

Продолжительность жизни эритроцитов Rh_{null} *in vivo* сокращена [598]. Время приживания эритроцитов Rh_{null} у лиц Rh_{null} составляло 14–36 дней [532], у лиц с обычным Rh-фенотипом – 48–56 дней [338], что существенно ниже нормы.

Тип наследования, регуляторный или аморфный, не сказывается на особенностях клинических проявлений. Синдром в равной степени наблюдают у лиц X^or , X^o и $r=$ [151, 1533, 338, 353, 411, 504, 601, 638], у некоторых из них клинические нарушения достигают средней тяжести [226].

Чаще всего дефицит Rh-антигенов ничем себя не проявляет, и его носители чувствуют себя здоровыми людьми. Issitt и Anstee [374] наблюдали мужчину Rh_{null} ; его жена имела фенотип cde ; двое детей были $CcDde$, что указывало на регуляторный тип Rh_{null} у этого мужчины. У 3 сибсов и 4 сводных братьев этого человека фенотипы Rh не отличались от обычных.

Авторы подчеркивают, что пациенту было 76 лет, когда впервые обнаружили, что он не содержит антигенов резус. Тот факт, что фенотип Rh_{null} не диагностировали столь длительное время, подтверждает бессимптомное течение гемолитической анемии, обусловленной дефицитом Rh-антигенов.

Клинически выраженные формы гемолитической анемии, обусловленные дефицитом Rh-антигенов, полностью излечиваются спленэктомией, которая, необходима лишь в редких случаях [601].

У больных Rh_{null} , подвергнутых спленэктомии, а также у лиц, спленэктомированных в связи с травмой селезенки, продолжительность приживания эритроцитов Rh_{null} не отличалась от времени приживания обычных эритроцитов. Аномалии в мембране эритроцитов Rh_{null} , Rh_{mod} и других Rh-делеций сами по себе не сказываются на продолжительности циркуляции этих клеток в кровяном русле. Укороченный срок их жизни объясняется тем, что они распознаются и затем разрушаются клетками селезенки. В организме, лишенном селезенки, разрушение Rh-дефицитных эритроцитов не происходит.

Редко встречающиеся антигены Rh

К редко встречающимся относят антигены, частота которых в популяции ниже 1%. Таких антигенов насчитывают 23 (см. табл. 4.1 и 4.26): C^x , V, E^w , VS, CE, D^w , hr^H , Go^a , R^N , R_0^{Har} , Be^a , Evans, Tar, Ce^s , Craw, Riv, JAL, STEM, FPTT, BARC, JANK, HOFM и LOCR. Семнадцать из них описаны в предыдущих разделах как маркеры парциальных D-антигенов, варианты или сателлиты антигенов C, E, V, VS и *цис*-антигенов. Приводим антигены, не упоминавшиеся выше.

Be^a (Rh36)

В литературе описаны 4 случая обнаружения антител анти- Be^a (Davidsohn, Stern и соавт. [255], McCreary и соавт. [469], Ducos и соавт. [цит. по 544], Clark и соавт. [Joint Cong. ISBT/AABB, 1990, 81]), явившихся причиной гемолитической болезни новорожденных. Носительницами анти- Be^a -антител были женщины CDe/CDe , cDe/cde и cDE/cde , чьи мужья были cde/cde .

Stern, Davidsohn и соавт. [628] получили аллоиммунные антитела анти- Be^a , проиммунизовав 2 добровольцев (CDe/CDe и cde/cde) эритроцитами мужа одной из упомянутых выше женщин (миссис Bergens), у которой впервые были найдены анти- Be^a -антитела. С помощью полученных сывороток исследовано более 25 тыс. доноров разных национальностей, но среди них не обнаружено носителей антигена Be^a . Лишь 20 лет спустя, после того как McCreary и соавт. [469] описали второй случай анти- Be^a -антител, было выявлено несколько лиц Be^{a+} .

Антиген Be^a , как было установлено Race и Sanger [544], является частью системы Rh. Он присутствует у лиц с фенотипом (c)d(e)f, у которых антигены c, e и f (ce) слабо выражены. Обследование представителей 3 поколений 1 семьи показало, что генный комплекс, кодирующий фенотип (c)d(e)f Be^{a+} , передается по наследству.

Антиген Be^a встречается не у всех людей (c)d(e)f. Часть лиц имеют фенотип (c)d(e)f Be^{a-} , что указывает на возможность существования как минимум двух генов (c)d(e), один из которых кодирует выработку антигена Be^a , а другой – нет.

Описан ген r^L ($c^{Low}de$) [475], обуславливающий низкую экспрессию антигенов c и e, но в отличие от гена Be^a нормальную экспрессию антигена f (ce).

Таблица 4.26

Редко встречающиеся Rh-антигены

Обозначение		Особенности фенотипа и генотипа
традиционное	ISBT	
C^x	RH9	Антиген C выражен слабее, чем в норме, отсутствует антиген MAR; обусловлен мутацией, приводящей к замене Ala 36 → Thr
V	RH10	Кодируется гаплотипами Dce^S , dce^S ; у негроидов полиморфен
E^w	RH11	Антиген E ослаблен
VS	RH20	Кодируется гаплотипами Dce^S , dce^S , r^S ; замена Leu 245 → Val; у негроидов полиморфен
CE	RH22	Присутствует на эритроцитах CDE, CdE; кодируется гаплотипами CDE , CdE , где C и E находятся в позиции <i>цис</i> . При расположении C и E в позиции <i>транс</i> фенотипы CDE, CdE антигена CE не содержат
D^w	RH23	Присутствует на эритроцитах категории D^{Va} ; кодируется гибридным геном $RHD-CE-D$ с экзоном 5 гена $RHCE$
hr^H (Hernandez)	RH28	У европеоидов встречается редко. Часто встречается у негроидов. Считается разновидностью антигена V (hr^V)
Go^a	RH30	Присутствует на эритроцитах категории D^{IVa} ; кодируется гибридным геном $RHD-CE-D-CE-D$ с частью экзонов 3 и 7 гена $RHCE$
R^N	RH32	Присутствует на эритроцитах DBT+; кодируется гибридным геном $RHD-CE-D$ с экзонами 5, 6, 7 гена $RHCE$ Присутствует на эритроцитах (C)D(e); кодируется гибридным геном $RHCE-D-CE$ с экзоном 4 или частями экзонов 3 и 4 гена RHD

Обозначение		Особенности фенотипа и генотипа
традиционное	ISBT	
R ^{oHar}	RH33	Присутствует на эритроцитах cD(e) (R ^{oHar}) и D ^{IVa} (C)-; кодируется гибридным геном <i>RHCE-D-CE</i> с экзоном 5 гена <i>RHD</i>
Be ^a	RH36	Присутствует на эритроцитах (C)d(e)
Evans	RH37	Присутствует на эритроцитах *D*, кодируется геном <i>RHD</i> и гибридным геном <i>RHD-CE</i> с экзонами 1–6 гена <i>RHD</i> и 7–10 гена <i>RHCE</i>
Tar	RH40	Присутствует на эритроцитах категории D ^{VII} , кодируется геном <i>RHD</i> ; обусловлен мутацией, приводящей к замене Leu 110 → Pro
Ce ^s	RH42	Кодируется гибридным геном <i>RHD-CE-D</i> с частью экзонов 3–7 <i>RHCE</i> ; у негроидов очень полиморфен
Craw	RH43	Кодируется гаплотипом <i>Cde^S</i>
Riv	RH45	Присутствует на эритроцитах D ^{IVa} (C)–
JAL	RH48	Присутствует на эритроцитах (C)D(e) и (c)D(e)
STEM	RH49	Присутствует на некоторых hr ^S - и hr ^B -эритроцитах
FPTT	RH50	Присутствует на эритроцитах D ^{Har} c(e) (R ^{oHar}) и D ^{IVa} (C)-; кодируется гибридным геном <i>RHCE-D-CE</i> с экзоном 5 гена <i>RHD</i> Присутствует на эритроцитах DFR+; кодируется гибридным геном <i>RHD-CE-D</i> с экзоном 4 гена <i>RHCE</i>
BARC	RH52	Присутствует на эритроцитах категории D ^{VI} ; кодируется гибридным геном <i>RHD-CE-D</i> с экзонами 4–6 гена <i>RHCE</i>
JANК	RH53	Присутствует на эритроцитах C ^G d(e)G; кодируется гибридным геном <i>RHCE-D-CE</i> с экзоном 2 гена <i>RHD</i>
DAK	RH54	Присутствует на эритроцитах D ^{IIIa} , DOL или RN
LOCR	RH55	Присутствует на эритроцитах со слабым антигеном c или e
HOFM	*700050	Слабый антиген C

* Принадлежность антигена к системе Rh окончательно не установлена.

Craw (Rh43)

Антиген Craw (Crawford), обнаруженный в 1980 г. Cobb [230], встречается у негров с частотой 0,1 %. Он чаще присутствует у лиц с фенотипом *Cde^S*, но имеются и исключения. До настоящего времени описан только 1 случай анти-Craw-антител.

HOFM

Антиген HOFM описан в 1990 г. Hoffman и соавт. [351]. Антитела анти-HOFM явились причиной умеренной ГБН. Эритроциты HOFM+ характеризуются сниженной экспрессией антигена C; другие антигены Rh без изменений.

LOCR (Rh55)

Антиген LOCR обнаружен Coghlan и соавт. [231] в 1994 г. Носители антигена LOCR имеют уменьшенную экспрессию антигена с или е. В 3 обследованных семьях ген *LOCR* наследовался с гаплотипом *cde*.

Coghlan и Zelinski [232] исследовали хромосому 1 у 19 членов одной из этих семей и установили, что антиген LOCR является частью системы Rh.

JAL (Rh48)

Редко встречающийся антиген JAL найден и изучен Lomas [447] и Poole с соавт. [535] в 2 семьях. Этот антиген присутствует в эритроцитах европейцев, имеющих фенотип (C)D(e). У негров антиген JAL ассоциирован с фенотипом (c)D(e). Среди 90 000 обследованных швейцарских доноров только 4 были JAL+.

ЖАНК (Rh53)

Green и соавт. [311] описали редко встречающийся антиген ЖАНК, выявляемый антителами, присутствующими в некоторых поливалентных сыворотках. Антиген ЖАНК официально признан как составная часть системы резус. Предполагается, что его продукция кодируется геном r^G .

Daniels [245] нашел, что ген r^G является аллелем гена *ce*, в котором часть экзона 2 содержит эквивалентные сегменты гена *D*. Как полагает автор, аминокислотная последовательность, кодируемая геном r^G , обуславливает продукцию антигена ЖАНК, который расположен на 2-й экстрацеллюлярной петле Rh-полипептида.

ДАК (Rh54)

В 2003 г. Reid и соавт. [559] описали редко встречающийся антиген ДАК, который присутствовал в 31 образце эритроцитов, содержащих парциальный антиген D^{IIIa} , и в 5 образцах эритроцитов, содержащих антиген DOL. Антиген ДАК выявляли также на эритроцитах с фенотипом R^N (10 образцов) и эритроцитах, имеющих комбинацию антигенов STEM и S (1 образец). При других комбинациях антигенов резус антиген ДАК отсутствовал. Реагирование с эритроцитами D^{IIIa} и DOL было сильнее, чем с эритроцитами R^N . Авторы пришли к выводу, что антиген ДАК сильнее выражен на эритроцитах D^{IIIa} и DOL, чем на эритроцитах R^N . Антиген ДАК, получивший номер ISBT Rh54, был обнаружен у 4 % доноров африканского происхождения, проживающих в Нью-Йорке.

O1^a

Редкий антиген O1^a обнаружен Kornstad [396]. Он встречается на эритроцитах с ослабленной экспрессией антигенов C, c, e и E и некоторым ослаблением антигена D. Антиген O1^a получил обозначение как серия 700043 ISBT, однако вскоре было выяснено, что он не кодируется локусом *RH* и к системе Rh не относится (см. Система RHAG).

CENR (Rh56)

В 1998 г. Reid и соавт. [558] описали 2 образца комбинированных антител анти- D^w +анти-Rh32, которые не удалось разделить перекрестной адсорбцией эритроцитами $D^w+Rh32-$ и $D^w-Rh32+$.

В 2004 г. эти же авторы сообщили, что эритроциты больного с генотипом $DC^w(e)/D-$, имевшего фенотип Rh:-23,-32 (не содержавшие антигенов D^w и Rh32), взаимодействовали с указанными комбинированными антителами. Антиген, открываемый ими, получил обозначение CeNR. Молекулярно-генетическое обследование CeNR-положительных лиц выявило новый гибридный гаплотип $Ce(1-5)-D(6-10)$. Незадолго до этого было установлено, что этот гибридный ген кодирует также антиген C^w , экспрессия антигенов C и e ослаблена (Westhoff и соавт. [704]). В 2005 г. новый антиген, получивший название CENR, был включен в систему под номером Rh56 (Issitt [372]).

Как показали Beckers и соавт. [158, 160], Roulliac и соавт. [581, 582], аминокислотные замены, проявляющие себя в виде фенотипов D^{Va} , Rh32+, Rh33+ и DBT, обусловлены конверсиями генов *D* и *CE* в экзонах 4 и 5. Они приводят к появлению на полипептидах RHD и RHCE цепей с новыми, необычными последовательностями аминокислот. Эти фрагменты белковых цепей иммуногенны и способны стимулировать образование специфически распознающих их антител. Детальное изучение специфичности антител с эритроцитами редких фенотипов позволило выявить качественные различия антигенов D^w , Rh32, Rh33 и CENR между собой.

Часто встречающиеся антигены Rh

К часто встречающимся относят антигены Rh, частота которых составляет более 99 %. Насчитывают 10 частых антигенов: Hr_o , Hr, Rh total, Hr^B , C-like, Nou, Sec, Dav, MAR и CEST (см. табл. 4.1).

MAR (Rh51)

В 1994 г. Sistonen и соавт. [617] обнаружили очень редкие антитела, которые выявляли один из широко распространенных антигенов, названный MAR и получивший номер Rh51. Сыворотка реагировала со всеми образцами эритроцитов независимо от сочетания антигенов резус и других антигенных систем, за исключением образцов C^w+ , C^x+ , $-D-$ и Rh_{null} .

При обследовании 8 семей авторы установили, что MAR-отрицательные лица имели антиген C^w или антиген C^x , а MAR-положительные – этих антигенов не содержали. Иными словами, при наличии гена, кодирующего продукцию антигена C^w или антигена C^x , отсутствует продукция антигена Rh51 и, наоборот, при наличии гена, кодирующего продукцию антигена Rh51, отсутствует продукция антигенов C^w и C^x . Полученные данные позволили авторам убедительно аргументировать оригинальный вывод о том, что антиген MAR находится в антитетичной связи сразу с двумя антигенами: C^w и C^x .

О’Shea и соавт. [516] описали 52-летнюю женщину $DC^W e/DC^W e$, у которой в результате множественных трансфузий в связи с несколькими операциями на сердце образовались антитела анти-с, анти-Е и анти- $Jk(a)$. Элюат, снятый с эритроцитов с-Е- $Jk(a-)$ после контакта их с сывороткой женщины, агглютинировал эритроциты с-Е- $Jk(a-)$, $DC^X e$, $DC^W C^X e$, но не реагировал с эритроцитами Rh_{null} , DC^W- , $Dc-$. Поскольку ее эритроциты не реагировали с оригинальной сывороткой анти-MAR, авторы пришли к заключению, что дополнительные антитела, выработавшиеся у женщины, являются анти-MAR-подобными. Специфичность этих антител не могла быть признана как анти-MAR, так как некоторые MAR-отрицательные эритроциты очень слабо, но все же реагировали с элюатом. Оригинальная сыворотка анти-MAR была получена от женщины $DC^W e/DC^X e$ и не реагировала с эритроцитами лиц $DC^W e/DC^W e$, $DC^W e/DC^X e$ и $DC^X e/DC^X e$. Анти-MAR-подобные антитела, полученные от человека $DC^W e/DC^W e$, являются первым и пока единственным случаем.

Анти-MAR-антитела обладают дозозависимым эффектом, проявляющимся в более слабой реакции с эритроцитами гетерозигот C^W и C^X , чем гомозигот C^W/C^W и C^X/C^X [617].

Как считает Schenkel-Brunner [597], эпитопы Rh51 ассоциированы с заменами Ala 36 и Gln 41. Другие авторы придерживаются иного мнения. Issitt и Anstee [374] полагают: поскольку замены аминокислот, приводящие к экспрессии C^W и C^X , находятся в разных точках полипептида CE (т. е. C^W и C^X не являются аллелями), аллельность локусов $RH51$ и C^W , C^X , как и антитетичная взаимосвязь этих антигенов, остается недоказанной. Если бы детерминанта MAR включала аланин 36 и глутамин 41, детерминанта C^W – аланин 36 и аргинин 41, а детерминанта C^X – треонин 36 и глутамин 41, то можно было бы сделать вывод, что указанные три антигена являются продуктами аллелей.

Исследование указанных фенотипов на молекулярном уровне, несомненно, даст интересные результаты.

Rh total (Rh29)

Антиген Rh29, описанный как «total Rh», относится к широко распространенным антигенам. Он встречается у всех людей независимо от их расовой принадлежности, в том числе у лиц с редкими фенотипами, обусловленными делецией генов RH : $-D-$, $cD-$, $*D^*$ и др. Исключение составляют лица Rh_{null} , которые не содержат антигена Rh29 и в связи с этим могут вырабатывать соответствующие антитела.

Антитела анти-Rh29 обнаружены Var-Shanu и соавт. [153] и другими исследователями [492] у лиц Rh_{null} , которые более чувствительны к стимуляции Rh-антигенами, чем люди с обычными Rh-фенотипами. Анти-Rh29-антитела явились следствием переливаний крови [492] и беременности [153]. Описано несколько случаев анти-Rh29-антител, вызвавших посттрансфузионные осложнения и ГБН.

Badon и соавт. [150] наблюдали 87-летнюю пациентку, которую готовили к операции по поводу перелома бедра. Женщина имела группу крови O(I) Rh_{null}. В ее сыворотке присутствовали антитела, идентифицированные как анти-Rh29. Поскольку совместимую кровь в пределах США найти не удалось, в связи с прогрессирующей анемией женщине перелили 2 дозы крови O(I) Rh-. Через 3 суток после переливания больная погибла. По заключению специалистов смерть наступила в результате сердечной недостаточности, усугубленной гемолизом. Авторы относят анти-Rh29-антитела к клинически значимым и считают, что трансфузии крови лицам Rh_{null} представляют угрозу жизни, особенно у ослабленных больных. Авторы ставят вопрос о расширении международного регистра редких доноров с целью обеспечения таких больных совместимой кровью.

Rh ауто (Rh39)

Необычность этого антигена состоит в том, что он выявлен с помощью аутоантител. В 1979 г. Issitt, Pavone и Shapiro [375] нашли 2 сыворотки с аутоантителами, которые поначалу были расценены как аллогенные анти-C, поскольку содержались у лиц C-. Однако при адсорбции – элюции обнаружилось, что они взаимодействуют с эритроцитами любого Rh-фенотипа, включая фенотипы Rh-делеций (-D- и Dc-).

Аутоантитела сравнили с антителами анти-Ce (rh₁), анти-G, анти-Hr₀, анти-Hr, анти-C^G, анти-LW, анти-Rh29, анти-Rh34, анти-U, и было показано, что они существенно отличаются.

Поскольку использованные для адсорбции эритроциты с Rh-делецией были Hr-Hr₀+Hr^B-, авторы заключили, что аутоантитела реагируют с антигеном, подобным Rh total (Rh29), но не идентичным ему. Этот антиген получил обозначение Rh39. Он присутствует на эритроцитах всех людей, за исключением эритроцитов Rh_{null}. Анти-Rh39-антитела аллоиммунного происхождения не описаны.

Dav и Nou

Изучение образцов крови 2 женщин, миссис Helen Dav и миссис Nou, проведенное разными авторами (Contreras и соавт. [236, 237], Daniels [243], Nabibi и соавт. [334], Delehanty и соавт. [257]), позволило обнаружить 2 новых широко распространенных антигена, получивших обозначения Dav (Rh47) и Nou (Rh44).

Миссис Dav имела генотип *D*/*D*, миссис Nou – генотип D^{IV}(C)-/D^{IV}(C)-. Эритроциты женщин неодинаково реагировали с сыворотками других лиц, имевших Rh-делеции. Эритроциты Dav+ реагировали только с 4 из 25 сывороток от аллоиммунизированных лиц -D-, Dc-, DC^w- и Rh_{null}. Эритроциты Nou+ также реагировали с этими 4 сыворотками. После адсорбции эритроцитами Dav+ сыворотки утрачивали способность агглютинировать эритроциты Dav+, но продолжали агглютинировать эритроциты Nou+. Адсорбция сывороток эритроцитами Nou+ истощала активность сывороток по отношению к обоим антигенам. Таким образом, миссис Dav имела эритроциты Dav+Nou-, а миссис Nou – эритроциты

Dav+Nou+. Путем последовательной адсорбции сывороток эритроцитами, содержащими (и не содержащими) редкие антигены Evans, R_0^{Har} , Go^a , Riv и частые антигены Hr_0 , Hr, Hr^B , было показано, что антитела анти-Dav и анти-Nou представляют собой ранее неизвестные антитела, реагирующие с разными антигенами. Антитетичных по отношению к Dav и Nou антигенов не найдено.

Hr_0 и Hr

Резус-антитела, продуцируемые лицами $-D-$, $Dc-$, DC^W- , $D^{IV}(C)-$ и Rh_{null} , существенно отличаются от антител, продуцируемых людьми с обычным, без Rh-делеций, фенотипом: cde , CDe или cDE . Если обычные сыворотки антирезус содержат моно- или диспецифические антитела, то сыворотки лиц с делециями *RH*-генов содержат, как правило, полиспецифические резус-антитела, отдельные фракции которых реагируют с общими антигенами, содержащимися во всех эритроцитах $Rh+$ и $Rh-$, за исключением фенотипов делеций [186, 327, 556, 593].

Два из этих общих часто встречающихся антигенов получили обозначение Hr_0 ($Rh17$) и Hr ($Rh18$). Считается, что антиген Hr экспрессирован на эритроцитах, которые лишены некоторых эпитопов антигена Hr_0 , подобно антигенам D^W , $BARC$, Evans, которые встречаются на эритроцитах D^{Va} , D^{VI} , D^{IVb} , лишенных определенных D-эпитопов (см. табл. 4.14).

Антитела анти- Hr_0 и анти-Hr выделяют из полиспецифических сывороток, очищая их от других антител адсорбцией эритроцитами, содержащими Rh-антигены в различных комбинациях, но при условии, что одни из них имеют антиген Hr_0 , а другие не имеют.

В частности, эритроциты миссис Шабалала, имевшей фенотип $e+Hr_0+Hr-hr^S-$, адсорбировали анти- Hr_0 -антитела из сывороток аллоиммунизированных лиц $-D-/-D-$, но оставляли неадсорбированными другие антитела почти идентичной специфичности, названные Shapiro [606] анти-Hr.

Как полагают многие исследователи, названия анти-Hr и анти- Hr_0 в реальности отражают 2 группы антител близкой, но не идентичной специфичности. Антигены Hr и Hr_0 тесно связаны друг с другом, а также с антигенами E и e. Некоторые исследованные сыворотки анти-Hr/ Hr_0 содержали антитела анти-E или анти-e, однако адсорбция эритроцитами $E-e+$ и $E+e-$ соответственно удаляла анти-e и анти-E-активность. Некоторые антитела анти-Hr и анти- Hr_0 лучше реагировали с эритроцитами $E+$, другие – с эритроцитами $e+$. Более поздние наблюдения обнаружили отсутствие эпитопов e и Hr_0 на эритроцитах людей с некоторыми делециями *RH*-гена.

Проведено сравнение адсорбционной емкости эритроцитов разных фенотипов Rh в отношении антител анти-Hr/ Hr_0 . Оказалось, что эритроциты cde адсорбируют антител больше, чем CDe , а эритроциты CDe – больше, чем CDE . Очевидно, что эритроциты $Rh-$ содержат большее количество антигенов Hr и Hr_0 , чем $Rh+$. Отсюда следует вывод: антигены Hr и Hr_0 в большей мере кодируются геном *RHCE*, чем *RHD*.

Hr^B (Bastiaan)

В 1972 г. Shapiro, Roux и Brink [607] описали сыворотку женщины, миссис Bastiaan. Сыворотка агглютинировала все образцы эритроцитов, за исключением собственных. Антитела, сохранившиеся после адсорбции сыворотки эритроцитами *cDE/cDE*, названы авторами анти-hr^B (см. hr^B), а совокупная специфичность антител сыворотки миссис Bastiaan, по предложению Rosenfield, Allen, Rubinstein [570], была обозначена анти-Hr^B. Антиген получил обозначение Hr^B (Rh34). Issitt, Pavone и Shapiro [375] показали, что у лиц с делециями *RH*-генов этот антиген на эритроцитах отсутствует. Антитела анти-Hr^B обнаружены Hackel [335] у лиц –D–. Сыворотки анти-Hr^B содержат трудносепарируемые антитела анти-Hr^B + анти-hr^B.

Влияние резус-принадлежности на антителогенез

С целью ответа на вопрос: влияет ли резус-принадлежность на способность людей вырабатывать антитела к аллоантигенам, нами [37, 45, 46] проведено кооперированное исследование, в котором приняли участие иммуносерологи Центрального НИИ гематологии и переливания крови, Московской городской и областной СПК, Кировского, Узбекского и Армянского институтов гематологии и переливания крови, Одесской и Свердловской ОСПК.

Как видно из табл. 4.27, количество резус-отрицательных лиц среди женщин, имеющих HLA-антитела, составляло от 16 до 80 % (в среднем – 40,8 %), что почти в 3 раза больше, чем при нормальном распределении резус-фактора в популяции (около 14 %).

Таблица 4.27

Распределение Rh+ и Rh– среди женщин, имеющих HLA-антитела

Учреждения	Количество лиц, имеющих HLA-антитела		
	Всего	Rh+	Rh–
Центральный НИИГПК	237	174 (73,4 %)	63 (26,6 %)
Кировский НИИГПК	308	208 (67,5 %)	100 (32,5 %)
Узбекский НИИГПК (русские)	234	61 (26,1 %)	173 (73,9 %)
Узбекский НИИГПК (узбеки)	143	87 (60,8 %)	56 (39,2 %)
Свердловская ОСПК	87	73 (83,9 %)	14 (16,1 %)
Армянский НИИГПК	15	3 (20,0 %)	12 (80,0 %)
Всего	1024	606 (59,2 %)	418 (40,8 %)

Полученные данные свидетельствуют о том, что резус-отрицательные лица значительно чаще сенсибилизируются к HLA-антигенам, чем резус-положительные. Однако столь высокая частота сенсибилизации среди резус-отрицательных женщин наводит на мысль о том, что в процессе подбора материала могла быть допущена методическая ошибка, связанная с тем, что в силу существующего положения поиск антител проводят, как правило, у женщин,

имевших неблагоприятный акушерский анамнез, а, как известно, контингент женщин, имевших иммунологические конфликты в течение беременности, представлен в основном резус-отрицательными лицами.

С тем чтобы проверить достоверность полученных данных и исключить возможную ошибку в подборе материала, мы провели специальную серию исследований: обследовали здоровых женщин, являющихся кадровыми донорами Городской станции переливания крови г. Москвы. Обследовано 1050 женщин. Количество беременностей и родов у них варьировало от 1 до 10. Какие-либо осложнения беременности в виде иммунологического конфликта (ГБН) женщины отрицали. Среди указанного количества – 833 (84 %) женщины были резус-положительными, 167 (15,9 %) – резус-отрицательными. У 237 (22,5 %) женщин имелись HLA-антитела. В табл. 4.28 представлены данные о частоте фенотипов Rh-Hr у женщин, имеющих HLA-антитела. Обращает на себя внимание факт, что среди сенсibilизированных к HLA женщин фенотип cde встречается в 29,6 % случаев, что более чем в 2 раза превышает частоту резус-отрицательных лиц в популяции.

Таблица 4.28

Распределение фенотипов Rh-Hr у женщин, имеющих HLA-антитела

Фенотип	Частота фенотипа, %			
	у женщин с HLA-антителами (n=181)	в популяции		
		n=681 [37]	n=1173 [111]	n=2850 [14]
ccddee	29,6	14,5	12,3	13,1
cCDee	30,8	37,5	37,6	34,3
ccDEe	13,5	13,6	11,5	11,8
cCDEe	17,2	16,0	15,8	13,6
CCDee	8,6	12,1	15,5	16,8
ccDee	0	2,2	2,0	2,2

Обращает на себя внимание, что частота фенотипов с сочетанием антигенов С и D у сенсibilизированных женщин несколько ниже, чем при нормальном распределении. Так, частота фенотипа cCDee среди сенсibilизированных составила 30,8 %, в общей популяции – 37 %. Фенотип CCDee среди сенсibilизированных имел частоту 8,6 %, в популяции – 12–16 %.

Полученные нами данные убеждают в том, что резус-принадлежность действительно является фактором, влияющим на иммунный ответ к аллоантигенам. Об этом свидетельствуют также данные, опубликованные Т.М. Пискуновой [85] и А.Г. Башлай [14]. Среди обследованных ими 54 лиц, имевших антитела анти-К, анти-Fy^a, анти-Jk^a, 20 человек, т. е. 37 %, были резус-отрицательными, что существенно выше частоты резус-отрицательных в популяции.

М.А. Крохина и В.И. Пинзур [45] иммунизировали доноров стафилококковым анатоксином с целью получить антистафилококковые антитела. Оказалось, что респондеров (выработавших антистафилококковые антитела) среди резус-отрицательных доноров было больше – 92,3 %, среди резус-положительных

меньше – 77,2 % (табл. 4.29). Относительный риск сенсibilизации (R) для резус-отрицательных соответствовал 3,56. Вместе с тем частота нереспондеров (не выработавших антитела) среди резус-отрицательных лиц была почти в 3 раза ниже.

Полученные данные свидетельствуют о том, что резус-отрицательные лица более склонны вырабатывать антитела не только к аллоантигенам, но и к гетероантигенам (в данном случае к стафилококковому анатоксину).

Таблица 4.29

Распределение Rh+ и Rh– среди лиц, иммунизированных стафилококковым анатоксином

Число иммунизированных	Респондеры	Нереспондеры
79 Rh+	61 (77,2 %)	18 (22,8 %)
39 Rh–	36 (92,3 %)	3 (7,7 %)

Разные соотношения резус-положительных и резус-отрицательных лиц в популяции и среди людей, имеющих антилимфоцитарные, антиэритроцитарные и антистафилококковые антитела, дают основание предполагать существование определенной связи между генами *RH* и генами иммунного ответа *Ir*, несмотря на то, что они располагаются на разных хромосомах.

Поскольку в отсутствие гена *D* выработка антител происходила в 2 раза чаще, чем при его наличии, можно предположить, что способность к гуморальному иммунному ответу на аллоантигены связана с геном *RHce*.

Полученные нами фактические данные о неодинаковой способности лиц Rh+ и Rh– вырабатывать антитела, помимо теоретического интереса, могут быть использованы в прикладных целях: при заготовке сывороток HLA, отборе респондеров для искусственной иммунизации с целью получения диагностических и лечебных сывороток.

Антителогенез у больных СПИДом

Считается, что люди, инфицированные вирусом иммунодефицита человека (синдром приобретенного иммунодефицита), не способны вырабатывать антитела к антигенам эритроцитов. Вирус угнетает функцию Т-лимфоцитов CD4+ и таким образом разрывает цепь кооперированного клеточного взаимодействия, присущего нормальному иммунному ответу. При таких условиях продукция иммунных антител затруднена. Иллюстрацией этого положения могут служить наблюдения Vostor и соавт. [176]. Авторы исследовали сыворотку крови 8 резус-отрицательных больных СПИДом, получавших множественные переливания резус-положительных эритроцитов в связи с развившейся у них анемией. Скрининг антител проводили спустя 8–65 недель после трансфузий. Ни у одного из больных не выработалось анти-D-антител, несмотря на то, что им было перелито от 2 до 11 доз эритроцитов каждому. В то же время 6 больных D–, лечившихся по поводу других заболеваний, получили от 1 до 9 трансфузий эритроцитов D+. У всех больных в течение 7–19 недель после трансфузий выработались анти-D-антитела.

Онтогенез и филогенез антигенов Rh

Rh-антигены формируются у человека в раннем периоде внутриутробного развития: как только в тканях эмбриона появляются эритроидные клетки.

Первые работы об обнаружении антигенов резус в тканях abortированных эмбрионов относятся к началу 1940-х годов. Bornstein и Israel в 1942 г., Stratton в 1943 г., Chown в 1955 г. нашли антигены резус у 6–9-недельных эмбрионов, а Bergstrom и соавт. [165] – у 38-дневного эмбриона.

П.Н. Косяков и Л.Н. Муравьева [71] выявили 5 антигенов резус – C, c, D, E и e – у всех 94 обследованных ими плодов 10–28-недельного возраста. Таким образом, к моменту рождения все Rh-детерминанты полностью сформированы.

Раннее формирование антигенов резус у плода имеет медицинское значение. Искусственное прерывание беременности в срок 10–12 недель может привести к аллоиммунизации женщины и невозможности для нее в дальнейшем родить здоровых детей. Пагубное влияние на закладку тканей эмбриона могут оказывать резус-антитела матери, стимулированные предыдущими родами. В этом случае гемолитическая болезнь плода выражена в особо тяжелой форме, несовместимой с жизнью (водянка головного мозга, уродства).

Ballas и соавт. [152], Sieff и соавт. [6111] установили, что экспрессия вещества Rh увеличивается по мере дифференцировки эритроидных предшественников в зрелые эритроциты.

Mazumdar [468] отметил, что эритроидные клетки способны агглютинироваться сыворотками антирезус на стадии нормобластов.

Green и Daniels [312] применили экспериментальную модель, воспроизводящую *in vitro* стадии эритропоэза. Авторы выделили клетки CD34 из пуповинной крови, используя для этого ферромагнетики, конъюгированные с антителами, и магнитные колонки. Далее взвесь культивировали в сывороточной среде с эритропоэтином. Культуральные клетки исследовали методом проточной цитометрии с моно- и поликлональными антителами анти-D, анти-C, анти-c и анти-e. Поверхностные группоспецифические мембранные протеины и гликопротеины появились в такой последовательности: на 4-й день культивирования – CD47 и RhAG (Rh-ассоциированный гликопротеин), на 7-й день – гликофорин A, на 10–12-й день – Rh-полипептиды. Эпитопы eрD6/7 выявляли несколько раньше, чем эпитопы eрD1–eрD9 и антигены C, c и e.

Rh-антигены в процессе эмбриогенеза формируются в определенной последовательности. В начале нормобластной фазы эритропоэза появляются Rh-гликопротеины, затем Rh-полипептиды, не несущие еще Rh-специфичности. Через некоторое время, к концу нормобластной фазы, на полипептидах начинают появляться эпитопы антигенов D и C.

Серологически активный субстрат Rh, в противоположность групповым субстанциям полисахаридной природы не растворяется в воде. Он присутствует исключительно в мембране эритроцитов и их предшественников [281].

Антигены Rh обнаружены в клетках раковых опухолей и в метастазах у

резус-положительных больных (П.Н. Косяков [69]). Раковые клетки резус-отрицательных больных не содержали антигенов Rh.

В других органах и тканях, а также жидкостях организма Rh-антигены отсутствуют. Специально проведенные исследования не выявили Rh-антигенов в слюне, амниотической и семенной жидкости, лейкоцитах, тромбоцитах. Rh-антигены отсутствовали также в культивируемых клетках амниона [293] и сперматозоидах [426, 269, 540].

Rh-антигены находят только у человека и некоторых видов обезьян, в основном человекообразных [120, 486, 487, 710]. Однако, как показали Мооге и соавт. [Abstracts 14th Congr. ISBT, 1975, P. 58], эритроциты шимпанзе, бабуинов и зеленых мартышек не адсорбируют антитела анти-Hr/Hr_o, т. е. не содержат характерного для людей Hr_o-антигена.

Интересные находки описали Blancher и соавт. [170]. Авторы использовали набор моноклональных анти-D-антител (70 серий IgG и 27 серий IgM) для сравнительного исследования эритроцитов человекообразных обезьян – шимпанзе, горилл, орангутанов, гиббонов – и нечеловекообразных обезьян – макак и бабуинов. Положительные реакции с эритроцитами обезьян сыворотки IgM давали реже, чем сыворотки IgG. Эритроциты африканских обезьян реагировали в основном с сыворотками IgG. Большинство анти-D-антител IgG (61 из 70) реагировали с эритроцитами горилл, подтверждая таким образом, что антиген, присутствующий в эритроцитах горилл, подобен D-антигену человека. Большинство анти-D-антител, не реагирующих с эритроцитами шимпанзе, не взаимодействовали также с эритроцитами людей, которые содержали парциальный антиген D^{IVb}. В то же время сыворотки, агглютинирующие эритроциты D^{IVb} человека, давали положительные реакции почти со всеми образцами эритроцитов шимпанзе. Результаты, наблюдаемые с сыворотками антирезус других (не анти-D) специфичностей, подтвердили, что шимпанзе, гориллы и гиббоны экспрессируют с-подобный (с-like) антиген. Антигены C, E и e у всех видов исследованных приматов отсутствовали.

Shaw [608] исследовал эритроциты приматов тремя моноклональными сыворотками анти-LW^{ab} и несколькими сериями сывороток с различной специфичностью антирезус. Первая из анти-LW^{ab}-сывороток реагировала с эритроцитами горилл и макак-резус, но не реагировала с эритроцитами орангутанов, бабуинов и мартышек. В противоположность этому 2 другие сыворотки реагировали с эритроцитами всех указанных обезьян. Эритроциты шимпанзе реагировали только с третьей из использованных сывороток анти-LW^{ab}.

Неодинаковое реагирование эритроцитов обезьян свидетельствовало о том, что использованные анти-LW^{ab}-антитела распознают разные эпитопы антигена LW на эритроцитах обследованных животных. У некоторых обезьян LW-антиген экспрессирован в виде парциальных вариантов, не встречающихся у людей.

Моноклональные сыворотки анти-D реагировали по-разному: одни агглютинировали эритроциты человека, горилл и шимпанзе, другие – эритроциты всех исследованных групп приматов, включая человека.

Далее Blancher и соавт. [171] исследовали 53 моноклональные анти-D-сыворотки с панелью эритроцитов шимпанзе. Панель включала образцы, содержащие различные комбинации антигенов R, C, E и F, которые считаются гомологами антигенов системы Rh-Hr человека. Результаты реакций с эритроцитами шимпанзе и человека иногда совпадали, однако не позволяли идентифицировать шимпанзе как резус-положительных и резус-отрицательных подобно человеку. Установлено, что эритроциты обоих сравниваемых видов (человека и шимпанзе) содержат эпитопы eрD5, eрD6/7 и eрD8 и в то же время эритроциты шимпанзе не содержат эпитопов eрD1, eрD2, eрD3 и eрD4, как это имеет место в эритроцитах человека, содержащих парциальные антигены D^{IVb} и D^{Vc}.

Поликлональные сыворотки анти-D не реагировали с эритроцитами макак-резус [620].

Socha и соавт. [619], используя 49 анти-D-моноклональных реагентов IgG и IgM, отметили, что антитела IgM сильнее и чаще реагировали с эритроцитами нечеловекообразных обезьян как Старого, так и Нового Света. Эритроциты человекообразных обезьян Нового Света, наоборот, реагировали лучше с IgG, но хуже с IgM. Некоторые эпитопы, выявляемые этими антителами на эритроцитах макак, напоминали D-антиген человека.

Как показали Roubinet и соавт. [579], число участков антигена D на эритроцитах человека и шимпанзе приблизительно одинаково. У горилл оно отличается большой вариабельностью – от 48 до 230 тыс. на 1 эритроцит. Авидность анти-D-антител по отношению к эритроцитам шимпанзе и горилл несколько ниже, чем по отношению к эритроцитам человека. Интересно отметить, что обработка эритроцитов шимпанзе папаином усиливает реакцию с IgG анти-D-антителами, а обработка этим ферментом эритроцитов горилл угнетает реакцию вследствие разрушения D-подобных эпитопов, которые имеют эти обезьяны.

При хромосомном картировании RH-подобного локуса шимпанзе, проведенном Calvas и соавт. [191], установлено, что этот локус располагается на хромосоме 1 в области 1p36.1–p34.2, т. е. практически в той же области генома, что и у человека.

Наряду с антигенным сходством эритроцитов человека и обезьян было выявлено их существенное различие. Blancher и соавт. [169] использовали 18 серий моноклональных антител к эритроцитам человека, продуцируемых гетерогрибридами макака × мышь. Все серии антител давали одинаковые положительные реакции с эритроцитами человека любого фенотипа, за исключением эритроцитов Rh_{null}. Одни сыворотки содержали антитела, реагирующие с антигенами Kell и Rh, другие – антитела к антигенам CD55, CD44, CD59 или к гликофоринсвязанным антигенам системы Diego (Wg^b), системы Gerbich (Ge4) и других.

Westhoff и соавт. [703] сравнили геномную организацию Rh-локуса человека и гомологичную Rh-структуру мышей *Mus musculus*. Для сравнения использовали мРНК из библиотеки кДНК спленоцитов мыши. Оказалось, что мыши несут только один ген RH. Полипептид, кодируемый этим геном, отличается от

Rh-полипептида человека на одну аминокислотную последовательность. Rh-полипептид мыши состоит из 418 аминокислот, Rh-полипептид человека – из 417. Нуклеотидная последовательность генов и последовательность аминокислот в Rh-полипептиде мыши и человека на 85 % были идентичны. Rh-белок, экспрессируемый на поверхности эритроцитов мышей, имеет мол. массу 32 кДа, сопоставимую с Rh-полипептидом человека (30–32 кДа). Предполагают, что рассматриваемые виды млекопитающих отделились от общего предка в процессе эволюции около 80 миллионов лет назад.

Несмотря на большое структурное сходство Rh-белка мыши и человека эритроциты мыши не реагируют с анти-D-антителами человека в серологических реакциях. Авторы объясняют это тем, что одинаковые Rh-полипептидные последовательности, экспрессированные на эритроцитах человека и мыши, размещаются на разных экстрацеллюлярных петлях полипептида. Размещение D-подобных эпитопов мыши не соответствует конфигурации рецепторов анти-D-антител человека.

Геногеография антигенов Rh

Во время Первой мировой войны два немецких врача, супруги Гиршфельд, анализируя переливания крови бесчисленному количеству раненых, обратили внимание на неодинаковое распределение групп крови у представителей разных национальностей.

Действительно, частота групп крови неодинакова у различных народов. Общая закономерность выражается в том, что по мере продвижения с Запада на Восток уменьшается частота группы A(II); с Востока на Запад уменьшается частота группы B(III); с Севера на Юг увеличивается частота группы O(I). Среди европеоидов до 19 % резус-отрицательных. Монголоиды почти все резус-положительные. Частота Rh-фактора (антигена D) у китайцев – 99,4 %; у японцев – 99,6 %; у корейцев \approx 100 %.

В фашистской Германии работы Гиршфельда, основоположника геногеографии, послужили научным обоснованием теории высшей арийской расы. Поскольку резус-фактор впервые обнаружен у обезьян, народы Азии, среди которых концентрация резус-антигена особенно высока, причислили к низшей расе, не достойной занимать высшие этажи социума. Концепция высшей (арийской) расы со временем трансформировалась в идею создания этнического оружия, с помощью которого можно было бы избирательно разрушать генетический аппарат представителей отдельных рас и этнических групп. В известном смысле это оружие было создано самой природой. Неодинаковое распределение групп крови на Земле объясняют антигенной мимикрией возбудителей чумы и оспы. Бациллы чумы содержат антиген O, вирусы оспы – антиген A. Эпидемии чумы, имевшие место в средние века, выбивали из популяции преимущественно людей группы O(I), оспы – людей группы A(II). В Центральной Азии, Индии, Китае, Северной Африке, где чума и оспа

особенно свирепствовали, частота группы В(III) оказалась наиболее высокой. В Гренландии, где в XIII в. от чумы умерло более половины населения, значительно реже встречается группа О(I), а в Полинезии, где чумы не было, свыше 90 % жителей имеют группу О(I).

Резус-фактор не является мишенью для микроорганизмов и каких-либо других внешних объектов. Тем не менее, распределение антигенов Rh у различных народов имеет свои особенности (табл. 4.30).

Таблица 4.30

Распределение антигена D у различных народов*

Национальность	Частота, %	
	D+	D-
Русские	85,9	14,0
Норвежцы	84,5	15,4
Лопари (Швеция)	96,3	3,6
Югославы	84,5	15,5
Арабы	70,0	26,6
Банту, эфиопы	94–96	4–6
Эскимосы	99–100	0–1
Мексиканцы	100	0,00
Индейцы (США)	90–98	2–10
Австралийцы (аборигены)	100	0,00
Австралийцы (белые)	82,2	17,7
Китайцы, корейцы	98–100	0–1,5
Баски	64,4	35,6
Евреи (Канада)	91,8	8,1
Негры	85–92	8–15
Эквадорцы	96,8	3,1
Японцы	98,5–100	0–1,5
Гавайцы, папуа, маори	99–100	0–1

* По материалам А.К. Туманова, В.В. Томилина [110] и др. источникам.

Распределение антигенов резус среди населения России и сопредельных стран подробно рассмотрено в фундаментальном двухтомном труде Ю.Г. Рычкова, О.В. Жуковой, В.А. Шереметьевой и др. [26, 27].

Среди русского населения независимо от области проживания антигены Rh-Hr распределены более или менее одинаково: $\approx 85\%$ D+, $\approx 15\%$ D- (табл. 4.31). Однако по мере продвижения с Запада на Восток можно уловить некоторую тенденцию увеличения частоты антигенов D и E среди русских вследствие метисации населения. Особенно высока частота этих антигенов у представителей монголоидных рас – ханты [125] и хакасов [1]. Среди ханты частота антигена E достигает 72,5 %, у хакасов – 53,8 %.

Для сравнения: у русских частота антигена E составляет 22,3–31,0 % в Московской, Нижегородской и Смоленской областях, а в Свердловской и Тюменской областях – существенно выше (44–46 %).

Таблица 4.31

Распределение антигенов и фенотипов Rh-Hr у разных народов

Антигены, фенотипы	русские, Москва (n = 1 173) М.А. Уминова, 1967 [111]	русские, Москва (n = 14 378) С.И. Донсков, 2004	русские, Дзержинск (n = 9 765) В.И. Червяков, 2000 [126]	русские, Смоленск (n = 9 997) Н.М. Михайлова, 2003 [80]	русские, Первоуральск (n = 4 652) А.Е. Скудицкий, 2001 [101]	русские, Сургут (n = 9 632) Н.Н. Меркулова, 1999 [77]	коми, Сыктывкар (n = 18 090) В.А. Мороков, 1992 [82]	ханты, Сургут (n = 302) Е.А. Хромова, 2003 [125]	монголы, Улан-Батор (n = 535) Ч. Шараф, 1970 [127]	хакасы, Абакан (n = 429) А.С. Абдина, 2000 [1]	азербайджанцы, Баку (n = 1 690) Р.К. Таги-заде, 2004 [106]	армяне, Ереван (n = 1 400) В.М. Нерисян, 1985 [84]
D	85,9	82,0	83,7	84,9	87,7	85,7	85,5	99,3	99,4	95,9	94,2	86,3
C	70,8	68,7	71,8	63,1	86,3	73,1	67,1	61,2	82,6	89,1	70,4	71,4
E	31,0	22,3	27,0	29,0	44,0	46,0	37,2	72,5	52,7	53,8	31,4	29,6
c	84,0	78,6	81,2	81,5	82,0	81,4	82,2	86,4	66,0	89,1	62,1	80,4
e	96,8	98,2	88,4	98,0	99,0	99,0	95,7	76,8	89,7	88,4	92,9	97,5
CcDee	37,7	35,6	35,4	34,4	33,5	33,5	29,2	11,9	14,8	29,6	20,0	34,4
CCDee	15,5	20,1	18,8	16,1	15,7	20,2	17,8	13,6	32,0	9,8	32,0	19,3
CcDEe	15,9	10,4	16,3	12,3	24,6	19,3	18,0	35,8	32,7	36,4	16,5	16,7
ccDEe	11,5	9,7	9,8	14,3	13,3	8,6	14,6	13,9	7,7	3,3	10,6	11,8
ccDEE	3,1	1,7	1,7	1,2	0,4	0,5	4,4	23,2	9,4	1,6	2,3	2,4
ccDee	2,1	2,6	1,7	3,9	0,4	1,9	1,4	1,3	0	2,6	11,8	2,8
ccddee	12,4	16,8	14,9	15,1	10,8	14,0	12,2	0,7	0,4	2,9	5,4	11,2
Ccddee	1,0	1,9	1,2	снп	2,1	0,01	0,7	0	0,2	0	снп	2,0
ccddEe	0,3	0,2	0,2	снп	0,2	0,2	0,2	0	0	0	снп	0,4
CCddee	0,3	0,1	0,1	снп	0,2	0,02	0,02	0	0	0	0	снп
CcDEE	0,2	0,1	0	0,3	0,1	0,05	0,2	0	0,9	0	снп	0,14

Примечание. снп – сведения не представлены.

Как полагает А.С. Абдина, хакасы в процессе этногенеза занимали промежуточное положение между монголоидной и европеоидной расами, начиная свое восхождение от европеоидов. Несмотря на то что по многим антропометрическим параметрам их относят к монголоидам, некоторые признаки, например частота антигена KEL1, указывают на близкое их родство с европеоидными расами.

Типичные монголоиды (китайцы, японцы) антигена KEL1 не содержат.

У монголов частота антигена KEL1 0,4 %, у хакасов – в 10 раз больше (4 %), что приближает их к европеоидам, у которых частота этого антигена 6–9 %.

Относительно высокую частоту фактора D регистрируют среди азербайджанцев (94,2 %), хотя они не являются монголоидами, а относятся к тюркским народам, стоящим ближе к европеоидным расам. В то же время частота антигена hr' (c) у азербайджанцев (62,1 %) самая низкая среди сравниваемых популяций и практически соответствует частоте этого фактора у монголов (66,0 %).

По данным за 2004 г. (см. табл. 4.31) среди жителей Москвы (доноров крови СПК ГНЦ) количество резус-отрицательных лиц возросло по сравнению с 1967 г. с 14 до 19 %. Это, по-видимому, связано не с изменением соотношения генов *RHD* и *RHCE* в московской популяции за период с 1967 г. по 2004 г. (см. табл. 4.31), а с активным привлечением к донорству резус-отрицательных лиц, кровь которых нередко является дефицитной.

Близкие значения частоты антигенов Rh-Hr наблюдают у русских, коми и армян, хотя они также имеют свои особенности (см. табл. 4.31).

Wagner и соавт. [695] привели данные о распределении групповых факторов крови среди 70 тыс. обследованных жителей Юго-Западной Германии. Частота гаплотипов *RH* составила: *cde* – 0,394; *CDe* – 0,431; *cDE* – 0,136; *cDe* – 0,021; *Cde* – 0,011. Антиген D категории VI встречался с частотой 0,02 %.

По данным Yan и соавт. [726], у китайцев народности хан частота гомозигот *C/C* составляет 43,8 %, гомозигот *E/E* – 5,7 %, гомозигот *c/c* – 9,0 %. Аналогичные показатели у европейцев существенно ниже: *C/C* – 20 %, *E/E* – 2 %, а *c/c* выше – 80 %.

Интересные данные получены Jeremiah и Odumodu [380] при обследовании представителей отдельных этнических групп нигерийцев (Калабар, Нигерия). Оказалось, что все 528 человек из племен ибибио, эфик и ибо являются носителями антигена с (hr'). В то же время антиген С (rh') у представителей этих племен встречается редко или вовсе отсутствует. Среди ибибио частота антигена С (rh') – 3,6 %, среди ибо – 2,8 %, среди эфик – 0 %.

Распределение антигенов Rh при опухолях

Нами [28, 30] была исследована ассоциативная связь резус-принадлежности с предрасположенностью к опухолевым заболеваниям. Проанализировали данные обследования 1457 онкологических больных и 18 090 здоровых лиц (контрольная группа).

Частота антигена Rh₀(D) в большинстве обследованных групп больных не отличалось от таковой у здоровых (табл. 4.32). Исключение составили больные с опухолями толстой кишки, кожи, щитовидной железы, желудка (мужчины) и гемобластозами. Среди них чаще встречались Rh-отрицательные (16,26–25,76 %).

Распределение антигенов Rh-Hr у больных с злокачественными опухолями

Локализация опухоли	Количество обследованных	Частота антигенов, %				
		D	C	E	c	e
Рак полости рта	45	80,0	66,7	28,9	84,4	97,8
Рак пищевода (мужчины)	39	87,2	71,8	30,8	76,9	100*
Рак желудка (мужчины)	172	80,8	71,5	25,6*	79,7	98,8
Рак желудка (женщины)	109	84,4	66,1	28,4	84,4	96,3
Рак толстой кишки (мужчины)	67	83,6	68,7	20,9*	76,1	98,5
Рак толстой кишки (женщины)	56	83,9	66,1	42,9	89,3	96,4
Рак бронхов и легких (мужчины)	222	87,8	71,6	81,5	81,5	97,8
Рак бронхов и легких (женщины)	40	90,0	67,5	40,0	92,5	97,5
Рак молочной железы	322	88,2	65,8	40,4	85,7	96,0
Рак матки, яичников	180	88,9	70,0	36,1	82,8	95,6
Опухоли костей, хрящей, сухожилий (мужчины, женщины)	31	93,5	64,5	45,2	87,1	96,8
Рак кожи (мужчины, женщины)	67	80,6	70,1	28,4	88,1	100*
Рак щитовидной железы	41	93,6	60,98	45,2	75,6	96,8
Гемобластозы (мужчины, женщины)	66	74,2*	63,6	28,8	83,3	97,0
Всего больных (мужчин, женщин)	1 457	85,9	67,7	34,9	83,9	97,0*
Контрольная группа (здоровые мужчины, женщины)	18 090	86,8	67,1	37,2	82,1	95,6

Фенотипирование эритроцитов больных по минорным антигенам – G, C, c, E, e, D^u – позволило выявить некоторые особенности их распределения (см. табл. 4.32). Так, антиген E встречался с низкой частотой у мужчин, больных раком желудка и толстой кишки (25,6 и 20,9 % соответственно, при норме 37,17 %).

По сравнению со здоровыми людьми больные с опухолями реже имели фенотип ccDEE (2,99 % при норме 4,35 %). Среди больных женщин очень редко встречался антиген D^u, который был обнаружен лишь в 2 случаях среди 1854 больных с гормонально-зависимыми опухолями (рак матки, яичника, молочной железы, толстой кишки). Среди здоровых лиц антиген D^u имеет частоту 1,37 % (табл. 4.33).

Вместе с тем у больных с опухолями желудка, толстой кишки, легких и бронхов чаще определялись сочетания CcDee (31,85 %), ccDee (2,92 %) и Ccddee (1,39 %), гаплотипы cDe (4,16 %), Cde (2,68 %).

Распределение фенотипов Rh-Hr у больных с злокачественными опухолями

Локализация опухоли	Количество обследованных	Частота фенотипов, %					
		cDEe	cDE	cDe	cde	Ccde	CcD ^u e
Рак полости рта	45	11,1	2,2	2,2	17,8	2,2	0
Рак пищевода (мужчины)	39	12,8	0	2,6	12,8	0	2,6
Рак желудка (мужчины)	172	8,2*	1,2*	0,6	17,4	0,6	1,2
Рак желудка (женщины)	109	12,8	3,7	4,6	12,8	2,7	1,8
Рак толстой кишки (мужчины)	67	9,0	1,5*	4,5	16,4	0	0*
Рак толстой кишки (женщины)	56	17,0	3,6	1,8	10,7	5,4*	0*
Рак бронхов и легких (мужчины)	222	13,1	2,3	2,3	10,4	1,8	0,5
Рак бронхов и легких (женщины)	40	17,5	2,5	2,5	10,0	0	0
Рак молочной железы	322	16,8	4,0	2,8	10,6	1,2	0,1*
Рак матки, яичников	180	13,9	4,4	1,7	10,0	1,1	0,1*
Опухоли костей, хрящей, сухожилий (мужчины, женщины)	31	16,1	3,2	9,7	6,5	0	0
Рак кожи (мужчины, женщины)	67	10,5	0	1,5	16,4*	1,5	1,5
Рак щитовидной железы	41	16,1	3,2	9,7	6,5	0	0
Гемобластозы (мужчины, женщины)	66	9,1	3,0	3,0	21,2*	4,6*	0
Всего больных (мужчин, женщин)	1 457	13,7	2,3*	2,9*	12,3	1,4*	0,5*
Контрольная группа (здоровые мужчины, женщины)	18 090	14,6	4,4	1,4	12,2	0,7	1,4

* Различия достоверны: $p < 0,001-0,05$.

Таким образом, выявленные различия частоты антигенов системы Rh связаны главным образом с распределением минорных специфичностей Rh и редких генных комплексов *cDe* и *Cde*. Среди большинства обследованных групп больных реже встречалось сочетание генов *cDE*. Можно предположить, что лица с этим гаплотипом менее склонны к накоплению мутаций, приводящих в итоге к опухолевому росту. Полученные нами данные не противоречат гипотезе трансформации нормальной клетки в опухолевую в результате многоступенчатого процесса накопления генетических изменений (Ю.Н. Кобзев, Е.В. Флейшман [66]). К патогенетическим факторам мутаций относят транспозоны ретровирусного происхождения. Такие мобильные элементы, несущие онкогены, встраиваясь в клеточную ДНК вблизи протоонкогенов, могут активировать их экспрессию. В частности, изменение функций антионкогена *ABL1* в позиции 9.q.34.1 (рядом с локусом генов *ABO*, 9.q.34.2) при образовании гибридного гена *BCR/ABL* способствует развитию миело- и лимфолейкоза (Г.И. Абелев [2]). Утрата антионкогена *p73* в позиции 1p.36.3 локуса *RH* (1p.36.1-1p34.3) в 47 % случаев связана с возникновением гемобластоза, а также рака молочной железы, прямой кишки, легких, нейробластомы (И.Б. Зборовская [57]). Эти данные позволяют предположить, что изменения структуры генов *RH* могут быть

ассоциированы с возникновением некоторых видов онкопатологии. Вместе с тем следует признать, что гены, контролирующие синтез эритроцитарных антигенов, к процессу канцерогенеза могут иметь лишь косвенное отношение. Показатель относительного риска (RR) онкологических заболеваний, рассчитанный нами для лиц, имеющих гены *cDe* и *Cde*, составляет 2,06 и 2,98 соответственно. Это несравненно ниже, чем риск возникновения болезни Бехтерева, синдрома Рейтера, ювенильного ревматоидного артрита у носителей гена *HLA-B27*, где величина RR достигает 90 (Ю.М. Зарецкая [54], В.Н. Шабалин, Л.Д. Серова [128]). Таким образом, выявленные нами коррелятивные связи можно квалифицировать как слабые ассоциативные. Вместе с тем они являются статистически значимыми и могут служить основанием для разработки профилактических мероприятий.

Н.Д. Герасимова [29] отметила интересную особенность онкологических больных. Способность вырабатывать антиэритроцитарные антитела у них оказалась наиболее низкой (индекс аллоиммунизации 0,15 %) из всех категорий обследованных, включая здоровых лиц – доноров крови.

Van der Schroeff и соавт. [676] выявили генетическую связь между вариабельной эритродермией (заболеванием, имеющим аутосомно-доминантный характер наследования) и локусом *RH*. Наследственная передача этого заболевания у большой группы детей была связана с генным комплексом *cde*. Среди 27 обследованных детей только у одного ребенка *cde*-комплекс и эритродермия наследовались раздельно.

Распределение антигенов Rh при анемиях и лейкозах

При лейкозе, полицитемии, гемолитической анемии иногда обнаруживаются две популяции эритроцитов, несущих разные антигены Rh, например: *CDe* и *cde*. Иными словами, один клон эритроцитпродуцирующих клеток пациента производит эритроциты, на которых экспрессированы продукты одного гаплотипа *RH*, а другой клон производит эритроциты, на которых экспрессированы продукты другого гаплотипа *RH*. В некоторых случаях, особенно при лейкозе, экспрессия антигена D была подавлена.

Двойные популяции эритроцитов (D+ и D–), а также снижение экспрессии антигена D, создают видимость повышенной частоты резус-отрицательных лиц в группе больных с данным заболеванием.

По нашим подсчетам, среди больных лимфогранулематозом, лечившихся в Гематологическом научном центре РАМН (1960–1980 гг.), частота резус-отрицательных лиц достигала 25 %, что указывает на возможную связь этого заболевания с резус-принадлежностью человека. Более высокая частота резус-отрицательных лиц среди больных лимфогранулематозом отмечена Mourant и соавт. в 1978 г.

На выраженное изменение частоты лиц D+ и D– среди больных гемолитическими анемиями указали М.А. Умнова, Ю.И. Лорие и Ф.Э. Файнштейн [115]

(табл. 4.34). Так, частота резус-отрицательных лиц при врожденной гемолитической анемии составила более 36 %, при гипо- и апластической анемии и болезни Маркиафавы – Микели – 24,77 и 59 % соответственно. Среди лиц, страдающих болезнью Верльгофа, частота распределения антигена D такая же, как среди здоровых.

Таблица 4.34

Распределение D-антигена у больных анемией*

Заболевание	Число больных			
	всего	D+	D–	D±
Врожденная гемолитическая анемия	77	38 (49,36 %)	28 (36,36 %)	11 (14,28 %)
Гипо- и апластическая анемия	109	65 (59,63 %)	27 (24,77 %)	17 (15,60 %)
Болезнь Маркиафавы – Микели	22	9 (41 %)	13 (59 %)	–
Болезнь Верльгофа	19	16 (84,22 %)	3 (15,78 %)	–
Здоровые люди		85,93 %	14,07 %	

* По М.А. Умновой, Ю.И. Лорие и Ф.Э. Файнштейну [115].

Химеры Rh-Hr

Под кровяными химерами или мозаичностью подразумевают одновременное присутствие в кровяном русле 2 популяций эритроцитов, имеющих разные антигены, например в крови циркулируют 20 % эритроцитов O(I) группы и 80 % эритроцитов A(II) группы.

Можно выделить 6 причин, приводящих к химеризму:

- обмен гемопоэтическими клетками между дизиготными близнецами, имеющими плацентарные анастомозы;
- трисомия или полисомия – наличие трех или более гомологичных хромосом вместо двух. Третья хромосома обуславливает появление эритроцитов с антигенами иной группы, чем 2 первые;
- ложный химеризм, связанный со снижением экспрессии антигенов на эритроцитах при некоторых заболеваниях (апластическая анемия, лейкозы). Например, антиген A на некоторых эритроцитах может быть выражен настолько слабо, что они не агглютинируются сыворотками анти-A, создавая видимость O(I) группы. Соотношение разногруппных эритроцитов может варьировать в значительных пределах. При выздоровлении химеризм может исчезать;
- переливание эритроцитов с иными, чем у реципиента, антигенами (трансфузионные химеры). Такие химеры относят к категории транзиторных;
- трансплантация костного мозга (трансплантационные химеры);
- спонтанный химеризм, возникающий в результате соматических мутаций.

Сведения о химерах Rh-Hr появились в начале 1960-х годов. В настоящее время описано более 100 случаев химер по различным групповым антигенам крови. Среди 75 спонтанных эритроцитарных химер, проанализированных

Tirrett [655], 32 были у близнецов, 32 развились вследствие диспермии, причина 11 химер осталась невыясненной.

Приводим выборочное описание случаев химеризма по антигенам системы резус (табл. 4.35).

Таблица 4.35

Спонтанные химеры Rh-Hr

Пробанд	Фенотип, соотношение эритроцитов	Дополнительная информация о пробанде на момент исследования	Источник
Норвежец 80 лет	CDe/cde 50 % cde/cde 50 %	Перелом кости	[686]
Женщина 26 лет	CDe/cde 18 % cde/cde 72 %	Беременная	[544]
Отец	CDe/cde		
Мать	CDe/CDe		
Брат	CDe/CDe		
Сестра 2 ребенка	CDe/cde CDe/CDe		
Швед 62 лет	CDe/cde cde/cde	Полицитемия	[423]
Брат	CDe/cde		
Швед 43 лет	cde/cde 70 % CDe/cde 30 %	Язва желудка	[544]
Сибсы: 3	cDe/cde		
1	CDe/CDe		
1 Ребенок 1-й Ребенок 2-й	CDe/cde или CDe/cDe cDe/cde cde/cde		
Мужчина	CDe/cde cde/cde	Миелофиброз, одна популяция эритроцитов реагирует с сывороткой анти-A ₁ , другая не реагирует	[459]
Шведка 33 лет	CDe/cde + cde/cde	Беременная	[544]
Мать Сестра	CDe/CDe CDe/cDE		
Мужчина	cde/cde 93 % CDe/cde 7 %	Миелофиброз	[462]
Отец	cde/cde		
Мать	CDe/CDe		
Мужчина	CDe/cDE + CDe/cde	Полицитемия, в 1965 г. имел фенотип CcDEe, через 5 лет у него определялись 2 популяции эритроцитов: CcDEe и CcDee	[188]

Пробанд	Фенотип, соотношение эритроцитов	Дополнительная информация о пробанде на момент исследования	Источник
Англичанка	cde/cde 70 % cDE/cde 30 %	Беременная	[544]
Отец Ребенок	CDe/cDE cDE/cde		
Англичанка 12 лет	cde/cde 75 % CDe/cde 25 %	Анемия неясного происхождения	
Отец Мать	cde/cde CDe/CDe		
Донор	cde/cde Fy(a-) 70 % CDe/cde Fy(a+) 30 %	Без особенностей	[379]
Отец	CDe/CDe Fy(a+b-)		
Мать	CDe/cde Fy(a-b+)		

Многие из упомянутых в табл. 4.35 лиц были обследованы несколько раз в разные периоды времени, и каждый раз химеру подтверждали. Смесь эритроцитов можно было разделить на 2 фракции и идентифицировать содержащиеся в них разные антигены Rh. В большинстве случаев химеризм захватывал, помимо Rh, другие антигенные системы эритроцитов: ABO, MNSs, Kell, Duffy, а также антигенные системы лимфоцитов, сывороточных белков и ферментов.

Описаны случаи точечного химеризма, ограничивающегося одним-двумя антигенами. Так, Northoff и соавт. [510] наблюдали пациента, имевшего 2 популяции эритроцитов, отличающиеся только по антигенам Rh и Fy. По другим антигенным системам (LA, сывороточным и ферментным) химеризма не выявлено.

Таблица 4.36

Химеры Rh-Hr у близнецов

Близнецы	Фенотип, соотношение эритроцитов	Кариотип по лимфоцитам	Источник
Брат	A(II) CDe/cde Fy(a-) 86 %	XY 91 % XX 9 %	[180, 722]
	O(I) cDE/cde Fy(a+) 14 %		
Сестра	O(I) cDE/cde Fy(a+) 99 %	XX 98 % XY 2 %	
	A(II) CDe/cde Fy(a-) 1 %		
Брат	A(II) cDE/cDE 61 %	н д	[506]
	O(I) cDE/cde 39 %		
Сестра	O(I) cDE/cde 49 %		
	A(II) cDE/cDE 51 %		
Брат	O(I) CDe/cde k 85 %	XX 70 % XY 30 %	[221, 664]
	A ₂ (II) cDE/cde K 15 %		
Сестра	O(I) CDe/cde k 85 %	XX 78 % XY 22 %	
	A ₂ (II) cDE/cde K 15 %		

Близнецы	Фенотип, соотношение эритроцитов		Кариотип по лимфоцитам	Источник
Брат	O(I) cDE/cde	99,8 %	XY 97 % XX 3 %	[673]
	B(III) CDe/cde	0,02 %		
Сестра	B(III) CDe/cde	80 %	XY 78 % XX 22 %	[32]
	O(I) cDE/cde	20 %		
Брат	O(I) CDe/cde	73 %	Нет данных	[32]
	B(III) CDe/cDE	27 %		
Сестра	B(III) CDe/cDE	69 %	XY	[544]
	O(I) CDe/cde	31 %		
Брат	A(II) cde/cde	90 %	XY	[544]
	B(III) cDE/cde	10 %		
Сестра	A(II) cde/cde	90 %	XX XY	[544]
	B(III) cDE/cde	10 %		

Эритроцитарный химеризм у детей из разнополых близнецовых пар (табл. 4.36) сопровождался присутствием в некоторой части лимфоцитов одновременно обеих гетерохромосом – X и Y. Подобную картину наблюдали при химерах, вызванных диспермией (табл. 4.37).

При диспермии наблюдают химеризм почти во всех тканях, включая половые железы. У таких лиц часто регистрируется гермафродитизм.

Van Dijk и соавт. [677] полагают, что эритроцитарный химеризм у человека явление не столь редкое, как это было принято считать. Химеры, при которых соотношение разногруппных эритроцитов 15/85–5/95 %, обычные методы серологического исследования не распознают, в связи с чем существующие данные о частоте кровяного химеризма не совсем точны. Авторы применили для учета химер чувствительный люминесцентный метод, позволяющий распознавать в крови менее 1 % иногруппных эритроцитов. При исследовании этим методом 415 пар близнецов-двоен и 57 пар близнецов-троен частота химер составила 32 (8 %) и 12 (21 %) соответственно, что существенно выше, чем регистрировалось ранее. К этому следует добавить, что химеризм может проявляться в двух формах:

- присутствие в кровяном русле человека 2 популяций эритроцитов, отличающихся по групповым антигенам. Такую химеру можно диагностировать с помощью серологических методов исследования;
- присутствие в кровяном русле человека 2 популяций эритроцитов, не отличающихся по групповым антигенам, однако принадлежащих генетически разным росткам. Такую химеру невозможно зарегистрировать серологическими методами исследования. Она может быть распознана только с помощью молекулярно-генетических методов.

Если исследовать обе указанные формы химеризма не только у близнецов и гематологических больных, но и у доноров, то истинная частота химер, очевидно, превысит частоту регистрируемую.

Химеры вследствие диспермии*

Пробанд и родители	Фенотип, соотношение эритроцитов	Кариотип по лимфоцитам	Особенности	Источник
Девочка 2 лет Отец Мать	CDe/cDE 50 % CDe/cde 50 % cDE/cde CDe/cDE	XX 50 % XY 50 %	Один глаз светло-карий, другой – темно-карий, химеричные фибробласты XX/XY	[302]
Женщина 27 лет Отец Мать	B(III) CDe/cde 50 % AB(IV) cde/cde 50 % Нет данных B(III) CDe/cde	XX 100 %	Пятнистость кожи	[485]
Мальчик 3 мес. Отец Мать	cde/cde 70 % CDe/cde 30 % CDe/cde cde/cde	XX 95 % XXY 5 % (триплоидия)	Триплоидия 50 % клеток печени, половых желез, кожи	[256]
Девочка 3 лет Отец Мать	CDe/cde cde/cde CDe/cde cde/cde	XY 60 % XX 40 %	Гермафродитизм	[520]
Девочка 2 лет Отец Мать	O(I) cDE/cde kk 50 % A(II) cde/cde Kk 50 % A(II) CDe/cde Kk O(I) cDE/cde kk	XX 85 % XY 15 %	Гермафродитизм	[544]

* Диспермия – редкое явление, при котором организм развивается из яйцеклетки, оплодотворенной двумя сперматозоидами, или из двух слившихся оплодотворенных яйцеклеток.

Прогресс в изучении эритроцитарного химеризма достигнут благодаря трансплантации аллогенного костного мозга (Л.С. Любимова [76], Л.П. Порешина и др. [88, 89], Е.А. Зотиков и др. [58], Rep и соавт. [560]). В литературе обсуждаются 2 типа трансплантационных химер. Первый тип – полные химеры – полная замена эритроцитов реципиента на эритроциты донора. В буквальном смысле полная замена это уже не химера, поскольку присутствует только одна популяция эритроцитов донорского фенотипа. Второй тип – смешанные, или истинные, химеры – частичная замена эритроцитов реципиента на эритроциты донора.

Оригинальная классификация трансплантационных химер предложена Л.П. Порешинной и соавт. [88, 89]. Авторы отметили вариабельность эритроцитарного химеризма и выделили несколько типов, подтипов, вариантов и подвариантов химер. Варианты химер по антигенам Rh отражают характер приживления костного мозга.

Свойства резус-антител

Серологические и физико-химические свойства резус-антител изучены в основном с начала 1940-х до конца 1970-х годов (табл. 4.38).

Таблица 4.38

Характеристика полных и неполных Rh-антител

Свойства	Антитела	
	полные	неполные
Валентность	Двух- или поливалентные	Одновалентные
Характер реагирования	Агглютинирующие	Сенсибилизирующие
Происхождение	Иммунные (редко спонтанные)	Иммунные
Класс иммуноглобулинов	IgM	IgG (иногда IgA)
Подкласс	Не установлен	IgG1, IgG2, IgG3, IgG4
Термолабильность (прогревание при 56 °С)	Менее устойчивы	Устойчивы
Коэффициент седиментации	19S	9S
Температурный оптимум	37 °С	37 °С
Оптимальная среда	Солевая	Коллоидная
Отношение к димеркаптосульфату Na (унитиолу)	Разрушаются	Не разрушаются
Реагирование с энзимированными эритроцитами	Не усиливается	Усиливается
Способность проникать через плаценту	Не проникают	Проникают
Связывание комплемента	Не связывают	Связывают редко

В отличие от групповых изогемагглютининов резус-антитела имеют, как правило, иммунное происхождение. Они являются тепловыми. Их температурный оптимум находится в пределах 37 °С, поэтому подавляющее большинство методов выявления резус-антител и определения резус-фактора основано на использовании различных нагревательных приборов. Установлено также, что для активности резус-антител наиболее благоприятна среда с нейтральным или слабокислым pH (Carter [195]).

По своему характеру антирезусные антитела могут быть 2 видов: полные (би-валентные, IgM), проявляющие агглютинирующие свойства как в солевой, так и в коллоидной среде, и неполные (моновалентные, IgG), которые в солевой среде фиксируются к поверхности эритроцитов, но их не агглютинируют. Неполные антитела могут агглютинировать эритроциты только при определенных условиях. Такими условиями является введение в реакцию коллоидных растворов, антиглобулиновой сыворотки или обработка эритроцитов протеолитическими ферментами.

Полные и неполные резус-антитела отличаются не только своими серологическими свойствами. Campbell, Sturgeon и Vinograd [193], применив ультрацентрифугирование, показали, что неполные антитела (9S) по сравнению с полными (19S) имеют меньшую константу седиментации и, соответственно, меньшую мол. массу. В связи с этим неполные резус-антитела легко проникают через плацентарный барьер, поэтому чаще вызывают гемолитическую болезнь новорожденных. Таким образом, неполные антитела имеют большее значение

в клинике, чем полные, тем более, что они встречаются значительно чаще по сравнению с полными. Очевидно, выработка неполных антител в процессе иммунизации резус-антигеном является более совершенной формой иммунного ответа, чем образование полных антител. Обоснованием этого положения могут служить наблюдения Diamond и Denton [263], подтвержденные в последующие 50 лет многими исследователями. Авторы установили, что первичная иммунизация резус-антигеном завершается выработкой полных резус-антител, которые при повторных антигенных воздействиях трансформируются в неполные.

Мы наблюдали при искусственной иммунизации добровольцев переключение синтеза антител с полных на неполные [121]. У одной из иммунизированных женщин после первого курса иммунизации (6 внутривенных введений по 8–10 мл эритроцитов Rh+) сразу выработались неполные антитела с титром 1 : 8, у другой – полные антитела с титром 1 : 2. После второго курса иммунизации (3 инъекции эритроцитов Rh+) титр неполных антител достиг у первой – 1 : 256, у второй – 1 : 32. Полные антитела отсутствовали.

Учитывая большую роль неполных резус-антител как в клинической, так и в лабораторной практике, в частности в работе по приготовлению тестовых антирезусных сывороток, считаем необходимым более подробно остановиться на описании их серологических свойств.

В первые годы после открытия резус-фактора многие исследователи отмечали, что при помощи существующего в то время метода солевой агглютинации у 40–50 % лиц, сенсбилизация которых позже подтвердилась тяжелыми посттрансфузионными осложнениями или смертью плода от эритробластоза, не удавалось выявить резус-антитела (Diamond и Denton [263]). Это обстоятельство ставило под сомнение этиологическую роль резус-фактора в развитии указанных осложнений. Однако в 1944 г. Race [542] показал, что причиной этих осложнений были неполные резус-антитела, качественно иные, чем те, которые выявляют реакцией агглютинации в солевой среде.

В том же году Wiener [705] показал, что если к эритроцитам, нагруженным неполными резус-антителами, добавить агглютинирующие, полные, резус-антитела, то агглютинации эритроцитов не происходит. Фактором, ингибирующим агглютинацию, являлись неполные антитела, которые блокировали поверхность эритроцитов, делая ее недоступной для агглютинирующих антител. Wiener назвал такие антитела блокирующими, а несколько позднее они получили название ингибирующих (Diamond, Abelson [262]).

Далее Diamond и Abelson [262], Diamond и Denton [263] нашли, что неполные антитела не только связываются с эритроцитами, но и могут вызывать их агглютинацию, однако для этого необходимо солевой раствор заменить плазмой или альбумином.

Wiener высказал предположение, что этот феномен обусловлен конглоутининами плазмы и предложил назвать эту реакцию реакцией конглоутинации в отличие от агглютинации, наблюдаемой в солевой среде.

Это предположение в некоторой степени подтвердили исследования Cameron и Diamond [192], которые установили, что все известные компоненты плазмы (за исключением α -глобулинов) обладают конглотинационными свойствами, т. е. в их присутствии неполные антитела проявляют агглютинирующую активность.

Вскоре было показано, что конглотинационные свойства присущи не только коллоидам плазмы, но и целому ряду природных и синтетических коллоидных растворов: желатину (Fick, Mc Gee [286]), декстрану (Grubb [324]), поливинилпирролидону (А.Я. Ашкенази [13]), гепарину (Spielmann [624]).

Вопрос о конглотинирующем действии коллоидов и механизме реакции конглотинации различные авторы рассматривают по-разному.

Wiener полагал, что агглютинация эритроцитов неполными антителами возможна лишь под воздействием сложного белкового комплекса, содержащегося в плазме и представляющего собой комбинацию альбуминов, глобулинов, фибриногена и фосфолипидов. По мнению Wiener, этот третий компонент реакции, адсорбируясь на sensibilizированных неполными антителами эритроцитах, способствует их агглютинации.

Vossi [175] связывает конглотинационную активность плазмы с содержанием в ней X-протеина. В подтверждение этого автор приводит данные о том, что бедная X-протеином плацентарная сыворотка в отличие от нормальной донорской не обладает конглотинационными свойствами.

Dausset [252] предложил другое объяснение. Согласно его концепции, неполные резус-антитела являются не одновалентными, как считают многие авторы, а двухвалентными. Одной из валентностей неполные антитела могут связываться с эритроцитами в солевой среде подобно агглютиниnam, в то время как другая, «неполная», валентность проявляет свою активность только в растворе коллоида.

По мнению Dausset, действие коллоида основано не на создании недостающей неполным антителам валентности, как считал Wiener, а на создании условий, обеспечивающих фиксацию «неполного» конца антитела к соответствующему антигену.

С точки зрения Hummel [367], агглютинация эритроцитов неполными антителами в коллоидной среде обусловлена свойством коллоидов нарушать суспензионную стабильность эритроцитов дегидратацией их водных оболочек. Агглютинация наступает только в том случае, если водные оболочки эритроцитов (водные перемычки, отделяющие эритроциты друг от друга) полностью дегидратированы, т. е. переведены в гидрофобное состояние.

Hummel полагал, что неполные резус-антитела в отличие от полных не обладают способностью дегидратировать водные оболочки эритроцитов, поэтому агглютинации не происходит. Добавление какого-либо конглотинирующего коллоида завершает процесс дегидратации эритроцитов и приводит к их агглютинации.

Hummel объясняет механизм реакции конглотинации суммарным дегидратирующим эффектом неполных антител и коллоида, приводящим эритроциты к потере суспензионной стабильности и последующему склеиванию.

С.С. Харамоненко [124] считает, что в основе агглютинации сенсibilизированных неполными антителами эритроцитов в коллоидной среде лежат 2 взаимосвязанных фактора: с одной стороны, дегидратация эритроцитов, с другой – снижение их электрического заряда.

Определенный интерес представляют данные, полученные Punin [539]. Автор установил зависимость конглотинационных свойств коллоидов от их мол. массы и силы электрического заряда. В роли конглотининов, по мнению Punin, могут выступать только высокомолекулярные отрицательно заряженные коллоиды, которые вступают в связь с положительно заряженными группами сенсibilизированных неполными антителами эритроцитов и вызывают их склеивание.

Hirszfeld и Dubiski [350] придерживаются иного мнения. Известно, что эритроциты в коллоидных средах – декстране, желатине и др. – легче агрегируются, быстрее оседают и их осадок занимает меньший объем по сравнению с осадком в изотоническом растворе натрия хлорида. Это обстоятельство авторы положили в основу своей концепции. Они полагают, что неполные антитела в данном растворе не вызывают агглютинации эритроцитов, поскольку их молекулы значительно короче молекул полных антител. Добавление конглотинирующих коллоидов способствует сближению эритроцитов.

Hirszfeld, Dubiski установили также, что агглютинацию эритроцитов неполными антителами можно вызвать и в солевой среде ультрацентрифугированием эритроцитов при 12 000 об/мин. При этом эритроциты приближаются друг к другу на короткое расстояние, достаточное для проявления агглютинирующей способности неполных антител.

Таким образом, авторам удалось экспериментально подтвердить свое предположение и доказать, что сближение эритроцитов является основным условием, способствующим их агглютинации неполными антителами. По-видимому, подобное объяснение роли коллоидов в механизме реакции конглотинации наиболее близко к действительности.

Значительным достижением в изучении неполных резус-антител явилось открытие ферментных реакций.

В 1946 г. Pickles [525] было обнаружено, что неполные резус-антитела приобретают способность агглютинировать эритроциты, обработанные фильтратом культуры холерного вибриона.

Через год Morton и Pickles [490] получили аналогичный эффект после обработки эритроцитов раствором трипсина.

С этого времени началось интенсивное изучение протеолитических ферментов с целью использования в серологических методиках. За короткий срок, с 1946 по 1960 год, различными авторами был предложен целый ряд ферментов

животного и растительного происхождения, из которых наиболее широкое применение получили трипсин (Morton и Pickles [489]); папаин (Kuhns и Bailoy [401], Berger [164], Stratton [633], Krüpe [400]); бромелин (Pirofsky, Mangum [529], Dybkjaer [268]); фицин (Unger и Katz [667], Makinodan и Macris [457]) и протелин (Р.С. Сахаров [95]).

Механизм усиления серологической активности полипептидов Rh под действием ферментов изучен недостаточно, хотя аминокислотная последовательность полипептидов Rh известна.

Dausset [251, 252] полагал, что ферменты вызывают специфическое изменение резус-антигена, в силу чего он приобретает способность связываться с «неполной» валентностью антитела.

Существует и другое мнение: протеолитические ферменты освобождают глубокорасположенные антигенные рецепторы. Об этом свидетельствует тот факт, что обработанные ферментом эритроциты адсорбируют повышенное количество антител (Hubinont [360]). Другим доказательством могут служить исследования Е.А. Зотикова, А.М. Уголева [59] и Е.А. Зотикова, Р.М. Уринсон [60]. Авторы установили, что обработка эритроцитов растворами трипсина и химо-трипсина приводит к разрушению поверхностно расположенных антигенов.

Hughes-Jones и соавт. [365] при работе с фицином и сыворотками антирезус, мечеными радиоактивным йодом, нашли, что этот фермент не открывает новых антигенных зон на поверхности эритроцитов, а повышает скорость связывания неполных антител с антигеном.

Действие различных протеолитических ферментов на эритроциты неодинаково, однако можно полагать, что оно направлено главным образом на разрушение определенных белков мембраны эритроцитов, в том числе адсорбированных на ней, которые при обычных условиях препятствуют взаимодействию резус-антигена с антителом.

Тестовые сыворотки антирезус

Первые сыворотки антирезус в России получены М.А. Умновой [113] в 1948 г. в Центральном институте переливания крови и Т.Г. Соловьевой [103, 104] в 1949 г. в Ленинградском институте переливания крови иммунизацией морских свинок и кроликов эритроцитами обезьян и человека. Однако применение гетероиммунных сывороток имело существенные недостатки. Во-первых, их приготовление было весьма затруднительно, поскольку связано с содержанием большого количества животных, их иммунизацией, заготовкой от них сывороток и последующим удалением из сывороток гетероантител. Во-вторых, гетероиммунные сыворотки не позволяли дифференцировать более тонкие различия антигенов системы резус. Было установлено, что путем иммунизации животных эритроцитами, содержащими разновидности резус-антигена – gh' (С) или gh'' (Е), не удастся получить сыворотки с соответствующими антителами. Кроме того, М.А. Умнова [114] отметила, что

гетероиммунные сыворотки проявляют панагглютинационные свойства в отношении эритроцитов новорожденных, и поэтому определить резус-фактор в этих случаях не представляется возможным.

С 1956 г., по данным Т.Г. Соловьевой [103], в нашей стране стали широко применять изоиммунные сыворотки антирезус, которые в значительной степени лишены указанных выше недостатков. Источником их получения служат резус-отрицательные лица, перенесшие посттрансфузионные осложнения, связанные с переливанием резус-положительной крови, или резус-отрицательные женщины, сенсibilизированные к резус-антигену в результате беременностей.

Однако количество тестовых сывороток, получаемых из этих источников, не удовлетворяло растущей потребности лечебных учреждений в этих диагностических реактивах, а также в сырье для приготовления иммуноглобулина анти-D с целью профилактики ГБН. С начала 1960-х годов в России стали применять искусственную иммунизацию доноров, что позволило получать высокоактивные антирезусные сыворотки в достаточном количестве (Т.Г. Соловьева, М.Б. Мамедова [105], Р.М. Уринсон, С.Б. Скопина [122]).

Свойства тестовых сывороток антирезус

К общим свойствам сывороток антирезус относят их специфичность, активность и титр.

Свежезаготовленные нативные сыворотки крови в большинстве случаев вызывают неспецифическую агрегацию эритроцитов независимо от групповой и резус-принадлежности лиц, от которых они получены. В связи с этим сыворотки необходимо выдерживать до тех пор, пока они не утратят эту способность. Для изогемагглютинирующих сывороток этот срок варьирует в пределах 3 недели (Р.М. Уринсон [118]); антирезусные сыворотки утрачивают панагглютинационные свойства в течение нескольких суток.

Для устранения панагглютинационных свойств антирезусных сывороток применяли прогревание их в термостате в течение 15–20 ч (Т.Г. Соловьева) или разведение сыворотками АВ (О.В. Успенская [123], Т.Г. Соловьева [103]).

Другое свойство сывороток антирезус – их активность (авидность), характеризуется скоростью появления агглютинации эритроцитов, а также величиной агглютинатов. Для изогемагглютинирующих сывороток эти показатели относительно постоянны, за исключением случаев замедленной агглютинации эритроцитов со слабым A_2 -антигеном.

Активность сывороток антирезус зависит от целого ряда причин: методики использования, коллоидного разводителя, степени разведения сыворотки и др.

Титр сывороток, который также является показателем их активности, должен быть не ниже 1 : 64 [61].

Однако титр и активность сывороток не всегда взаимосвязаны. А.Я. Ашкенази [9] отмечает, что некоторые сыворотки с относительно низким титром резус-антител вызывают крупную агглютинацию эритроцитов и впол-

не могут быть использованы в качестве стандартных. Таким образом, при отборе сывороток в качестве тестовых решающим моментом является их avidность.

Смешивание и разведение сывороток антирезус

Смешивание и разведение сывороток в практике серологических лабораторий применяют очень широко. Это делают с целью утилизировать сыворотки с относительно низким титром антител, повысить их активность и специфичность, увеличить объем серии. Кроме того, упрощается контроль серий стандартных сывороток, полученных из нескольких небольших порций исходного сырья.

В отношении смешивания изогемагглютинирующих сывороток мнения авторов расходятся. Так, В.Н. Краинская-Игнатова [72], Б.А. Вартапетов [23], Т.Г. Соловьева [102] считали, что при смешивании нескольких образцов сывороток конечный титр изогемагглютининов выше среднеарифметического. По данным Р.М. Уринсон [118], титр смесей не повышается и равен среднеарифметическому.

В противоположность этому И. Мишенин и Г. Иванихенко [81] привели данные о том, что титр смесей снижается и быстро падает в процессе их хранения.

А.А. Тарасевич [107] на основании своих исследований пришла к выводу, что при смешивании изогемагглютинирующих сывороток титр смеси может соответствовать среднеарифметическому, быть выше или ниже его.

Большинство авторов сходятся во мнении о необходимости смешивания сывороток антирезус и их разведения (Л.В. Буренкова [22], Р.М. Уринсон [119], А.Я. Ашкенази [10], Т.М. Сафронова [94], Ф.А. Траулько [109]).

С одной стороны, это позволяет повысить их активность и титр по сравнению с исходным, с другой – увеличить количество стандартной сыворотки (А.Я. Ашкенази [9]). Однако в этом есть свои особенности.

Многочисленные исследователи, применявшие для разведения сывороток антирезус плазму и сыворотку АВ(IV), отмечают, что разные образцы плазмы и сывороток АВ(IV) неодинаково активируют одну и ту же антирезусную сыворотку. Так, Spielmann [625] при титровании резус-антител в нескольких образцах изогемагглютинирующих сывороток получил разницу в титре на 4 ступени.

А.Я. Ашкенази [9, 10] отметила, что титры резус-антител при разведении сыворотки антирезус разными сериями сывороток АВ могут колебаться от 1 : 4 до 1 : 1024.

Аналогичные результаты были получены также О.В. Успенской [123] и Т.Г. Соловьевой [104].

Таким образом, конгломинационные свойства сывороток-разводителей, чаще группы АВ(IV), сильно колеблются.

Spielmann [625] связывает это с различной концентрацией белка в сыворотках. Особенно низкий титр автор получил при разведении сыворотки антирезус сывороткой больной, страдающей гипопроотеинемией.

Однако вряд ли можно объяснить разницу в титре на 4–8 ступеней только разной концентрацией белка в сыворотках-разводителях. По-видимому, в этих случаях имеют место какие-то более тонкие механизмы, воздействующие на реакцию антиген – антитело, возможно, эндогенные ингибиторы антител.

Другая коллоидная среда – декстран – обладает более стабильными конгломинационными свойствами (П.П. Забалуева [54], Ф.А. Траулько [109], А.Я. Ашкенази [11], О.В. Успенская [123], А.Е. Скудицкий [1011]), поэтому его применяют вплоть до настоящего времени очень широко. Конгломинационная активность декстрана значительно выше, чем сывороток АВ(IV), что позволило использовать декстран для получения большого количества тестовых сывороток антирезус их разведением (Ф.А. Траулько [109], О.В. Успенская [123], С.И. Донсков [36]).

Большим достижением в прикладной иммуносерологии явились исследования Eldon [273], который установил, что сыворотки антирезус, разведенные высокомолекулярным декстраном, могут быть использованы для определения резус-фактора на плоскости при комнатной температуре. До работ Eldon иммуносерологи полагали, что резус-антитела, будучи иммунными, имеют температурный оптимум реагирования 37 °С и по определению не могут реагировать при комнатной температуре, 20–22 °С.

Дальнейшие исследования, проведенные в этом направлении Hrubicko, Hrabinska [354], С.И. Донсковым [36], показали, что определять резус-фактор и его разновидности можно при комнатной температуре, если в сыворотки антирезус добавить концентрированный раствор альбумина или полиглобукина.

Аналогичные результаты были получены Daszynski [250] и А.Я. Ашкенази [11] при использовании сывороток в комбинации с гепарином. Однако, как отмечает Daszynski, метод определения резус-фактора гепаринизированными сыворотками не достаточно чувствителен.

Таким образом, было положено начало способам приготовления тестовых сывороток, пригодных для определения резус-фактора на плоскости при комнатной температуре, и появилась перспектива разработки методов, которые позволяли объединить определение группы крови и резус-фактора в один процесс [36].

Методы определения Rh-антигенов и Rh-антител

Для определения антигенов и антител системы резус известен целый ряд различных методов (табл. 4.39). Все методы с их многочисленными модификациями можно разделить на 2 большие группы: методы, включающие использование тестовых сывороток с полными антителами и основанные на применении сывороток, содержащих неполные резус-антитела.

Методы определения антигенов и антител системы резус**Реакция солевой агглютинации (Landsteiner, Wiener [408])****Конглотинационные пробы**

- на чашках Петри (Блинов Н.И., Дробышева Н.С. [21])
- на подносах (Успенская О.В. [123])
- в пробирках с желатином (Башлай А.Г. [14])
- в пробирках с 33% полиглюкином (Михайлова А.А. [79])
- с гепарином (Ашкенази А.Я. [9])
- с композитом коллоидов (Траулько Ф.А. [109])
- экспресс-метод на плоскости (Донсков С.И. [36])

Ферментные методы

- с фицином (Донсков С.И. [36])
- с протелином (Сахаров Р.С. [95])
- с трипсином (Dausset, Widal [253])

Антиглобулиновые пробы

- непрямая проба Кумбса (Coombs, Mourant, Race [238])
- двойной Кумбс (Зотиков Е.А. и др.)
- Кумбс-фермент (Unger и Katz [667])
- адсорбция – элюция (Weiner [700])
- потребление антиглобулина

Карточки для определения групп крови (Элдон [273])

(Донсков С.И. [36])

Инструментальные методы

- Групаматик (Франция)
- Техникон (США)
- Контифло (Румыния)
- АГК-01 (Алипов А.Н. и др. [7])
- гелевые технологии ДиаМед (Швейцария),
ОртоБайоВью (Англия),
Скангель, Биорад (Франция)
Медиком, GRIFOLS (Испания)

Молекулярно-биологические методы

- полимеразная цепная реакция
- Саузерн-блот

Вторая, наиболее многочисленная, группа методов может быть подразделена на 3 подгруппы: конглотинационные, антиглобулиновые и ферментные.

В качестве самостоятельной группы следует выделить методы с использованием специальных карточек с высушенными на них тестовыми реактивами. Перед исследованием высушенные реагенты растворяют каплями воды и проводят определение как на плоскости.

Отдельные группы составляют инструментальные методы – анализаторы групп крови, а также молекулярно-биологические технологии.

По оснащению и технике выполнения методы можно разделить на пробирочные, капиллярные и выполняемые на плоскости.

В первые годы после открытия резус-фактора его определяли с помощью агглютинации в солевой среде, основанной на использовании сывороток, содержащих полные антирезус-антитела. Этот метод был разработан в 1941 г.

Landsteiner и Wiener [408] и усовершенствован Boorman, Dodd и Mollison [179]. В СССР метод агглютинации в солевой среде был внедрен в Центральном институте переливания крови М.А. Умновой [113] и его применяют до настоящего времени.

Метод отличается точностью и четкостью результатов, однако при его выполнении необходимо отмывать исследуемые эритроциты, готовить из них взвеси и длительно (1 ч) инкубировать взвеси с сывороткой. Перечисленные манипуляции требуют специального оснащения: термостата, центрифуги, микропробирок, что усложняет исследование и увеличивает его продолжительность.

В связи с этим усилия многих исследователей были направлены на упрощение этого метода. Однако многочисленные модификации метода солевой агглютинации, в частности капиллярные методики (Chown [215], Chown, Lewis [217, 220]), пробы с применением центрифугирования (Poole, Williams [534], Harvey [337], Majsky [455]) или выполняемые на плоскости (Wootton [723]), были по существу сведены к упрощению отдельных технических элементов. В целом же определение резус-фактора этим методом продолжает оставаться до настоящего времени относительно сложным и продолжительным лабораторным исследованием. К этому следует добавить и то обстоятельство, что сыворотки с полными антителами, необходимые для метода агглютинации в солевой среде, редко встречаются и их количество ограничено. Однако с внедрением технологий получения моноклональных антител это ограничение было снято.

Более перспективными оказались методы, включающие использование сывороток с неполными антителами. Благодаря относительной простоте и доступности тестовых сывороток они нашли широкое применение как за рубежом, так и в России.

Наибольший практический интерес из этой группы методов представляют конглоутационные пробы, основанные на использовании различных коллоидных жидкостей, которые либо добавляют к тестовой сыворотке, либо взвешивают в них исследуемые эритроциты.

Первая конглоутационная проба с применением в качестве коллоидной среды плазмы крови была предложена Diamond и Abelson [262].

В СССР аналогичный метод был разработан независимо от указанных выше авторов в Ленинградском институте переливания крови Н.И. Блиновым и Н.Д. Дробышевой [21] и впоследствии усовершенствован Т.Г. Соловьевой [104]. Этот метод, получивший название – определение резус-фактора в сывороточной среде на чашках Петри, основан на использовании эритроцитов, взвешенных в собственной сыворотке. Взвесь эритроцитов и тестовых сывороток наносят на чашку Петри, которую затем помещают в водяную баню при температуре 45–48 °С. Результат учитывают после 10-минутной инкубации взвеси по наличию или отсутствию агглютинации эритроцитов. «Чашечный» метод прост и удобен, однако его недостатком является невозможность исследования свежей цельной крови, так как в условиях указанной температуры она свертывается.

Для устранения этого недостатка Е.С. Копосов [67, 68] рекомендовал использовать смесь свежей цельной крови с одногруппной стандартной изогемагглютинирующей сывороткой.

А.Я. Ашкенази [13] предложила другой, более удачный, прием устранения отмеченного недостатка «чашечного» метода. Автор рекомендовала добавлять в тестовую сыворотку гепарин, что позволило определять резус-фактор свежей крови, взятой непосредственно от обследуемого. Тем не менее «чашечный» метод, так же как и другие конглотинационные пробы, основанные на использовании плазмы или сыворотки, нуждался в существенной доработке. Дело в том, что плазма и сыворотка, в которой взвешивают исследуемые эритроциты, обладают относительно низкой конглотинационной активностью, в силу чего агглютинация эритроцитов в большинстве случаев выражена недостаточно сильно. Поиски коллоидных сред с более выраженными конглотинационными свойствами привели исследователей к использованию других естественных и синтетических коллоидов.

Diamond и Denton [263] впервые отметили, что агглютинация эритроцитов выражена в значительно большей степени, если плазму, в которой они были взвешены, заменить раствором альбумина. Позднее эти данные были подтверждены, и альбумин стал широко применяться при определении резус-фактора (Р.М. Уринсон [118], Tuck [663], Stratton [633], Lawrence [414]).

Fisk и Mc Gee [286] обратили внимание на высокие конглотинационные свойства раствора желатина и предложили использовать его в качестве коллоидной среды при определении резус-фактора и выявлении неполных резус-антител. Впоследствии этот метод был модифицирован А.Г. Башлай [15] и до настоящего времени с успехом применяется во многих серологических лабораториях Российской Федерации.

О.В. Успенская [123] привела данные, свидетельствующие о том, что применение раствора желатина при определении резус-фактора позволяет сократить продолжительность этого исследования.

Grubb [324], изучая конглотинационные свойства синтетического плазмозамениителя – декстрана, показал, что титры сывороток антирезус при разведении их декстраном значительно превышают результаты титрования в изотоническом растворе натрия хлорида.

Продолжая начатые Grubb исследования, Jones [382] и Bonnel [178] установили, что декстран по сравнению с изогемагглютинирующими сыворотками и альбумином также обладает более выраженными конглотинационными свойствами.

И.И. Забалуева [54], изучив конглотинационные свойства декстрана, указала на возможность его применения в качестве стандартного разводителя, позволяющего увеличить ресурсы дефицитных сывороток антирезус. Кроме того, использование декстрана при определении резус-фактора значительно повысило демонстративность реакции (А.Я. Ашкенази [9], О.В. Успенская [123]).

Наряду с перечисленными коллоидами широкое применение в серологических реакциях нашел также другой синтетический плазмозаменитель – поливинилпирролидон, который не уступает по своим конглотинационным свойствам растворам декстрана (McNeil, Trentelman [474], Stroje и соавт. [637]).

Замена плазмы другими коллоидными разводителями позволила существенно улучшить качество конглотинационных методов, в частности повысить четкость результатов исследования, сократить его продолжительность.

Дальнейшее совершенствование конглотинационных проб способствовало созданию методов, пригодных для определения резус-фактора без нагревательных приборов. Интересные данные получили Eldon [273] и Drachmann [264], Они показали, что сыворотки антирезус, разведенные высокомолекулярным декстраном, приобретают способность специфически агглютинировать эритроциты в условиях комнатной температуры.

Вслед за этим были предложены методы определения резус-фактора без подогрева с использованием альбумина (Murray [499]; Hrubisko, Hrabinska [354]; Sturgeon [640]) и гепарина (А.Я. Ашкенази [13]; Daszynski [250]). Наибольший практический интерес представляет метод, разработанный Hrubisko и Hrabinska. При определении резус-фактора этим методом каплю тестовой сыворотки в комбинации с альбумином наносят на предметное стекло и добавляют 5–10% взвесь эритроцитов в собственной сыворотке. Стекло оставляют на 10 мин при комнатной температуре, после чего учитывают результат.

Таким образом, применение коллоидных растворов с более выраженным, чем у плазмы, конглотинационными свойствами позволило не только сократить продолжительность определения резус-фактора и повысить четкость результатов этого исследования, но и существенно упростить его.

Нами совместно с Р.М. Уринсон и Е.А. Зотиковым [34, 49] был разработан экспресс-метод определения резус-фактора на плоскости без подогрева, основанный на использовании сывороток антирезус в комбинации с альбумином или полиглобулином. Этот метод позволил определять одновременно резус-фактор, его разновидности и группу крови. Благодаря своей простоте и доступности он широко применялся в лечебно-профилактических учреждениях России в период с 1966 г. до конца 1980-х гг., пока не уступил место еще более простым методам с использованием моноклональных антител.

Также перспективным в плане разработки более совершенных методов определения резус-фактора оказалось еще одно направление, а именно использование в серологических реакциях протеолитических ферментов.

Первые сообщения о принципе ускорения реакции антиген – антитело с помощью ферментов появилось в 1946–1947 гг. (Pickles [525], Morton, Pickles [490]). Вскоре после этого различными авторами был предложен целый ряд серологических методов выявления антигенов и антител с использованием протеолитических ферментов животного, растительного и бактериального происхождения: трипсина (Morton, Pickles [489], Willert [718], Young [727]), папаина (Löf [449], Gilbey [303]),

бромелина (Pirofsky и соавт. [528], Moore и соавт. [479], Majsky [456]), протелина (Р.С. Сахаров [95]), фицина (С.И. Донсков [36]) и других ферментов.

Разработка этих методов имела большое практическое значение, так как позволила повысить чувствительность реакции. Более того, с помощью ферментов некоторым авторам удалось создать методы определения резус-фактора, не требующие нагревательных приборов (Р.С. Сахаров [95], С.И. Донсков [36]).

При определении резус-фактора методом, разработанным Nekker с соавт. [344], тестовую сыворотку, папаин, активированный солянокислым цистеином, и взвесь исследуемых эритроцитов наносят на предметное стекло и выдерживают в течение 15 мин при комнатной температуре. После этого стекло покачивают и учитывают результат. Morganti [488] и Esche [274] дали высокую оценку этому методу, подчеркивая его быстроту и наглядность результатов. То же самое можно сказать о методе, предложенном Tribedi, Crosbie [662] и Р.С. Сахаровым [95].

Таким образом, была показана принципиальная возможность определения резус-фактора с помощью сывороток в сочетании с высокомолекулярными коллоидами или протеолитическими ферментами и созданы первые методы, такие же быстрые, удобные и простые как определение группы крови.

Моноклональные антирезус-антитела

Для производства моноклональных антител применяют метод гибридизации иммунных лимфоцитов (полученных от иммунизированных людей) с клетками мышинной миеломы или трансформации иммунных лимфоцитов вирусами. Вместо миеломных клеток мыши используют также лимфобластоидные клеточные линии человека. Гетеро- и аллогбридомы обладают способностью к самоподдержанию, присущей опухолевым клеткам, и одновременно способностью продуцировать антитела. Существует несколько способов гибридизации иммунных лимфоцитов:

- прямая гибридизация, когда лимфоциты иммунизированного лица сливаются с клетками миеломы в расчете, что среди слившихся клеток могут оказаться лимфобласты, продуцирующие моноклональные антитела. Этот способ менее эффективен, поскольку вероятность слияния опухолевых и антителопродуцирующих клеток очень мала;
- реиммунизация *in vitro*, когда перед слиянием с миеломными клетками иммунные лимфоциты выдерживают с эритроцитами, содержащими соответствующий антиген, то есть иммунизируют их вторично. Этот прием позволяет повысить концентрацию лимфобластов или лимфобластоподобных клеток во взвеси иммунных лимфоцитов и таким образом увеличить вероятность получения требуемого гибрида-продуцента;
- трансформация иммунных лимфоцитов вирусом Эпштейна – Барр. Этот способ не требует использования мышинной миеломы. Эффект превращения короткоживущих иммунных лимфоцитов в самоподдерживающуюся линию достигается тем, что встроившийся в геном клетки вирус придает ей способность к безудержной пролиферации.

Вирусную трансформацию лимфоцитов, придающую им опухолегенные, малигнизирующие свойства, можно рассматривать как своеобразную гибридизацию ДНК лимфоцитов и ДНК вирусов. В результате такой гибридизации лимфоциты или лимфобластоподобные клетки преодолевают апоптоз (управляемую гибель клеток) и становятся практически бессмертными.

Первые моноклональные анти-D-антитела были получены Врон и соавт. [184], Lowe и соавт. [450], Thompson и соавт. [652] и другими авторами [291, 402, 555]. Вскоре были получены антитела анти-C [651], анти-c [555, 651], анти-E [651], анти-e [182, 292, 651], анти-G [290, 651], анти-C^W [653], анти-Rh17, анти-Rh29 и анти-Rh46 [580, 659].

Первые в России моноклональные антитела анти-D и анти-DC получены в Центральном НИИ гематологии и переливания крови профессором И.Л. Чертковым с сотрудниками [17, 18, 31].

И.В. Дубинкиным с соавт. получены штаммы гетерогибридом человек × мышь, продуцирующие моноклональные антитела к антигенам D, c, C^W, E и др., пригодные для промышленного производства диагностических реагентов [51, 52, 53].

Для этого лимфоциты периферической крови доноров, продуцирующих соответствующие антитела, гибридизировали с клетками мышшиной миеломы X-63 и NS1.

Полученные антитела тестировали по панели стандартных эритроцитов ГНЦ РАМН (табл. 4.40). Класс иммуноглобулинов устанавливали с помощью мышшиных моноклональных антител к иммуноглобулинам человека в реакции непрямой иммунофлюоресценции. Титр антител определяли посредством реакции в солевой и коллоидной среде, а также непрямой реакции Кумбса в зависимости от принадлежности антител к тому или иному классу иммуноглобулинов (табл. 4.41).

Таблица 4.40

Протокол испытания моноклональных антител со стандартными эритроцитами

Эритроциты	Реагирование моноклональных антител, продуцируемых штаммом						
	RhD-1	RhD-2	RhD-3	RhE-1	RhE-2	RhC ^W -1	Rhc-1
ccddee Kk	-	-	-	-	-	-	+
ccDEE kk	+	+	+	+	+	-	+
CCDee kk	+	+	+	-	-	-	-
CcC ^W Dee kk	+	+	+	-	-	+	+
DCCeE Kk	+	+	+	+	+	-	+
CcDEe KK	+	+	+	+	+	-	+

Оптимальным разводителем моноклональных антител анти-Rh, позволявшим получать активные и специфичные тестовые реагенты, явились растворы с низкой ионной силой в комбинации с коллоидами полисахаридной природы. В настоящее время эти реагенты широко применяют в лечебно-профилактических учреждениях России.

Характеристика моноклональных антител

Штамм	Класс Ig	Специфичность	Титр	Выраженность реакции в среде	
				солевой	коллоидной
RhD-1	IgM	Анти-D	1 : 16 000	++++	++++
RhD-2	IgM	Анти-D	1 : 1 600	+++	+++
RhD-3	IgG1	Анти-D	1 : 1 200	–	+++
RhE-1	IgM	Анти-E	1 : 128	+++	++
RhE-2	IgM	Анти-E	1 : 512	+++	+++
RhC ^W -1	IgM	Анти-C ^W	1 : 1 000	+++	+
Rhc-1	IgG3	Анти-c	1 : 512	–	+++

Инструментальные методы выявления антител

История инструментальных автоматизированных методов иммуносерологического исследования начинает свой отсчет с 1960-х годов.

В 1963 г. в США McNeil и соавт. [473] предложили для определения группы крови анализатор «Техникон», применявшийся для биохимических исследований. В основу прибора положен принцип движущихся порций эритроцитов, отделенных друг от друга воздушной перемычкой, по спирально извитым пластиковым трубкам, в которые подают тестовые стандартные сыворотки. Длина трубок и скорость проталкивания образцов были рассчитаны таким образом, чтобы тестовые сыворотки успевали прореагировать с антигенами исследуемых эритроцитов. Результаты учитывали фотометрическим методом: измерением разности светопоглощения реагирующей смеси до и после реакции.

Анализатор McNeil представлял собой одноканальный прибор, что не позволяло проводить несколько исследований параллельно.

Для повышения чувствительности анализатора Sturgeon и соавт. [641] предложили предварительную обработку эритроцитов протеолитическими ферментами растительного происхождения. Наиболее эффективным для этих целей оказался бромелин – фермент, выделяемый из млечного сока стеблей ананасов.

Далее Sturgeon и соавт. [643] применили многоканальные варианты прибора, анализирующие образец крови одновременно по нескольким параметрам, что существенно расширило возможности анализатора и его пропускную способность. Авторы сконструировали 8-канальный прибор, определяющий группу крови АВО и резус.

Затем были сконструированы 10–15-канальные системы (Peoples и соавт. [518], Moore, Fernandes и соавт. [478]), что позволило автоматизировать не только определение антигенов эритроцитов АВО и резус, но и проводить реакции на сифилис (Shoeter и соавт. [610]) и австралийский антиген (Berkman и соавт. [166], Moore, Fernandes [478]).

Широкое применение нашел БМЦ-тест (бромелинметилцеллюлозный), который повысил чувствительность приборов при выявлении антител Rh-Hr, Lewis, Kell, Daffy.

Заметным прогрессом в развитии автоматизированных методов серологического исследования явилась предложенная Lalezari [407] методика с использованием полибрена, с помощью которой выявляли антигены и антитела системы Daffy, Kell, Kidd, MNSs в тех случаях, когда ферментная техника оказывалась неэффективной.

Протеолитические ферменты существенно активируют реакцию связывания антигенов и антител системы резус, однако, по мнению некоторых авторов, разрушают антигены Kell, Daffy (Nevalinna, Pircola [505], А.А. Рагимов, Н.Г. Дашкова [92]).

Nabibi и соавт. [332] применили одновременно несколько ферментных тестов: ПМЦ-тест (папаинметилцеллюлозный), ТМЦ-тест (трипсинметилцеллюлозный) и полибренный тест, что дало возможность проводить скрининг антител различного характера с максимально широкой специфичностью, улавливать те разновидности антител, которые выявляют исключительно каким-либо одним методом.

Более того, была автоматизирована антиглобулиновая проба Кумбса (Valeri и соавт. [675]), что создало предпосылки для внедрения оборудования, предназначенного для повседневного автоматизированного скрининга антител различной специфичности (Cotton, Ray [239], Moore [477]), в том числе аутоантител, фиксированных на эритроцитах (Gorska и соавт. [310]), а также послужило основой автоматизации пробы на индивидуальную совместимость донора и реципиента при переливании эритроцитов (Wattar и соавт. [699]).

Rowe и соавт. [586] предложили полностью автоматизированную многоканальную систему «Техникон М-16» с микропроцессорным оснащением для интерпретации результатов серологических реакций и ввели в систему сканирующее лазерное устройство, идентифицирующее исследуемые образцы крови по бар-коду. Впервые бар-код в анализаторах групп крови был применен во французских приборах «Группаматик».

Одновременно с созданием в США анализаторов групп крови «Техникон» во Франции с 1963 по 1969 год под руководством Matte [465] была разработана принципиально отличающаяся автоматизированная система «Группаматик» (Groupamatic-50, -250, -360 соответственно на 50, 250, 360 определений в 1 ч).

В отличие от аппаратов «Техникон» в приборах «Группаматик» был применен компьютер, что обеспечило автоматическую интерпретацию результатов и вывод их на печать. Наиболее производительный вариант прибора представлял собой 12-канальную систему, рассчитанную на исследование 360 образцов крови в 1 ч (Soulier [621]).

Другое немаловажное отличие системы «Группаматик» от системы «Техникон» заключалось в способе учета результатов серологических реакций. Визуальный учет результатов в автомате был заменен оптическим способом регистрации: фотометрией жидкой части смеси и осадка (Unger, Ramgren [672]).

В приборах «Группаматик» для повышения чувствительности реакции было применено центрифугирование реагирующей смеси с последующим ресуспендированием посредством встряхивания. Это важная деталь в проведении иммуносерологических реакций.

Весьма существенным также было то, что выдачу ошибочных результатов (не укладывающихся в закономерности групповой дифференцировки крови людей) прибор блокировал.

Последующее техническое усовершенствование автоматов «Группаматик» позволило увеличить объем исследований, выполняемых при апробации донорской крови, а именно: ввести исследование сыворотки крови доноров на сифилис, гепатит, а также идентифицировать дозы крови при их выдаче потребителю, что при обычном, не автоматизированном, выполнении этой процедуры было источником ошибок (Р.А. Авдеева, Л.П. Лаврова [5]).

В аппаратах «Группаматик» успешно применяются те же методы, что и в аппаратах «Техникон»: бромелинметилцеллюлозная техника (Garetta и соавт. [297]), трипсин-полибренцитратная техника (Confida и соавт. [235]), антиглобулиновый метод (Matte [466]), реакция конглотинации в коллоидных средах (Habibi и соавт. [333]). Базовой серологической методикой приборов «Группаматик» является бромелиновая техника, обеспечивающая оптимальное определение наиболее значимых факторов в клинической трансфузиологии – группы крови АВО и резус-принадлежности (Haahy [330], О.К. Гаврилов и др. [25], Р.А. Авдеева и др. [4, 5], Л.П. Лаврова и др. [73, 74]).

Приборы «Группаматик» нашли применение в США, Англии, Японии, Швеции, Австрии. По своим техническим характеристикам – пропускной способности, чувствительности реакций, надежности получаемых результатов – они выгодно отличались от других автоматов (Soustelle и соавт. [623]).

Известны модификации приборов для определения групп крови: «мини-Группаматик» (Reviel, Emblin [562]) и варианты прибора «Техникон» (Severns и соавт. [603]), позволяющие выполнять реакцию в микроплатах, что существенно сокращает расход реагентов (Descamps и соавт. [260]).

Обращает на себя внимание предложенный в 1986 г. метод агглютинации в геле [261], который представляет собой комбинацию двух методов: агглютинации и гель-фильтрации*.

Попытки создания автоматических анализаторов групп крови были предприняты и в нашей стране. В 1990 г. в Гематологическом научном центре Российской Академии медицинских наук совместно с научно-исследовательским и конструкторским институтом медицинской лабораторной техники Минмедпрома СССР был разработан и успешно прошел лабораторные испытания первый отечественный анализатор групп крови – АГК-01 (А.Н. Алипов и др. [7], Р.С. Каландаров [63]). Прибор представлял собой полуавтоматическую систему, в которой были автоматизированы отдельные этапы реакции: разведение пробы, перемешивание

* Метод подробно описан в книге А.А. Рагимова и Н.Г. Дашковой: «Основы трансфузионной иммунологии» [91].

ингредиентов реакции (эритроцитов и сывороток), центрифугирование смеси, учет результатов реакции, вывод результатов на печать. Производительность прибора – 48 образцов крови в час.

По нашему мнению, реакция агглютинации эритроцитов как специфический феномен – быстропротекающий процесс, имеющий сложные био-физико-химические составляющие. Этот взгляд нашел подтверждение в работах Р.С. Каландарова [63], а также других авторов (Wardlaw и соавт. [698], В.С. Андреев [8]).

Поиск новых физических принципов оценки реакции агглютинации представляет чрезвычайный интерес для теории и практики иммуносерологических исследований.

В последние годы получены интересные данные о своеобразном действии ультразвука на взвесь корпускулярных частиц (Н.Н. Князьков [65]). Ультразвук нарушает суспензионную стабильность эритроцитов и приводит к их быстрому оседанию (С.И. Донсков и др. [43], Р.С. Каландаров и др. [63, 64]).

В течение нескольких секунд после подачи ультразвука взвесь эритроцитов расслаивается, образуются видимые агрегаты эритроцитов, которые после отключения ультразвука начинают быстро оседать на дно пробирки. Как отмечают Н.Н. Князьков [65] и Р.С. Каландаров [63], ультразвук может найти применение в анализаторах серологических реакций нового поколения.

В последние годы Nagayama и соавт. [503] разработали новую технологию типирования крови, основанную на спектроскопии в видимой и ультрафиолетовой части спектра. Группу крови определяют по изменению оптической плотности взвеси эритроцитов в присутствии агглютинирующих антител. Оптическая плотность ниже 665 нм соответствует отрицательному результату, выше 1000 нм – положительному. С помощью этого метода удалось с достаточно высокой степенью совпадения определять группу крови и резус-принадлежность.

Несмотря на очевидные успехи в развитии автоматизированных серологических методов исследования, возможности их совершенствования далеко не исчерпаны.

Идеология конструирования анализаторов серологических реакций первого поколения (приборы «Техникон», «Группаматик», «Контифло») базировалась на принципе полной автоматизации без участия оператора, чтобы исключить ошибки, связанные с так называемым человеческим фактором. Процесс определения, согласно этой идеологии, должен быть поточным (конвейерным) и по возможности универсальным, пригодным для определения максимального спектра антигенов и антител, отличающихся своими серологическими и физико-химическими характеристиками. Такое оборудование предназначалось для крупных банков крови, имеющих огромную производительность. Однако за всем этим не усматривались потребности небольших, но наиболее многочисленных, особенно для Российской Федерации, структур – отделений и кабинетов переливания крови. Их в Российской Федерации насчитывается более 1000.

Специальное малогабаритное оборудование разработанное Н.И. Васильевым [24], адаптировано для проведения пробы на индивидуальную совместимость

крови донора и реципиента в условиях отделения переливания крови, в непосредственной близости от постели больного.

Оценка чувствительности инструментальных методов выявления антител

Как указывают многие исследователи, вновь создаваемые методы определения антител должны быть по уровню чувствительности не ниже классической непрямой пробы Кумбса с использованием раствора низкой ионной силы (LISS) (Voak [679, 680], Bruce и соавт. [185], BCSH (Британский комитет по стандартизации в гематологии) [557], Poole и соавт. [533]).

Weisbach и соавт. [701] сравнили результаты определения антиэритроцитарных антител с помощью микрокапиллярных колонок и непрямой пробы Кумбса и нашли, что чувствительность микрокапиллярного метода в отношении клинически значимых антител несколько выше, чем непрямой реакции Кумбса. Однако авторы не могли выявить анти- Jk^a -антитела обоими сравниваемыми методами в 4 из 12 случаев.

Уместно подчеркнуть, что определение антител с помощью микрокапиллярных колонок включало инкубацию реагирующей смеси в течение 15 мин, а в непрямой реакции Кумбса инкубация составляла 10 мин, что весьма существенно.

Fitzsimmons и Morel [287] установили, что увеличение времени инкубации реагирующей смеси повышает чувствительность непрямой реакции Кумбса. Дополнительные 5 мин инкубации могут быть решающими в выявлении более слабых антител.

Voak и соавт. [682] также привели данные о том, что продолжительность инкубации важна для выявления некоторых образцов слабых антител анти- Jk^a , анти- Fy^b и анти-К при использовании 1,5–2% суспензии эритроцитов в растворе низкой ионной силы.

Bromilow и соавт. [183], Kretschmer и соавт. [399] считают, что тесты на микрокапиллярных колонках Dia Med (Швейцария) чувствительнее, но Voak и соавт. [681], Phillips и соавт. [524], Pinkerton и соавт. [527] отмечают, что этот тест не более чувствителен, чем хорошо выполненная непрямая проба Кумбса с LISS.

На наш взгляд, возможные причины того, что методы, основанные на использовании микрокапиллярных колонок, дают лучшие результаты, чем непрямая проба Кумбса с LISS, могут заключаться, в следующем:

- микрокапиллярные гелевые технологии включают центрифугирование реагирующих ингредиентов непосредственно во время реакции, что существенно усиливает агглютинацию эритроцитов. Центрифугирование при выполнении непрямой пробы Кумбса используют только для отмывания эритроцитов и это никак не сказывается на выраженности агглютинации. В то же время, если использовать центрифугирование на стадии взаимодействия сенсibilизированных эритроцитов с антиглобулиновой сывороткой, то выраженность реакции можно существенно усилить;

– гелевые технологии имеют объективную, независимую от оператора, автоматизированную систему учета результатов, в то время как пробирочные тесты, в том числе непрямая проба Кумбса с LISS, оценивают субъективно, и результат во многом зависит от навыков оператора.

Имеются указания на то, что чрезмерное встряхивание реагирующей смеси может исказить результаты. Исследования, проведенные в рамках совместной программы «Международного комитета стандартов в гематологии» и «Международного общества переливания крови» показали, что чрезмерное встряхивание при ресуспендировании взвеси эритроцитов является причиной ложноотрицательных результатов (Holburn [352], Voak и соавт. [684]).

Причиной искажения результатов может быть также недостаточное отмывание эритроцитов (Voak и соавт. [683]).

В 1981 г. Voak и соавт. [684] провели серию экспериментов для изучения проблем, связанных с отмыванием эритроцитов при постановке непрямо́й антиглобулиновой реакции. Авторы исследовали эритроциты, сенсibilизированные слабыми анти-D-антителами IgG, реагирующими с авидностью от + до ++. Для отмывания эритроцитов применяли разные солевые растворы и различные режимы центрифугирования. Установлено, что даже при использовании хорошо зарекомендовавших себя отмывающих растворов регистрируют ложные результаты.

Применение слепого метода для оценки работы персонала подтвердило, что примерно 20 % кадровых сотрудников ошибались в 5 % случаев при использовании эритроцитов, сенсibilизированных анти-D-антителами IgG, которые реагировали, как указывалось выше, с авидностью от + до ++ (Voak и соавт. [683]).

Причиной ошибочных результатов при выполнении непрямо́й реакции Кумбса может служить примесь антикомплементарных антител в поликлональных тестовых антиглобулиновых сыворотках. Чаще всего встречаются антитела к C3-компоненту комплемента. При инкубации свежей сыворотки, смешанной с эритроцитами, на последних может адсорбироваться комплемент, что создает видимость положительного результата.

Проблема специфичности поликлональных антиглобулиновых сывороток была в значительной мере решена, когда Международный комитет стандартов в гематологии [370] утвердил стандартные процедуры, необходимые для контроля примеси анти-C3d-антител в этих тестовых реагентах.

С целью предупреждения ошибок при учете результатов непрямо́й реакции Кумбса в программу обучения специалистов службы крови Англии включен слепой тест на выявление слабых антител, позволяющий проводить быстрое обучение и коррекцию любых ошибок, сопровождающих скрининг антител. Этот тест может быть использован для оценки результатов работы каждого работника. С 1987 г. он рекомендован Британским комитетом по стандартам в гематологии для специалистов-иммуносерологов госпитальных банков крови [325].

В 1993 г. в Англии введен национальный референтный реагент анти-D IgG для контроля методов и мастерства операторов в отношении слабой, выявляемой нередко только под микроскопом агглютинации (Phillips и соавт. [523]).

Важным этапом в стандартизации методов выявления антиэритроцитарных антител и повышения их чувствительности явилось использование автоматических ридеров для плат (Poole и соавт. [533]), а также разработка гелевых методов DiaMed (Швейцария), Auto Bio Vue (Англия), Scan Gel (Франция, США).

Гелевые методы весьма перспективны. По оценкам специалистов, набор оборудования для гелевого метода может заменить 3-4 работников, что в экономически развитых странах покрывает расходы достаточно быстро. Однако использование такого оборудования, стоимостью 150–160 тыс. долларов США, в отечественной службе крови представляется в настоящее время нерентабельным, поскольку в сравнении с отечественными методами определения групповой и резус-принадлежности крови оно на порядок дороже. Кроме того, иммуносерологам хорошо известно, что ни одна из автоматизированных систем не может выявить все существующие антитела в их многообразии.

Например, Cummins и соавт. [240] нашли, что гелевые методы DiaMed, Auto Bio Vue в ряде случаев не выявляют слабую несовместимость по системе ABO, которую выявляет простая пробирочная проба. Гелевые тесты в ряде случаев не выявляют слабые антитела анти-Fy^a, анти-Jk^a, анти-S, анти-K (Voak и соавт. [681], Phillips и соавт. [522, 524]).

Причиной этого является все то же центрифугирование, которое разрывает слабые агглютинаты в процессе принудительного продавливания их через плотный гель. При исследовании 100 образцов плазмы группы B(III) с эритроцитами A₂B(IV) гелевым тестом DiaMed не выявлено 68 случаев несовместимости, тестом Auto Bio Vue – 76 случаев, а 5-минутный пробирочный тест с 0,9% NaCl – 8 случаев (Phillips и соавт. [522]).

Важным компонентом при определении антител наряду с методикой являются используемые стандартные эритроциты. Результативность скрининга во многом зависит от качества эритроцитов, присутствия в них тех или иных антигенов.

Какие эритроциты рекомендуется использовать для скрининга антител? В ответе на этот вопрос нет единого мнения. Для повседневного скрининга антител используют одно-, двух- и трехклеточные панели стандартных эритроцитов, содержащие максимальное количество трансфузионно опасных антигенов: D, C, E, c, e, K, k, Fy^a, Jk^a, M, N, S, s, Le^a, Lu^a и др.

Для идентификации антиэритроцитарных антител используют многоклеточные панели, включающие C^w и Kp^a (Penny) и др., в том числе редкие антигены в гомо- и гетерозиготном варианте. Такие панели требуют лаборатории с большим набором реагентов, хранилищем жидкого азота (Voak и Scott [685]). Некоторые исследователи полагают, что в высокочувствительных методах (СканГель, DiaMed и др.) можно использовать пулированные эритроциты, полученные смешиванием нескольких гомозиготных образцов. Так, Lillevang и соавт. [442] считают, что смесь из двух образцов

эритроцитов не менее надежна в серологических реакциях, чем те же образцы эритроцитов, взятые раздельно. Смесь должна содержать эритроциты двух доноров, каждый из которых гомозиготен по разным трансфузионно опасным антигенам.

Eggington и соавт. [270] считают, что применение пулов эритроцитов снижает чувствительность метода, затрудняет интерпретацию результатов, уменьшает процент выявления антител. К такому же выводу пришли Bombail-Girard и соавт. [177], Phillips и Voak [521].

Возможность создания принципиально отличающейся системы, не связанной с прямым выявлением агглютинации эритроцитов, обсуждается в работе Narayanan и соавт. [503]. Авторы предложили новый способ учета реакции агглютинации в обычном и ультрафиолетовом свете. Эта система получила положительную оценку Министерства здравоохранения США (Poole и соавт. [533]).

Метод дает возможность объективно оценить результаты непрямой реакции Кумбса, однако ряд технических особенностей не позволяет использовать его в конвейерной работе.

Предложены 6 приемов оценки иммуносерологических методов (Voak [679], Poole и соавт. [533]).

1. Тест на чувствительность, при котором применяют заведомо слабые антитела. Применение сильных антител сглаживает картину, так как они имеют высокую avidность, поэтому их легко обнаруживают даже в больших разведениях.

2. Тест на воспроизводимость метода с использованием гетерозиготных образцов эритроцитов, сенсibilизированных слабыми референтным анти-D-антителами IgG.

3. Титрование антител, относящихся к разным антигенным системам эритроцитов: анти-K, анти-Fy^a, анти-Jk^a и др. – для установления уровня чувствительности в отношении антигенов каждой системы.

4. Пробный подбор совместимых пар донор – реципиент с применением свежих образцов сыворотки и эритроцитов. Такой подбор позволяет выявить ложноположительные результаты, обусловленные комплементом исследуемой сыворотки и антикомплемментарными антителами, в основном анти-C3d, присутствующими в тестовых антиглобулиновых реагентах.

5. Сравнительные испытания (не менее 3000 тестов) в разных лечебных учреждениях. Такие испытания хорошо выявляют недостатки и слабости любых тестовых систем, обладающих разной степенью чувствительности к тем или иным антигенам и антителам.

6. Тесты с гомо- и гетерозиготной формой различных антигенов для отбора методики, которая будет хорошо работать с гетерозиготными эритроцитами. Например, микропластовые системы Solid Screen (Biotest) и Capture (Immuno) не требуют использования эритроцитов, гомозиготных по данным антигенам, и лучше выявляют слабые антитела, чем системы микрокапиллярных гелевых колонок или классическая непрямая проба Кумбса (Poole и соавт. [533]).

Однако дальнейшие исследования показали, что примерно 50 % образцов эритроцитов Kk низкоавидны при выявлении антител Келл-Челлано. Это дает

основание беспокоиться о качестве скрининга антител, так как невозможно обеспечить гомозиготными по антигену К эритроцитами все панели для скрининга антител из-за относительной редкости гомозигот КК: 2–3 образца на 1 тыс. (Phillips, Voak [521]).

В литературе имеются сведения о создании иммуносерологических методов нового поколения, основанных на использовании антигенов эритроцитов, выделенных в чистом виде. Возможно, самая лучшая система, которая будет разработана в ближайшем обозримом будущем, позволит проводить скрининг антител с помощью биологического микрочипа, на который нанесены все известные трансфузионно опасные антигены. Над созданием подобных методов работает несколько групп ученых: одна - под руководством М. Scott в Международной референс-лаборатории групп крови (Бристоль, Англия), другая - под руководством М. Read в Центре крови Нью-Йорка. Не исключено, что уже в ближайшие годы мы можем стать свидетелями новых автоматизированных иммуноферментных методов определения клинически наиболее значимых эритроцитарных антител без использования эритроцитов (Ekins [271], Ekins, Chu [272]). Попытки создания биочипов предпринимаются и в нашей стране.

Проанализированные нами данные литературы убеждают в том, что, несмотря на большой выбор автоматизированных методик, наилучшей до настоящего времени остается непрямая проба Кумбса.

По нашему мнению, упомянутое выше малогабаритное оборудование Н.И. Васильева, специально предназначенное для проведения этой пробы, позволяет обеспечить высокое качество подбора совместимой крови для переливания реципиенту.

ДНК-типирование Rh-антигенов

Идентификация резус-принадлежности по ДНК более сложная процедура, чем ДНК-типирование групповых антигенов АВО, Lewis и др. Это можно объяснить тем, что большинство антигенных систем эритроцитов человека кодируется простыми, часто одиночными нуклеотидными заменами, встречающимися с большим постоянством. Различия антигенов Rh обусловлены множественными нуклеотидными заменами и сложными перестройками в генах *RHD* и *RHCE*, поэтому, несмотря на высокую степень гомологии этих генов, трудно найти для амплификации соответствующие участки, которые отличались бы друг от друга с достаточным постоянством.

Наиболее контрастные отличительные признаки генов *D* и *CE* отмечены в 3'-концевом участке экзона 7 [441, 721], интроне 4 [138, 194, 615, 616], экзонах 3–7 и 9 [298, 381, 420, 452].

Определение резус-принадлежности индивида по его ДНК сводится к установлению последовательности аминокислот в указанных выше участках генов *RH* с помощью ПЦР. Сравнивая результаты ПЦР, полученные с испытуемым образцом ДНК и контрольными образцами, можно сделать заключение о том,

какому типу (D+ или D-) соответствует аминокислотная последовательность исследуемого субстрата.

Генотип, определяемый по ДНК, не всегда совпадает с серологически выявляемым фенотипом. Так, D^u или парциальный D-антиген, диагностированный с помощью ПЦР, может не соответствовать результатам серологических исследований, в которых они проявляют себя как обычный D. Нередко ПЦР выявляет фрагменты гена *D* у лиц D-, на основании чего делают вывод, что данные лица генетически являются резус-положительными, но имеют неэкспрессирующий ген *D*, вследствие чего серологически их идентифицируют как резус-отрицательные.

Avent и соавт. [146], Rouillac и соавт. [582] указывают, что более точные результаты удастся получить с помощью двух ПЦР, направленных к разным участкам гена. Еще более точные результаты получили Gassener и соавт. [298], Legler и соавт. [420], Maaskant-van Wijk и соавт. [452] при использовании комплексной ПЦР, фокусированной на несколько экзонов, например: 3–7, 9.

Bennet и соавт. [162] выявили с помощью соответствующих олигонуклеотидных праймеров продукт из 186 пн от 3'-концевого некодирующего участка экзона 10 гена *D*, в то время как ген *CE* не давал продукта от этого участка экзона 10.

Volter и соавт. [721] предложили метод, основанный на установлении различий, имеющихся в экзоне 7 генов *D* и *CE*. Авторы сравнили продукт из 155 пн гена *D* и 146 пн гена *CE*. Применяя этот метод с соответствующими контролями, можно определить, является ли человек гетеро- или гомозиготным по гену *D*.

Метод, предложенный Simsek и соавт. [615], включает амплификацию интрона 4 генов *D* и *CE*. Продукт ПЦР, полученный от гена *CE*, составляет 1200 пн, а продукт гена *D* – 600 пн, так как интрон 4 гена *D* имеет делецию 650 пн.

Когда эти различные методы были опробованы на большом числе образцов ДНК, полученных от людей с известным фенотипом D, стало очевидно, что не все люди D- имеют делецию гена *D*.

Simsek и соавт. [615] выявили 3 человека с фенотипом Cde, которые типированы как D+, и 2 человека с фенотипом CcDe, типированных как D-. Авторы идентифицировали ген *D* по экзону 10, что дало несовпадающие результаты. Многие исследователи признают, что такие расхождения при использовании ПЦР встречаются, и что типирование антигена D по ДНК должно производиться как минимум двумя различными тестами и по разным районам гена *D* [146, 441, 616].

Hylland и соавт. [368] сообщили о 2 донорах с фенотипом Cde, один из которых имел фрагменты гена *D*, присутствующие выше 5'-участка экзона 1 и внутри 3'-некодирующего участка. Последовательности гена *D*, обычно расположенные между экзонами 7 и 10, у этого донора отсутствовали. У другого донора был нормальный ген *D* в обследованных участках.

Blunt и соавт. [174], Carritt и соавт. [194] обнаружили у 8 неродственных доноров негров с фенотипом Cde^S делецию гена *D*, однако экзоны 8–10 присутствовали. В методе идентификации гена *D* с помощью ПЦР по экзону 10 такие индивиды типировались как D+.

Carritt и соавт. [194] обратили внимание на высокую частоту лиц монголоидной расы, которые имели нормальный ген *D*, но настолько слабый антиген *D*, что его можно было выявить только с помощью адсорбции – элюции.

Qun и соавт. [541] исследовали ДНК 74 резус-отрицательных китайцев народности хан. У 46 из них специфические для гена *D* экзоны отсутствовали. У 22 обнаружена мутация G 1227 A, характерная для фенотипа D_{el} . У 5 человек имелся гибридный ген *RHD(1-2)-CE(3-9)-D(10)*. Один исследованный имел экзон 6 гена *RHD* с необычной мутацией C 93 A. Авторы выделяют 3 возможные, по их мнению, механизма, приводящие к формированию резус-отрицательного фенотипа: делеция гена *RHD*, гибридный ген *RHD-CE-D* и мутация C 93 A. Причем 2 последних механизма вносят определенные разногласия в результаты гено- и фенотипирования. При генотипировании обследуемый человек идентифицируется как D^+ , а при фенотипировании – как D^- .

Аллель-специфическая ПЦР разработана для генотипирования антигенов $hr^1(c)$ и $rh''(E)$ [417], $rh''(E)$ и $hr''(e)$ [280], *D*, *C* и *c* [536], а также для установления гомо- и гетерозиготности индивида по генам *RH* [519].

Определенные успехи достигнуты в идентификации антигена *D* на ранних стадиях развития эмбриона по ДНК, экстрагированной из амниоцитов, присутствующих в амниотической жидкости.

Следует отметить, что из-за сложности ДНК-типирования антигена *D* методы молекулярной диагностики, включая полимеразную цепную реакцию, редко применяют взамен серологического типирования. Исключение составляют случаи судебно-медицинских экспертиз, имеющих целью установить или исключить родственные отношения между обследуемыми. В этих случаях ДНК-типирование, в том числе по системе резус, практически не дает сбоев.

С целью проверки достоверности результатов определения групповой принадлежности крови молекулярно-биологическими методами проведено I Международное рабочее совещание по генотипированию групп крови в рамках Международного общества трансфузиологов и Международного комитета по стандартизации в гематологии.

Работа сводилась к следующему: в 30 профильных лабораторий направлены контрольные образцы ДНК взрослых людей и новорожденных с закодированным фенотипом. Как следует из отчетного доклада, представленного Daniels и соавт. [249], после сравнения полученных результатов выяснилось, что ошибки идентификации молекулярными методами составили от 0 до 11 %. С тем, чтобы предупредить возможные ошибки, рабочее совещание решено проводить раз в два года.

Список литературы

1. Абдина А.С. Группы крови у хакасов (гемотрансфузионные и этногенетические вопросы): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 19 с.
2. Абелев Г.И. Дифференцировка и опухолевый фенотип в клетках лейкозов и лимфом: Клиническая онкогематология. – М.: Медицина, 2001. – С. 116–123.

3. *Авдеева Р.А.* К вопросу о толерантности матери к резус-фактору // Пробл. гематол. – 1961. – № 11. – С. 24.
4. *Авдеева Р.А., Дивович Г.М., Егоров В.М.* и др. Наш опыт применения автоматической системы «Групаматик МЖ-50» для проведения серологических исследований // Пробл. гематол. – 1980. – № 1. – С. 53–56.
5. *Авдеева Р.А., Лаврова Л.П.* Автоматизированные методы серологического исследования крови доноров // Иммунологическое типирование тканей: сб. науч. трудов. – М., 1982. – С. 63.
6. *Аграненко В.А., Скачилова Н.Н.* Гемотрансфузионные реакции и осложнения. – М.: едичина, 1986. – 235 с.
7. *Алипов А.Н., Завьялов Э.Н., Войхонский В.Л.* и др. Первый отечественный анализатор групп крови АГК-01: Иммунологический мониторинг патологических состояний и иммунореабилитация // Всероссийская конференция 23–24 ноября 1995 г.: тез. докл. – М., 1995. – С. 42–43.
8. *Андреев В.С.* Кондуктометрические методы и приборы в биологии и медицине. – М.: Медицина, 1973.
9. *Ашкенази А.Я.* О массовом определении резус-фактора (получение больших количеств универсальной сыворотки антирезус и экспресс-метод определения резус-фактора): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Мурманск, Ленинград, 1964. – 20 с.
10. *Ашкенази А.Я.* Опыт получения больших количеств универсальной сыворотки антирезус // Пробл. гематол. – 1960. – № 5. – С. 52.
11. *Ашкенази А.Я.* Получение больших количеств универсальной сыворотки антирезус путем применения различных коллоидных разводителей (сообщение 2) // Пробл. гематол. – 1965. – № 3. – С. 24.
12. *Ашкенази А.Я.* Применение поливинилпирролидона для изготовления стандартных сывороток антирезус // Пробл. гематол. – 1968. – № 12. – С. 49.
13. *Ашкенази А.Я.* Экспресс-метод определения резус-фактора // Пробл. гематол. – 1962. – № 59. – С. 59.
14. *Баишлай А.Г.* Изготовление сывороток для идентификации изоантигенов эритроцитов крови человека и методы их использования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1978. – 19 с.
15. *Баишлай А.Г.* Об ускоренном методе определения резус-фактора и изоиммунных резус-антител методом конглотинации с желатиной // Пробл. гематол. – 1960. – № 7. – С. 56.
16. *Баишлай А.Г., Донсков С.И., Мусатова В.С.* и др. Частота аллоиммунизации к трансфузионно опасным антигенам эритроцитов // Трансфузиол. и служба крови: тез. конф. 17–19 ноября 1998 г. – М., 1998. – С. 61.
17. *Белкина Е.В.* Гетерогридомы, секретирующие моноклональные IgM антитела к D-антигену системы резус: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1994. – 24 с.
18. *Белкина Е.В., Дерюгина Е.И., Митерев Г.Ю.* и др. Гетерогридомы – продуценты моноклональных антител IgM к D антигену системы резус // Биотехнология. – 1993. – № 8. – С. 2–4.
19. *Бирюкова Л.С.* Острая почечная недостаточность в гематологической клинике: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2002. – 46 с.
20. *Бирюкова Л.С., Казаринова А.А., Тимохов В.С., Фетисова Е.В.* Гемотрансфузионное осложнение и острая почечная недостаточность при изосенсибилизации к фактору hr¹ (c) // Проблемы гематологии. – 1996. – № 4. – С. 39–41.
21. *Блинов Н.И., Дробышева Н.С.* Фактор Rh эритроцитов человека, его серологические свойства и клиническое значение // Сб. трудов Ленингр. ин-та перелив. крови. – 1947. – Т. VII. – С. 98.
22. *Буренкова Л.В.* Получение больших количеств стандартных сывороток антирезус из утильной крови // Пробл. гематол. – 1959. – № 4. – С. 58.

23. *Варпанетов Б.А.* К производству групповых стандартных сывороток. // Труды Всеукр. ин-та неотложной хир. – 1934. – Вып. 1. – С. 95.
24. *Васильев Н.И.* Модернизированная двухэтапная проба на индивидуальную совместимость при переливании эритроцитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2002. – 24 с.
25. *Гаврилов О.К., Донсков С.И., Лаврова Л.П.* и др. Об организации автоматизированного исследования крови на аппаратах «Групаматик» в условиях СПК // 51-я науч. сессия Центрального НИИ гематологии и переливания крови: материалы. – М., 1979. – С. 17–18.
26. *Генофонд и геногеография народонаселения / под ред. Ю.Г. Рычкова: Т. 1. Генофонд населения России и сопредельных стран.* – СПб.: Наука, 2000. – 611 с.
27. *Генофонд и геногеография народонаселения / под ред. Ю.Г. Рычкова: Т. 2. Геногеографический атлас населения России и сопредельных стран.* – СПб.: Наука, 2003. – 670 с.
28. *Герасимова Н.Д.* Распределение эритроцитарных антигенов и антител у онкологических больных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 16 с.
29. *Герасимова Н.Д., Мороков В.А., Донсков С.И.* и др. Частота аллоиммунизации гематологических и онкологических больных // I Съезд гематологов России: материалы. – М., 2002. – С. 17.
30. *Герасимова Н.Д., Мороков В.А., Донсков С.И.* Особенности распределения антигенов системы Rh у онкологических больных // Вестник службы крови России. – 2003. – № 4. – С. 36–41.
31. *Дерюгина Е.И., Белкина Е.В., Оловникова Н.И.* и др. (*Deryugina E.I., Belkina E.V., Olovnikova N.I.* et al.) Human monoclonal IgM anti-D antibodies produced by novel heterohybridoma cell lines // II Intern. Conf. Hum. Anyibod. Hybridom. – Cambridge, UK, 1992. – P. 55.
32. *Донсков С.И.* Приостановить выдачу Келл-положительной крови в больницы – лучший способ предупреждения посттрансфузионных осложнений по фактору Келл // Информ. бюлл. «Новое в трансфузиологии». – 1993. – Вып. 2. – С. 21–23.
33. *Донсков С.И.* Значение минорных антигенов Келл и hr' (c) при переливании эритроцитарной массы // Трансфузиология: научный реферативный журнал: приложение к журналу «Вестник службы крови России». – 1996. – № 2. – С. 8–9.
34. *Донсков С.И.* Опыт определения разновидностей резус-фактора экспресс-методом на плоскости без подогрева // Лаб. дело. – 1974. – № 3. – С. 171–172.
35. *Донсков С.И.* Предупреждение посттрансфузионных осложнений, обусловленных фактором Келл и hr' (c) // Информ. бюлл. «Новое в трансфузиологии». – 1996. – Вып. 13. – С. 65–67.
36. *Донсков С.И.* Разработка экспресс-методов определения резус-фактора на плоскости при комнатной температуре: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1969. – 19 с.
37. *Донсков С.И.* Специализированная служба иммунологического типирования доноров крови и костного мозга: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1987 // Вестник службы крови России. – 2003. – № 1. – С. 44–59.
38. *Донсков С.И., Башлай А.Г., Кравчук О.А.* и др. К вопросу о пересмотре концепции иммунологической совместимости эритроцитов // Информационный бюллетень «Новое в трансфузиологии». – 2002. – Вып. 31. – С. 58–59.
39. *Донсков С.И., Башлай А.Г., Мусатова В.С.* и др. Показатели аллоиммунизации к антигенам эритроцитов у жителей г. Москвы за 1999 г // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: материалы научно-практической конференции 6–8 июня 2000 г. – СПб., 2000. – С. 242.
40. *Донсков С.И., Башлай А.Г., Судейкина Н.Н., Зингерман Б.В.* Современный взгляд на концепцию совместимой крови // Вестник службы крови России. – 2004. – № 1. – С. 15–20.

41. Донсков С.И., Баишлай А.Г., Червяков В.И и др. Сенсibilизация населения к трансфузионно опасным антигенам эритроцитов // Трансфузиология и служба крови: материалы конф. 17–19 ноября 1998 г. – М., 1998. – С. 69.
42. Донсков С.И., Дубинкин И.В., Кравчук О.А. и др. Распределение антигена С^W среди доноров крови Москвы и Дзержинска // Проблемы гематологии. – 2005. – № 1. – С. 31.
43. Донсков С.И., Каландаров Р.С., Князьков Н.Н. и др. Изучение феномена седиментации эритроцитов под действием ультразвука // Иммунологический мониторинг патологических состояний и иммунореабилитация / Всероссийская конференция 23–24 ноября 1995 г.: тез. докл. – М., 1995. – С. 94–95.
44. Донсков С.И., Липатова И.С. Аллоиммунизация антигенами эритроцитов – глобальный популяционный процесс // Вестник службы крови России. – 2001. – № 3. – С. 18–24.
45. Донсков С.И., Манишкина Р.П., Красавцева Т.К. и др. О неодинаковой способности резус-положительных и резус-отрицательных людей образовывать антитела к аллоантигенам // 57-я научная сессия ЦНИИГПК: материалы – М., 1985. – С. 24–26.
46. Донсков С.И., Оточева Л.В., Манишкина Р.П. Связь антигенов резус с геном иммунного ответа // Новое в трансфузиологии и гематологии: материалы конф. – Ташкент, 1980. – С. 172.
47. Донсков С.И., Пискунова Т.М., Липатова И.С., Червяков В.И. Случай спонтанного антителообразования к антигенам системы резус (возможный механизм феномена) // Вестник службы крови России. – 1998. – № 4. – С. 27–29.
48. Донсков С.И., Порешина Л.П., Липатова И.С. и др. Выявление противозитроцитарных антител у лиц, не имевших антигенной стимуляции // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: материалы конф. – СПб., 2000. – С. 242–243.
49. Донсков С.И., Уринсон Р.М., Зотиков Е.А. Экспресс-метод определения резус-фактора // Лаб. дело. – 1968. – № 10. – С. 607.
50. Доссе Ж. (Dausset J). Иммуногематология / пер. с фр. Ю.И. Лорие / под ред. П.Н. Косякова. – М.: Медгиз, 1959. – 638 с.
51. Дубинкин И.В., Донсков С.И. Моноклональные антитела для определения антигена hr¹ (с) системы резус // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии / Российская научно-практическая конференция 8–10 июня 2004 г.: материалы. – СПб., 2004. – С. 142–143.
52. Дубинкин И.В., Донсков С.И., Пискунова Т.М. и др. Серологическая характеристика моноклональных антител к антигенам Rh-Hr, Kell // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины: материалы конференции. – Киров, 2005. – С. 156–157.
53. Дубинкин И.В., Донсков С.И., Пискунова Т.М., Горикова Т.В. Перекрестно реагирующие несепарируемые анти-Се-антитела у аллоиммунизированного донора // Вестник службы крови России. – 2006. – № 3. – С. 5–6.
54. Забалуева И.И. Приготовление сывороток антирезус с использованием полиглобина в качестве разводителя // Пробл. гематол. – 1964. – № 4. – С. 49.
55. Зарецкая Ю.М. Клиническая иммуногенетика. – М.: Медицина, 1983. – 208 с.
56. Зарецкая Ю.М., Донсков С.И. Принципы обеспечения иммунологической безопасности гемокомпонентной терапии в 21-ом веке // Проблемы гематологии. – 1998. – № 3. – С. 7–12.
57. Зборовская И.Б. Супрессоры опухолевого роста (антионкогены), механизмы действия, участие в развитии гемобластозов: Клиническая онкогематология. – М.: Медицина, 2001. – С. 29–35.
58. Зотиков Е.А., Бабаева А.Г., Порешина Л.П. Клеточный химеризм и химеризм клеток при трансплантации костного мозга. – М., 2003. – 112 с.

59. *Зотиков Е.А., Уголев А.М.* Изменение типовых антигенных свойств эритроцитов человека под воздействием некоторых протеолитических ферментов // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1961. – № 2. – С. 69.
60. *Зотиков Е.А., Уринсон Р.М.* Изменение антигенных свойств эритроцитов под влиянием воздействия некоторых химических агентов // Бюлл. exper. биол. и мед. – 1965. – № 7. – С. 83.
61. *Иммуносерология (нормативные документы) / составит. А.Г. Башлай, С.И. Донсков.* – М.: ВНИИТИ, 1998. – 196 с.
62. *Ичаловская Т.А.* Материалы к учению о резус-факторе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1950. – 11 с.
63. *Каландаров Р.С.* Разработка автоматизированного метода определения группы крови и резус-фактора с применением ультразвука: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 23 с.
64. *Каландаров Р.С., Князьков Н.Н., Донсков С.И.* Оптико-акустический способ регистрации реакции гемагглютинации и его применение для определения группы крови (предварительное сообщение) // Проблемы гематологии. – 1997. – № 2. – С. 5–8.
65. *Князьков Н.Н.* Методы и технические средства экспресс фракционирования и концентрирования биологических микроструктур: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Л., 1982. – 19 с.
66. *Кобзев Ю.Н., Флейшман Е.В.* Хромосомные изменения при гемобластозах: Клиническая онкогематология. – М.: Медицина, 2001. – С. 92–115.
67. *Копосов Е.С.* Некоторые изменения и упрощения в методике определения резус-фактора при переливании крови (предварительное сообщение): труды Ленингр. санитарно-гигиен. мед. ин-та. – 1960. – Т. 59. – С. 36.
68. *Копосов Е.С.* Упрощенная методика определения резус-фактора крови в организации работы хирургической клиники: труды Ленингр. санитарно-гигиен. мед. ин-та. – 1961. – Т. 73. – С. 65.
69. *Косяков П.Н.* Изоантигены и изоантитела человека в норме и патологии. – М.: Медицина, 1974. – 360 с.
70. *Косяков П.Н.* Иммунология изоантигенов и изоантител. – М, 1965. – 312 с.
71. *Косяков П.Н., Муравьева Л.Н.* Антигены групп крови в онтогенезе // Бюлл. exper. биол. – 1962. – № 6. – С. 52.
72. *Краинская-Игнатова В.Н.* Пути к изучению совместимости крови при переливании: труды Ин-та неотлож. хир. и перелив. крови. – 1934. – Вып. 1. – С. 83.
73. *Лаврова Л.П., Авдеева Р.А., Федорова Л.И.* и др. Автоматизированный метод серологического исследования крови, заготовленной на стабилизаторе ЭДТА-Na // 54-я науч. сессия Центрального НИИ гематологии и переливания крови: материалы. – М, 1982. – С. 82.
74. *Лаврова Л.П., Каплун А.Г., Авдеева Р.А.* и др. Отечественный иммунодиагностикум для автоматизированного исследования крови на сифилис // 55-я науч. сессия Центрального НИИ гематологии и переливания крови: материалы – М, 1983. – С. 103–106.
75. *Липатова И.С., Червяков В.И.* Редкий случай аллосенсибилизации к антигену E (rhⁿ) системы Rhesus // Проблемы гематологии. – 1998. – № 2. – С. 34.
76. *Любимова Л.С.* Трансплантация костного мозга у больных острыми лейкозами и апластической анемией: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1982. – 37 с.
77. *Меркулова Н.Н.* Распространенность, физиологические и иммуносерологические особенности естественных и иммунных групповых антител системы АВО у жителей Среднего Приобья: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 35 с.
78. *Минеева Н.В.* Группы крови человека (основы иммуногематологии). – СПб., 2004. – 185 с.

79. Михайлова А.А. Экспресс методы выявления изоантигенов эритроцитов и изоиммунных антиэритроцитарных антител // Методические рекомендации. – Горький, 1979. – 16 с.
80. Михайлова Н.М. Перекрестные реакции антигенов и антител системы АВО: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 24 с.
81. Мишенин И., Иванихенко Г. Изменение гемагглютинирующих свойств стандартных сывороток при длительном хранении // Воен.-санитарн. дело. – 1958. – № 10. – С. 53.
82. Мороков В.А. Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных минорными антигенами эритроцитов (научное и методическое обоснование): дис. ... докт. мед. наук. – М., 1992. – 213 с.
83. Нерсисян В.М. Изучение иммуносерологических взаимоотношений крови матери и новорожденного по антигенам резус-фактора и АВО: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ереван, 1966. – 24 с.
84. Нерсисян В.М. Иммунологические маркеры крови армянской популяции (генные частоты в норме и патологии, изосенсибилизация при переливании крови и беременности): автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Ереван, 1985. – 42 с.
85. Пискунова Т.М. Изучение некоторых изоантигенов крови человека и создание кадров доноров и резерва замороженной крови редких групп: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1970. – 19 с.
86. Пискунова Т.М. Редкий фактор крови D^u // Пробл. гематол. – 1973. – № 5. – С. 3–9.
87. Пискунова Т.М., Мороков В.А., Шамишина Н.М. и др. Редкий генотип системы резус Rh₀ (-D-/-D-) // Гематол. и трансфузиол. – 1988. – № 10. – С. 45–47.
88. Порешина Л.П. Эритроцитарный химеризм при аллогенной близкородственной трансплантации костного мозга (особенности проявления, классификация): автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2004. – 35с.
89. Порешина Л.П., Донсков С.И., Любимова Л.С., Зотиков Е.А. Классификация эритроцитарных химер при трансплантации костного мозга //Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: материалы Российской научно-практической конференции 8–10 июня 2004 г. – СПб., 2004. – С. 52.
90. Прокон О., Гёлер В. Группы крови человека / пер. с нем. А.С. Гладких / под ред. В.В. Томилина. –М.: Медицина, 1991. – 512 с.
91. Рагимов А.А., Дашкова Н.Г. Основы трансфузионной иммунологии. – М.: МИА, 2004. – 279 с.
92. Рагимов А.А., Дашкова Н.Г. Трансфузионная иммунология. – М.: ВУНМЦ, 2000. – 283 с.
93. Румянцев А.Г., Аграненко В.А. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии. – М.: МАКС Пресс, 2002. – 643 с.
94. Сафронова Т.М. Опыт работы по приготовлению сывороток антирезус: Вопросы гематологии, консервирования крови и тканей. – Л., 1961. – С. 183.
95. Сахаров Р.С. О повышении чувствительности реакции выявления антител и антигенов некоторых изосерологических систем: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1968. – 16 с.
96. Сахаров Р.С. Разработка технологии индукции иммунных лимфоцитов для целей производства противозэритроцитарных реагентов: отчет о научно-исследовательской работе. – 1997. – № гос. регистрации 0195 000 1725. – 27 с.
97. Сахаров Р.С., Кондратова И.В., Федулова М.В. О наличии в эритроцитах резус-отрицательных (cde) лиц резус-антигена D // Проблемы гематологии. – 2003. – № 2. – С. 25–31.
98. Сахаров Р.С., Пискунова Т.М., Чубшева М.Д. и др. О получении сывороток антирезус // Пробл. гематол. – 1975. – № 7. – С. 26–30.
99. Сахаров Р.С., Пискунова Т.М., Чубшева М.Д., Азовская С.А. К вопросу о специфичности антител, получаемых при иммунизации доноров с резус-отрицательной кровью эритроцитами группы Rh₀ (cDe) // Пробл. гематол. – 1974. – № 4. – С.28–34.

100. *Скудицкий А.Е.* Два случая гемолитических осложнений, обусловленных анти-hr" (e) антителами // Вестник службы крови России. – 2004. – №1. – С. 26.
101. *Скудицкий А.Е.* Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных групповыми антигенами эритроцитов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2001. – 25 с.
102. *Соловьева Т.Г.* Изменение титра стандартных изогемагглютинирующих сывороток при их смешивании // Сов. врач. журн. – 1936. – № 13. – С. 1408.
103. *Соловьева Т.Г.* Резус-фактор в лабораторной и клинической практике. – Л., 1957. – 79 с.
104. *Соловьева Т.Г.* Резус-фактор и его клиническое значение. – Л., 1963. – 87 с.
105. *Соловьева Т.Г., Мамедова М.Б.* Получение иммунных сывороток антирезус от доноров // 39-й пленум Уч. Сов. ЦОЛИПК: тез. докл. – М., 1960. – С. 97.
106. *Таги-заде Р.К., Новрузова Л.Я., Керимов А.А., Донсков С.И.* Распределение антигенов резус и Келл у азербайджанцев // Вестник службы крови России. – 2004. – № 4. – С. 20–21.
107. *Тарасевич А.А.* О механизме измерения титра изогемагглютининов при смешивании сывороток крови человека: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1954.
108. *Техническое руководство американской ассоциации банков крови* / пер. с англ. под ред. Ю.Н. Токарева. – 12-е изд., 1996. – Милан: ESTM, 2000. – 1056 с.
109. *Траулько Ф. А.* Об изменении титра сывороток антирезус при разведении их сыворотками группы АВ(IV) и другими коллоидными средами: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Минск, 1967. – 23 с.
110. *Туманов А.К., Томилин В.В.* Наследственный полиморфизм изоантигенов и ферментов крови в норме и патологии человека. – М., 1969. – 436 с.
111. *Умнова М.А.* Изоиммунные свойства крови человека и их значение в клинической практике: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1967. – 52 с.
112. *Умнова М.А.* Исосерологические системы крови человека и их значение в трансфузиологии: Групповые системы крови и гемотрансфузионные осложнения / под ред. М.А. Умновой. – М.: Медицина, 1989. – С. 5–30.
113. *Умнова М.А.* О получении иммунных сывороток антирезус // Бюл. эксп. биол. – 1948. – Т. XXV. – Вып. 5. – С. 364.
114. *Умнова М.А.* Получение и применение сывороток антирезус: дис. ... канд. мед. наук. – М., 1949. – 200 с.
115. *Умнова М.А., Лорие Ю.И., Файнштейн Ф.Э.* Иммунобиологические сдвиги у больных гемолитической, апластической и гипопластической анемией // Пробл. гематол. – 1958. – № 4. – С. 16–23.
116. *Умнова М.А., Уринсон Р.М.* О разновидностях резус-фактора и их распределении среди населения Москвы // Вопр. антропол. – 1960. – № 4Б. – С. 71.
117. *Уринсон Р.М.* Изучение возможности повышения качества иммунных сывороток антирезус // Лаб. дело. – 1956. – № 1.
118. *Уринсон Р.М.* Материалы по вопросу о приготовлении и свойствах группоспецифических гемагглютинирующих сывороток: дис. ... канд. биол. наук. – М., 1945. – 142 с.
119. *Уринсон Р.М.* Методы получения активных сывороток антирезус // Совр. пробл. гематол. и перелив. крови. – 1960. – Вып. 35. – С. 241–247.
120. *Уринсон Р.М.* Резус-фактор в эритроцитах павианов гамадрил // Пробл. гематол. – 1958. – № 4.
121. *Уринсон Р.М., Зотиков Е.А., Донсков С.И.* и др. Опыт приготовления сывороток для экспресс-метода определения резус-фактора из плазмы иммунизированных доноров // Лаб. дело. – 1972. – № 2. – С. 116–117.
122. *Уринсон Р.М., Скопина С.Б.* Получение иммунных сывороток антирезус // XXXIX пленум Уч. Сов. ЦОЛИПК: тез. докл. – М., 1960.
123. *Успенская О.В.* Материалы по увеличению ресурсов сыворотки антирезус, разработка методов определения резус-фактора и резус-антител и применению их в клинике: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1966. – 20 с.

124. *Харамоненко С.С.* О механизме реакции Кумбса, ее специфичности и значении в иммунопатологии // 42-й пленум Уч. Сов. ЦОЛИПК: тез. докл. – М., 1965. – С. 58.
125. *Хромова Е.А.* Иммуносерологические особенности крови аборигенов Среднего Приобья: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2003. – 22 с.
126. *Червяков В.И.* Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных антигенами Kell и hr' (c): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 29 с.
127. *Чимиддуламын Шарав.* Групповые свойства крови у монголов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1970. – 16 с.
128. *Шабалин В.Н., Серова Л.Д.* Клиническая иммуногематология. – Л.: Медицина, 1988. – 312 с.
129. *Agre P., Saboori A.M., Asimos A., Smith B.L.* Purification and partial characterization of the M, 30,000 integral membrane protein associated with the erythrocyte Rh(D) antigen // *J. Biol. Chem.* – 1987. – V. 262. – P. 17497–17503.
130. *Allen F.H., Rosenfield R.E.* Review of Rh serology. Eight new antigens in nine years // *Haematologia.* – 1972. – V. 6. – P. 113–120.
131. *Allen F.H., Tippett P.A.* A new Rh blood type which reveals the Rh antigen G // *Vox Sang.* – 1958. – V. 3. – P. 321–330.
132. *Allen F.H., Tippett P.A.* Blocking tests with the Rh antibody anti-G // *Vox Sang.* – 1961. – V. 6. – P. 429–434.
133. *Allison A.C., Broman B., Mourant A.E., Ryttinger L.* The blood groups of the Swedish // *Lapps. J. Roy. Anthropol. Inst.* – 1956. – V. 86. – P. 87–94.
134. *Allison A.C., Hartmann O., Brendemoem O.J., Mourant A.E.* The blood groups of the Norwegian Lapps // *Acta path. microbiol. scand.* – 1952. – V. 31. – P. 334–338.
135. *Alter A.A., Gelb A.G., Chown B.* et al. Gonzales (Go^a), a new blood group character // *Transfusion.* – 1967. – V. 7. – P. 88–91.
136. *Alter A.A., Gelb A.G., Lee St.L.* Hemolytic disease of the newborn caused by a new antibody (anti-Go^a) // *Proc. 9-th Cong. Int. Soc. Blood Transf.* – Mexico, 1962. – P. 341–343.
137. *Andrews K.T., Wolter L. C., Saul A., Hyland C.A.* The RhD trait in a white patient with the RhCCee phenotype attributed to a four-nucleotide deletion in the RHD gene // *Blood.* – 1998. – V. 92. – P. 1839–1840.
138. *Arce M.A., Thompson E.S., Wagner S.* et al. Molecular cloning of RhD cDNA derived from a gene present in RhD-positive, but not RhD-negative individuals // *Blood.* – 1993. – V. 82. – P. 651–655.
139. *Argall C.I., Ball J.M., Trentelman E.* Presence of anti-D antibody in the serum of D^u patient // *J. Lab. Clin. Med.* – 1953. – V. 41. – P. 895–898.
140. *Arnold B., Walsh R.J.* The rare Rh allelomorph c^v // *Med. J. Austral.* – 1951. – V. 2. – P. 361–362.
141. *Avent N.D.* Immunochemistry and protein chemistry of the Rh polypeptides in normal and variant phenotype erythrocytes // *Biotest Bulletin.* – 1997. – V. 5. – P. 415–428.
142. *Avent N.D., Jones J., Liu W.* et al. Molecular basis of D-variants DNU and DII: Localization of residues critical for epD3, 4 and 9 expression // *BBTS Newsletter.* – 1996. – V. 21.
143. *Avent N.D., Jones J.W., Liu W.* et al. Molecular basis of the D^{VI} variant phenotype: evidence that a RHD gene deletion event does not generate all cD^{VI}E haplotypes. (Abstract) // *Transfus. Clin. Biol.* – 1996. – V. 3. – P. 34s.
144. *Avent N.D., Jones J.W., Liu W.* et al. Molecular basis of the D variant phenotypes DNU and D^{II} allows localization of critical amino acids required for expression of Rh D epitopes epD3, 4 and 9 to the sixth external domain of Rh D protein // *Brit. J. Haemat.* – 1997. – V. 97. – P. 366–371.
145. *Avent N.D., Liu W., Warner K.M.* et al. Immunochemical analysis of the human erythrocyte Rh polypeptides // *J. Biol. Chem.* – 1996. – V. 271. – P. 14233–14239.

146. *Avent N.D., Martin P.G., Armstrong-Fisher S.S.* et al. Evidence of genetic diversity underlying RhD, weak D (D^u), and partial D phenotypes as determined by multiplex polymerase chain reaction analysis of the RHD gene // *Blood*. – 1997. – V. 89. – P. 2568–2577.
147. *Avent N.D., Ridgwell K., Mawby W.J.* et al. Protein-sequence studies on Rh-related polypeptides suggest the presence of at least two groups of proteins which associate in the human red-cell membrane // *Biochem. J.* – 1988. – V. 256. – P. 1043–1046.
148. *Avent N.D., Ridgwell K., Tanner M.J.A., Anstee D.J.* cDNA cloning of a 30 kDa erythrocyte membrane protein associated with Rh (Rhesus)-blood group-antigen expression // *Biochem. J.* – 1990. – V. 271. – P. 821–825.
149. *Badakere S.S., Bhatia H.M.* Haemolytic disease of the newborn in a –D–/–D– Indian woman // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 280–282.
150. *Badon S.J., DeLong E.N., Cable R.G., Jagathambal K.* Rh_{null} – a case report // *Transfusion*. – 1998. – V. 38 (Suppl.). – P. 35S.
151. *Ballas S.K., Clark M.R., Mohandas N.* et al. Red cell membrane and cation deficiency in Rh null syndrome // *Blood*. – 1984. – V. 63. – P. 1046–1055.
152. *Ballas S.K., Flinn J.C., Pauline L.A., Murphy D.L.* Erythrocyte Rh antigens increase with red cell age // *Am. J. Hematol.* – 1986. – V. 23. – P. 19–24.
153. *Bar-Shany S., Bastani A., Cuttner J., Rosenfield R.E.* Rh_{null} and pregnancy complicated by maternal anti-‘total Rh’. II. Additional evidence of multiple anomalies associated with the Rh: -29m (rh_m) variety of Rh_{null} red cells // *Transfusion, Philad.* – 1967. – V. 7. – P. 89–390.
154. *Basu M.K., Flamm M., Schachter D.* et al. Effects of modulating erythrocyte membrane cholesterol on Rh (D) antigen expression // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1980. – V. 95. – P. 887–893.
155. *Beattie K.M., Neitzer G.M., Zanardi V., Zuelzer W.W.* G^u, a variant of G // *Transfusion*. – 1971. – V. 11. – P. 152–156.
156. *Beckers E.A.M., Faas B.H.W., Ligthart P.* et al. Characterization of the hybrid RHD gene leading to the partial D category III phenotype // *Transfusion*. – 1996. – V. 36. – P. 567–574.
157. *Beckers E.A.M., Faas B.H.W., Ligthart P.* et al. Lower antigen site density and weak D immunogenicity cannot be explained by structural genomic abnormalities or regulatory defects of the RHD gene // *Transfusion*. – 1997. – V. 37. – P. 616–623.
158. *Beckers E.A.M., Faas B.H.W., Overbeeke M.A.M.* et al. The genetic basis of a new partial D antigen: D DBT // *Brit. J. Haemat.* – 1996. – V. 93. – P. 720–727.
159. *Beckers E.A.M., Faas B.H.W., Overbeeke M.A.M.* Molecular aspects of the weak-D phenotype (abstract) // *Transfusion*. – 1995. – V. 35 (Suppl. 10S). – P. 50S.
160. *Beckers E.A.M., Faas B.H.W., von dem Borne A.E.G.K.* et al. The R₀^{Har} Rh:33 phenotype results from substitution of exon 5 of the RHCE gene by the corresponding exon of the RHD gene // *Brit. J. Haemat.* – 1996. – V. 92. – P. 751–757.
161. *Beckers E.A.M., Porcelijn L., Ligthart P.* et al. The R₀^{Har} antigenic complex is associated with a limited number of D epitopes and alloanti-D production: a study of three unrelated persons and their families // *Transfusion*. – 1996. – V. 36. – P. 104–108.
162. *Bennett P.R., Le Van Kim C., Colin Y.* et al. Prenatal determination of fetal Rh D type by DNA amplification // *N. Engl. J. Med.* – 1993. – V. 329. – P. 607–610.
163. *Benzer S.* The elementary units of heredity from // *The Chemical Basis of Heredity*. – Baltimore: The Johns Hopkins Press, 1957. – P. 70–93.
164. *Berger E.* Aktivierung der Hamolyse und Hamagglutination durch Papain // *Experientia*. – 1952. – V. 8. – P. 228.
165. *Bergstrom H., Nilsson L.A., Nilsson L., Ryttinger L.* Demonstration of Rh antigens in a 38-day-old fetus // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 1967. – V. 99. – N 1. – P. 130–133.
166. *Berkman E.M., Nusbacher J., Koshwa S., Rosenfield R.E.* Quantitative blood typing profiles of human erythrocytes // *Transfusion*. – 1971. – V. 11. – P. 317.

167. *Bizot M., Lomas C., Rubio F., Tippett P.* An antiserum identifying a red cell determinant expressed by Rh:33 and by some «new» depressed Rh phenotypes // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – N 4. – P. 342–345
168. *Blanchard D., Bloy C., Hermand P.* et al. Two-dimensional iodopeptide mapping demonstrates that erythrocyte Rh D, c, and E polypeptides are structurally homologous but nonidentical // *Blood.* – 1988. – V. 72. – P. 1424–1427.
169. *Blancher A., Roubinet F., Reld M., Socha W.W.* Anti-human red cell monoclonal antibodies produced by macaque-mouse heterohybridomas: their reactivity with human and nonhuman primate erythrocytes // *J. Med. Primatol.* – 1999. – V. 28. – N 3. – P. 118–128.
170. *Blancher A., Socha W.W., Roubinet F., Ruffie J.* Monoclonal antibodies directed against human Rh antigens in tests with red cells of non-human primates // *Transfus. Clin. Biol.* – 1996. – V. 3. – N 6. – P. 339–345.
171. *Blancher A., Socha W.W., Ruffie J.* Diversity of human anti-D monoclonal antibodies revealed by reactions with chimpanzee red blood cells // *Vox Sang.* – 1992. – V. 63. – N 2. – P. 112–118.
172. *Bloy C., Blanchard D., Dahr W.* et al. Determination of the N-terminal sequence of human red cell Rh(D) polypeptide and demonstration the Rh(D), (c), and (E) antigens are carried by distinct polypeptide chains // *Blood.* – 1988. – V. 72. – P. 661–666.
173. *Bloy C., Hermand P., Cherif-Zahar B.* et al. Comparative analysis by two-dimensional iodopeptide mapping of the RhD protein and LW glycoprotein // *Blood.* – 1990. – V. 75. – N 11. – P. 2245–2249.
174. *Blunt T., Daniels G.L., Carritt B.* Serotype switching in a partially deleted RHD gene // *Vox Sang.* – 1994. – V. 67. – P. 397–401.
175. *Bocci A.* Contributo alla patogenesi della malattia emolitica congenita. Ruerche sperimentale sub parete conglutinata del siera di feto edi neonato // *Ric. Ist. Sieroaterap. ital.* – 1953. – V. 28. – N 2. – P. 162.
176. *Boctor F.N., Ali N.M., Mohandas K., Uehlinger J.* Absence of D-alloimmunization in AIDS patients receiving D-mismatched RBCs // *Transfusion.* – 2003. – V. 43. – N 2. – P. 173–176.
177. *Bombail-Giard D., Giard M., Vanoverbeke O.* Detection of red cell irregular antibodies with gel filtration techniques using pooled red cells (abstract) // Presented at the Regional Congress, International Society for Blood Transfusion. – Venice, 1995.
178. *Bonnel P.H.* De L'emploi du dextran pour la recherché des anticorps Rh univalents // *Rev. d'Hemat.* – 1951. – V. 6. – N 1. – P. 95.
179. *Boorman K.E., Dodd B.E., Mollison P.L.* Цит. по Mollison P., Mourant A., Race R.R. The Rh blood groups and their clinical effects. – Lond., H.M. Stat. Off. (Medical Research Council Memorandum). – 1948. – N 19.
180. *Booth P.B., Plaut G., James J.D.* et al. Blood chimerism in a pair of twins // *Brit med. J.* – 1957. – V. 1. – P. 1456–1458.
181. *Borochoy H., Abbott R.E., Schachter D., Shinitzky M.* Modulation of erythrocyte membrane cholesterol and lipid fluidity // *Biochemistry.* – 1979. – V. 18. – P. 251–255.
182. *Bourel D., Lecointre M., Genetet N.* et al. Murine monoclonal antibody suitable for use as an Rh reagent, anti-e // *Vox Sang.* – 1987. – V. 52. – P. 85–88.
183. *Bromilow I.M., Adams K.E., Hope J.* et al. Evaluation of the ID-gel test for antibody screening and identification // *Transfus Med.* – 1991. – V. 1. – P. 159–161.
184. *Bron D., Feinberg M.B., Teng N.N.H., Kaplan H.S.* Production of human monoclonal IgG antibodies against Rhesus (D) antigen // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1984. – V. 81. – P. 3214–3217.
185. *Bruce M., Hoppe P., Kochman S.A.* et al. A report: «Reagents for the 1990's.» // *Immunohematology.* – 1991. – V. 7. – P. 57–64.
186. *Buchanan D.I.* Blood genotypes –D/–D– and Cde/–D–. Transfusion therapy and some effects of multiple pregnancy // *Amer. J. clin. Path.* – 1956. – V. 26. – P. 21–28.

187. *Bush M., Sabo B., Stroup M., Masouredis S.P.* Red cell D antigen sites and titration scores in a family with weak and normal Du phenotypes // *Transfusion.* – 1974. – V. 14. – P. 433–439.
188. *Callender S.T., Kay H.E.M., Lawler S.D.* et al. Two populations of Rh groups together with chromosomally abnormal cell lines in the bone marrow // *Brit. Med. J.* – 1971. – V. 1. – P. 131–133.
189. *Callender S.T., Race R.R.* A serological and genetical study of multiple antibodies formed in response to blood transfusion by a patient with lupus erythematosus diffuses // *Ann Eugen.* – 1946. – V. 13. – P. 102–117.
190. *Calligas I.M., Hawthorne L.M., Garcia A.* Incidence of red cells antibodies in sickle cell disease patients // *Transfusion.* – 1998. – V. 38 (Suppl.). – S117.
191. *Calvas P., Blancher A., Depetris D.* et al. Chimpanzee Rh-like blood group genes map to chromosome region 1p36.1-->p34.2 by in situ hybridization // *Cytogenet Cell Genet.* – 1994. – V. 65. – N 4. – P. 247–249.
192. *Cameron J.W., Diamond L.K.* Serum albumin as a diluent for Rh typing Reagents // *J. Clin. Invest.* – 1945. – V. 24. – P. 793.
193. *Campebell D.H., Sturgeon P., Vinograd G.R.* Separation of complete and incomplete Rh-antibodies by centrifugation // *Science.* – 1956. – V. 122. – N 3179. – P. 1091.
194. *Carritt B., Steers F.J., Avent N.D.* Prenatal determination of tefal RhD type // *Lancet.* – 1994. – V. 344. – P. 205–206.
195. *Carter B.B.* The effect of pH on Rh-antibody titration // *Amer. J. Clin. Pathol.* – 1953. – V. 23. – N 7. – P. 705.
196. *Cartron J.P.* Defining the Rh blood group antigens – Biochemistry and molecular genetics // *Blood Rev.* – 1994. – V. 8. – P. 199–212.
197. *Case J.* Quantitative variation in the G antigen of the Rh blood group system // *Vox Sang.* – 1973. – V. 25. – P. 529–539.
198. *Castilho L., Rios M., Rodrigues A.* et al. High frequency of partial DIIIa and DAR alleles found in sickle cell disease patients suggests increased risk of alloimmunization to RhD // *Transfus. Med.* – 2005. – V. 15. – N 1. – P. 49–55.
199. *Castilho L., Rodrigues A., Pellegrino J., Costa F.F.* Molecular study of partial D polytransfused patients: implications for transfusion practice // *Transfusion.* – 2003. – V. 43 (Suppl.). – P.95A, SP 179.
200. *Castilho L., Rocha A.O., Freitas C.B., Amorim L.M.* Anti-D alloimmunization following platelet transfusions in D-negative hematological patients // *Transfusion.* – 2000. – V. 40 (Suppl.). – P.113S, SP 288.
201. *Ceppellini R.* L'antigene Rh E^u. *Rev // Hemat.* – 1950. – V. 5. – P. 285–293.
202. *Ceppellini R., Dunn L., Turri M.* An interaction between alleles at Rh locus in man which weakens the reactivity of the Rh₀ factor (D^u) // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1955. – V. 41. – P. 283–288.
203. *Ceppellini R., Ikin E.W., Mourant A.E.* A new allele of the Rh gene E // *Boll. Ist. Sero. Milanese.* – 1950. – V. 29. – P. 123–124.
204. *Ceppellini R., Nasso S., Tacilazich F.* La Malattia Emolitica del Neonato. – Milano, 1952.
205. *Chang J.G., Wang J.C., Yang T.Y.* et al. Human RhD^{el} is caused by a deletion of 1,013 bp between introns 8 and 9 including exon 9 of RHD gene // *Blood.* – 1998. – V. 92. – P. 262–264.
206. *Chaudhri I.M., Ikin E.W., Mourant A.E., Walby J.A.E.* The blood groups of North-West Pakistan. Man (Paper N 250, no vol. nor page number reprint). – 1952.
207. *Chen J.C., Lin T.M., Chen Y.L.* et al. RHD 1227A is an important genetic marker for RhD(el) individuals // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2004. – V. 122. – N 2. – P. 193–198.
208. *Cherif-Zahar B., Bloy C., Le Van Kim C.* et al. Molecular cloning and protein structure of a human blood group Rh polypeptide // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1990. – V. 87. – P. 6243–6247.

209. *Cherif-Zahar B., Le Van Kim C., Rouillac C. et al.* Organization of the gene (RhCE) encoding the human blood group RhCcEe antigens and characterization of the promoted region // *Genomics*. – 1994. – V. 19. – P. 68–74.
210. *Cherif-Zahar B., Matassi G., Raynal V. et al.* Molecular defects of the RHCE gene in Rh-deficient individuals of the amorph type // *Blood*. – 1998. – V. 92. – P. 639–646.
211. *Cherif-Zahar B., Mattei M.G., Le Van Kim C. et al.* Localization of the human Rh blood group gene structure to chromosome region 1p34.3-1p36.1 by in situ hybridization // *Hum. Genet.* – 1991. – V. 86. – P. 398–400.
212. *Cherif-Zahar B., Raynal V., D'Ambrosio A.M. et al.* Molecular analysis of the structure and expression of the Rh locus in individuals with D–, Dc– and DCw– gene complexes // *Blood*. – 1994. – V. 84. – P. 4354–4360.
213. *Cherif-Zahar B., Raynal V., Gane P. et al.* Candidate gene acting as a suppressor of the RH locus in most cases of Rh-deficiency // *Nat. Genet.* – 1996. – V. 12. – P. 168–173.
214. *Cherif-Zahar B., Raynal V., Le Van Kim C. et al.* Structure and expression of the RH locus in the Rh-deficiency syndrome // *Blood*. – 1993. – V. 82. – P. 656–662.
215. *Chown B.* Rapid simple and economical method for Rh agglutination // *Amer. J. Clin. Path.* (Technical section). – 1944. – V. 8. – P. 114.
216. *Chown B., Kaita H., Lewis M. et al.* 'D-positive' man who produced anti-D // *Vox Sang.* – 1963. – V. 8. – P. 420–429.
217. *Chown B., Lewis M.* Further experience with slanted capillary method for Rh typing of red blood cells // *Canad. M.A. J.* – 1946. – V. 55. – P. 66.
218. *Chown B., Lewis M.* Occurrence of D^u type of reaction when CDe or cDE is partnered with Cde // *Am. J. Hum. Genet.* – 1957. – V. 22. – P. 58–64.
219. *Chown B., Lewis M.* The occurrence of an Rh haemagglutinin of specificity anti-C^W in the absence of known stimulation: suggestions as to cause // *Vox Sang. (O. S.)*. – 1954. – V. 4. – P. 41–45.
220. *Chown B., Lewis M.* The slanted capillary method of Rhesus blood-grouping // *J. Clin. Pathol.* – 1951. – V. 4. – N 4. – P. 464.
221. *Chown B., Lewis M., Bowman J.M.* A pair of newborn human blood chimeric twins // *Transfusion, Philad.* – 1963. – V. 3. – P. 494–495.
222. *Chown B., Lewis M., Kaita H.* A 'new' Rh antigen and antibody // *Transfusion, Philad.* – 1962. – V. 2. – P. 150–154.
223. *Chown B., Lewis M., Kaita H. et al.* On the antigen Go^a and the Rh system // *Vox Sang.* – 1968. – V. 15. – P. 264–271.
224. *Chown B., Lewis M., Kaita H.* The Rh system. An anomaly of inheritance, probably due to mutation // *Vox Sang. (Basel)* – 1971. – V. 21. – N 5. – P. 385–396.
225. *Chown B., Lewis M., Kaita H., Lowen B.* A new cause of haemolytic anaemia? // *Lancet.* – 1971. – V. I. – P. 396.
226. *Chown B., Lewis M., Kaita H., Lowen B.* An unlinked modifier of Rh blood groups: effects when heterozygous and when homozygous // *Am J. Hum Genet.* – 1972. – V. 24. – P. 623–637.
227. *Chown B., Lewis M., Kaita H., Philipps S.* The Rh antigen D^w (Wiel) // *Transfusion, Philad.* – 1964. – V. 4. – P. 169–72.
228. *Cleghorn T.E.* The demonstration of the Rh chromosome C^WDE // *Vox Sang.* – 1960. – V. 5. – P. 171–172.
229. *Cleghorn T.E.* The Occurrence of Certain Rare Blood Group factors in Britain: M.D. Thesis, University of Sheffield. – 1961.
230. *Cobb M.L.* Crawford: investigation of a new low frequency red cell antigen (Abstract) // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 631.
231. *Coghlan G., McCreary J., Underwood V., Zelinski T.* A «new» low-incidence red cell antigen, LOCR, associated with altered expression of Rh antigens // *Transfusion.* – 1994. – V. 34. – P. 492–495.

232. *Coghlan G., Zelinski T.* DNA microsatellite and linkage analysis supports the inclusion of LOCR in the Rh blood group system // *Transfusion.* – 2003. – V. 43. – N 4. – P. 440–444.
233. *Colin Y., Cherif-Zahar B., Le Van Kim C.* et al. Genetic basis of the RhD-positive and RhD-negative blood group polymorphism as determined by Southern analysis // *Blood.* – 1991. – V. 78. – P. 2747–2752.
234. *Collins J.O., Sanger R., Allen F.H., Race R.R.* Nine blood group anti-bodies in single serum following multiple transfusions // *Brit. Med. J.* – 1950. – V. 1. – P. 1297–1299.
235. *Confida S., Hurel C., Muller A.* et al. Detection des alloanticorps antierythrocytaires sur les equipments Groupamatic par une technique Trypsine-Polybrene-Citrate // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1978. – V. 21. – P. 457–472.
236. *Contreras M., Stebbing B., Blessing M., Gavin J.* The Rh antigen Evans // *Vox Sang.* – 1978. – V. 34. – P. 208–211.
237. *Contreras V., Armitage S., Daniels G.L., Tippett P.* Homozygous *D* // *Vox Sang.* – 1979. – V. 36. – N 2. – P. 81–84.
238. *Coombs R., Mourant A., Race R.* Detection of weak and «incomplete» Rh agglutinins: a new test // *Lancet.* – 1945. – V. 2. – P. 15.
239. *Cotton R., Ray T.C.* Automated irregular antibody screening on a modified 15-channel blood grouping machine // *Vox Sang.* – 1976. – V. 31. – P. 440–445.
240. *Cummins D., Downham B.* Failure of DiaMed microtyping system to detect major ABO incompatibility (letter) // *Lancet.* – 1994. – V. 343. – P. 1649–1650.
241. *Dahr W., Kordowicz M., Moulds J., Gielen W., Lebeck L., Krüger J.* Characterization of the Ss sialoglycoproteins and its antigens in Rh_{null} erythrocytes // *Blut.* – 1987. – V. 54. – P. 13–24.
242. *Dahr W., Schmitz M., Ernst M., Gielen W., Sonneborn H.* Rh antigens and cysteine modification // *Biotest Bull.* – 1997. – V. 5. – N 4. – P. 451–457.
243. *Daniels G.L.* An investigation of the immune response of homozygotes for the Rh haplotype –D– and related haplotypes // *Blood Transfus. Immunohaemat.* – 1982. – V. 25. – P. 185–197.
244. *Daniels G.L.* Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
245. *Daniels G.L.* Low frequency antigens associated with Rh: markers for genetic variants // *Biotest Bulletin.* – 1997. – V. 5. – N 4. – P. 399–407.
246. *Daniels G.L., Anstee D.J., Cartron J.P.* et al. Blood group terminology 1995 – ISBT working party on terminology for red cell surface antigens // *Vox Sang.* – 1995. – V. 69. – P. 265–279.
247. *Daniels G.L., Faas B.H.W., Green C.A.* et al. The VS and V blood group polymorphisms in Africans: a serologic and molecular analysis // *Transfusion.* – 1998. – V. 38. – P. 951–958.
248. *Daniels G.L., Moulds J.J., Anstee D.J.* et al. ISBT Working Party on Terminology for Red Cell Surface Antigens – Sao Paulo report // *Vox Sang.* – 1993. – V. 65. – P. 77–80.
249. *Daniels G.L., van der Schoot C.E., Olsson M.L.* Report of the First International Workshop on molecular blood group genotyping // *Vox Sang.* – 2005. – V. 88. – N 2. – P. 136–42.
250. *Daszynski I.* Uproszczona metoda oznaczania cechy Rh // *Polaki tygodn. Lekar.* – 1963. – V. 18. – N 43. – P. 1603.
251. *Dausset J.* Note sur L'agglutination des hematies trypsinisees // *Rev. d'Hematol.* – 1951. – V. 6. – P. 382.
252. *Dausset J.* The agglutination Mechanism of trypsin modified red cells // *Blood.* – 1952. – V. 7. – N 8. – P. 816.
253. *Dausset J., Vidal G.* Detection des anticorps par la technique des hematies trypsinisees et utilisees en milieu plasmatique // *C. R. Soc. Biol.* – 1950. – V. 144. – P. 679–681.
254. *David R., Jenkins T.* Genetic markers in glaucoma // *Brit. J. Ophthal.* – 1980. – V. 64. – N 4. – P. 227–231.
255. *Davidsohn I., Stern K., Strauser E.R., Spurrier W.* Be, a new «private» blood factor // *Blood.* – 1953. – V. 8. – P. 747–754.

256. *Delarue F., Liberge G., Salmon C., Lejeune J.* Une chimere avec une population triploide decelable par trios systemes de groupes sanguins // *Rev. Franc. Transfus.* – 1969. – V. 13. – P. 129–134.
257. *Delehanty C.L., Wilkinson S.L., Issitt P.D.* et al. Riv: a new low incidence Rh antigen (Abstract) // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 410.
258. *Delmans-Marsalet Y., Goudemand M., Tippett P.* Un nouvel de genotype rhesus cD- /cD- // *Rev. Franc. Transfus.* – 1969. – V. 12. – P. 233–238.
259. *DeNatale A., Cahan A., Jack J.A., Race R.R., Sanger R.V.* A «new» Rh antigen, common in Negroes, rare in white people // *J. Am. Med. Assoc.* – 1955. – V. 159. – P. 247–250.
260. *Descamps B., Nguen A., Feuillet-Fieux M.* A new method for HLA typing based on intracellular ATP determination // *Transplant. Proc.* – 1981. – V. III. – N 1. – P. 988–991.
261. *DiaMed.* New applications with the ID-Gel System // *Satellite Symposium during the ISBT meeting.* – Venice, 1995.
262. *Diamond L.K., Abelson N.M.* The importance of Rh inhibitor substance in anti-Rh serum // *J. Clin. Invest.* – 1945. – V. 24. – P. 122.
263. *Diamond L.K., Denton R.L.* Rh agglutination in various media with particular reference to the value of albumin // *J. Lab. Clin. Med.* – 1945. – V. 30. – P. 821.
264. *Drachmann O.* Rh typing with albumin-serum/anti-D. Danish // *Med. Bull.* – 1967. – V. 14. – N 3. – P. 55.
265. *Dunsford I.* A new Rh anti-body – anti-CE. Proceedings 8th // *Europ. Soc. Haemat.* – Vienna, 1961. – P. 491.
266. *Dunsford I.* A variant of the rhesus antigen D // *Ann. Eugen.* – Lond., 1948. – V. 14. – P. 142–143.
267. *Dunsford I., Aspinall P.* The Rh chromosome C^WdE(Ry^w) occurring in three generations // *Nature* – Lond., 1951. – V. 168. – P. 954–955.
268. *Dybkaer E.* The use of papain and bromelin in onestage methods in blood group serology // *Sangre.* – 1964. – V. 9. – N 1. – P. 89.
269. *Edwards R.G., Ferguson L.C., Coombs R.R.A.* Blood group antigen on human spermatozoa // *J. Report Fertil.* – 1964. – V. 7. – P. 153–161.
270. *Eggington J., Bromilow I., Duguid J.* The use pooled red cells and column techniques for routine red cell antibody detection // *Transfus. Med.* – 1996. – V. 6. – P. 345–350.
271. *Ekins R.* Ultrasensitive. How advanced has micro-based assay technology become? // *Med. Lab. World.* – 1999. – June. – P. 19–20.
272. *Ekins R., Chu F.* Multianalyte microspot immunoassay – micro analytical «compact disk» of the future // *Clin Chem.* – 1991. – V. 37. – P. 1955–1967.
273. *Eldon K.* Experience with AB0 and Rh bloodgrouping cards (Eldon cards) // *Brit. Med. J.* – 1956. – 5003. – P. 1218.
274. *Esche P.* Untersuchungen über die Bestimmung des Rh-Faktors und incompletter Rh-Antikörper mit der Papain-Methode // *Arch. Hyg. Bakteriol.* – 1959. – V. 143. – N 3.
275. *Eyers S.A.C., Ridgwell K., Mawby W., Tanner M.J.A.* Topology and organization of human Rh (Rhesus) blood group-related polypeptides // *J. Biol. Chem.* – 1994. – V. 269. – P. 6417–6423.
276. *Faas B.H.W., Beckers E.A.M., Maaskant-van Wijk P.* et al. Molecular characterization of qualitative Rh variants // *Biotest Bulletin.* – 1997. – V. 5. – N 4. – P. 439–449.
277. *Faas B.H.W., Beckers E.A.M., Simsek S.* et al. Involvement of Ser103 of the Rhesus polypeptides in the G epitope formation // *Transfusion.* – 1996. – V. 36. – P. 506–511.
278. *Faas B.H.W., Beckers E.A.M., Wildoer P.* et al. Molecular background of VS and weak C expression in Blacks // *Transfusion.* – 1997. – V. 37. – P. 38–44.
279. *Faas B.H.W., Ligthart P.C., Lomas-Francis C.* et al. Involvement of Gly96 in the formation of the Rh26 epitope // *Transfusion.* – 1997. – V. 37. – P. 1123–1130.
280. *Faas B.H.W., Simsek S., Bleeker P.M.M.* et al. Rh E/e genotyping by allele-specific primer amplification // *Blood.* – 1995. – V. 85. – P. 829–832.

281. *Falkenburg J.H., Fibbe W.E., Van der Vaart-Duinkerken N.* et al. Human erithroid progenitor cells express Rhesus antigens // *Blood.* – 1985. – V. 66. – P. 660–663.
282. *Finney R.D., Blue A.M., Willoughby M.L.N.* Haemolytic disease of the newborn caused by the rare rhesus antibody anti-C^x // *Vox sang.* – 1973. – V. 25. – P. 39–42.
283. *Fisher R.* Note on the calculations of the frequencies of rhesus allelomorphs // *Ann. Eugen.* – Lond., 1947. – V. 13. – P. 223–224.
284. *Fisher R., Race R.R.* Rh gene frequencies in Britain // *Nature.* – Lond., 1946. – V. 157. – P. 8–49.
285. *Fisk R.T., Foord A.G.* Observations on the Rh agglutinin of human blood // *Amer. J. Clin. Path.* – 1942. – V. 12. – P. 545.
286. *Fisk R.T., Mc Gee C.* The use of gelatin in Rh testing and antibody determinations. (A rapid test tube method) // *Amer. J. Clin. Path.* – 1947. – V. 17. – P. 737.
287. *Fitzsimmons J., Morel P.* The effects of red blood cell suspending media on hemagglutination and the antiglobulin test // *Transfusion.* – 1979. – V. 19. – P. 81–85.
288. *Flegel W., Khull S., Wagner F.* Primary anti-D immunization by weak D type 2 RBCs // *Transfusion.* – 2000. – V. 40. – N 4. – P. 428–434.
289. *Flegel W., Wagner F.* Molecular biology of partial D and weak D: implications for blood bank practice // *Clin. Lab.* – 2002. – V. 48. – P. 53–59.
290. *Foung S.K.H., Blunt J., Perkins S., Winn L., Grumet F.C.* A human monoclonal antibody to rh^G // *Vox Sang.* – 1986. – V. 50. – P. 160–163.
291. *Foung S.K.H., Blunt J., Wu P.S.* et al. Human monoclonal antibodies to Rh₀ (D) // *Vox Sang.* – 1987. – V. 53. – P. 44–47.
292. *Fraser R.H., Inglis G., Allan J.C.* et al. Murine monoclonal antibody with anti-e-like specificity: Suitability for screening for e-negative cells // *Transfusion.* – 1990. – V. 30. – P. 226–229.
293. *Friedhoff F., Kuhns W.J.* Detection and characterization of blood group antigens on untransformed human amnion cells // *Transfusion, Philad.* – 1968. – V. 8. – P. 244–249.
294. *Fukumori Y., Hori Y., Ohnoki S.* et al. Further analysis of Del (D-elute) using polymerase chain reaction (PCR) with RHD gene-specific primers // *Transfus. Med.* – 1997. – V. 7. – N 3. – P. 227–231.
295. *Gahmberg C.G.* Molecular characterization of the human red cell Rh₀ (D) antigen // *EMBO J.* – 1983. – V. 2. – P. 223–227.
296. *Gahmberg C.G., Karhi K.K.* Association of Rh₀ (D) polypeptides with the membrane skeleton in Rh₀ (D)-positive human red cells // *J. Immunol.* – 1984. – V. 133. – P. 334–337.
297. *Garetta M., Gèner J., de Jerphanoin I., Jacque D.* Red cell antibody screening with the Groupamatic System 1 Bromelin-methyl-cellulose and saline techniques «evaluation of five years» routine use // *Vox Sang.* – 1979. – V. 37. – P. 55.
298. *Gassner C., Schimarda A., Kilga-Nogler S.* et al. RHD/CE typing by polymerase chain reaction using sequence-specific primers // *Transfusion.* – 1997. – V. 37. – P. 1020–1026.
299. *Giblett E.* Blood group antibodies causing hemolytic disease of the newborn // *Clin. Obstet. Gynec.* – 1964. – V. 7. – P. 1044.
300. *Giblett E., Chase J.* Js^a, a new red-cell antigen found in Negroes; evidence for an eleventh blood group system // *Brit. J. Haemat.* – 1959. – V. 5. – P. 319.
301. *Giblett E.R., Chase J., Motulsky A.G.* Studies on anti-V, a recently discovered Rh antibody // *J. Lab. clin. Med.* – 1957. – V. 49. – P. 433–439.
302. *Giblett E.R., Gartler S.M., Waxman S.H.* Blood group studies on the family of an XX/XY hermaphrodite with generalized tissue mosaicism // *Amer. J. hum. Genet.* – 1963. – V. 15. – P. 62–68.
303. *Gilbey B.E.* A method of rapid Rh typing employing the capillary tube technique and papainised incomplete anti-D sera // *J. Clin. Pathol.* – 1961. – V. 14. – N 4. – P. 444.

304. *Gilbey B.E.* An Rh allele on the E-e locus reacting with both anti-E and anti-e sera // *Brit. J. Exp. Path.* – 1950. – V. 31. – P. 695–702.
305. *Giles C.M., Bevan B.* Possible suppression of Rh-antigens in only one generation of a family // *Vox Sang.* – 1964. – V. 9. – P. 204–208.
306. *Giles C.M., Crossland J.D., Haggas W.K., Longstern G.* An Rh gene complex which results in a «new» antigen detectable by a specific antibody, anti-Rh33 // *Vox Sang.* – 1971. – V. 21. – P. 289–301.
307. *Giles C.M., Skov F.* The CDe rhesus gene complex; some considerations revealed by a study of a Danish family with an antigen of the rhesus gene complex (C)D(e) defined by a «new» antibody // *Vox Sang.* – 1971. – V. 20. – P. 328–334.
308. *Gloria-Bottini F., Antonacci E., Bottini N.* et al. RH blood groups and diabetic disorders: is there an effect on glycosylated hemoglobin level? // *Hum. Biol.* – 2000. – V. 72. – N 2. – P. 287–294.
309. *Gold E.R., Gillespie E.M., Tovey G.H.* A serum containing 8 antibodies // *Vox Sang.* – 1961. – V. 6. – P. 157–163.
310. *Gorska B., Michael-Araszkiewicz P., Seyfried H., Zupanska B.* Automated screening of red cells for the detection of autoantibodies // *Vox Sang.* – 1978. – V. 35. – P. 248–250.
311. *Green C., Coghlan G., Bizot M.* et al. JAHK: a low frequency antigen associated with the rG complex of the Rh blood group system // *Transfus. Med.* – 2002. – V. 12. – N 1. – P. 55–61.
312. *Green C.A., Daniels G.L.* The development of Rh antigens on erythroid precursor cells // *Transfusion.* – 1998. – V. 38 (Suppl). – P. 62S, S225.
313. *Green C.A., Lomas-Francis C., Wallace M.* et al. // *Transfus. Med.* – 1995. – V. 5 (Suppl 1). – P. 19 (abstract).
314. *Green C.A., Lomas-Francis C., Wallace M.* et al. Family evidence confirms that the low frequency BARC is an Rh antigen (abstract) // *Transfus. Med.* – 1996. – V. 6 (Suppl 2). – P. 26.
315. *Green F.A.* Erythrocyte membrane lipids and Rh antigen activity // *J. Biol. Chem.* – 1972. – V. 247. – P. 881–887.
316. *Green F.A.* Erythrocyte membrane sulfhydryl groups and Rh antigen activity // *Immunochemistry* – 1967. – V. 4. – P. 247–257.
317. *Green F.A.* Phospholipid requirement for Rh antigenic activity // *J. Biol. Chem.* – 1968. – V. 243. – P. 5519–5524.
318. *Green F.A.* Rh antigenicity: an essential component soluble in butanol // *Nature.* – 1968. – V. 219. – P. 86–87.
319. *Green F.A.* The mode of attenuation of erythrocyte membrane Rh₀(D) antigen activity by 5,5'-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) and protection against loss of activity by bound anti-Rh₀(D) antibody // *Mol. Immunol.* – 1983. – V. 20. – P. 769–775.
320. *Green F.A., Hui H.L., Green L.A.D.* et al. The phospholipid requirement for Rh₀(D) antigen activity: mode of inactivation by phospholipases and of protection by anti-Rh₀(D) antibody // *Mol. Immunol.* – 1984. – V. 21. – P. 433–438.
321. *Greenwalt T.J., Sanger R.* The Rh antigen E^w // *Brit. J. Haemat.* – 1955. – V. 1. – P. 52–54.
322. *Grobelaar B.G., Moores P.P.* The third example of anti-hr^s // *Transfusion, Philad.* – 1963. – V. 3. – P. 103–104.
323. *Grobel R.K., Cardy J.D.* Hemolytic disease of the newborn due to anti-E^w. A fourth example of the Rh antigen, E^w // *Transfusion, Philad.* – 1971. – V. 11. – P. 77–78.
324. *Grubb R.* Dextran as a medium for the demonstration of incomplete anti-Rh agglutinins. (Preliminary report) // *J. Clin. Path.* – 1949. – V. 2. – P. 223.
325. *Guidelines for compatibility testing in hospital blood banks.* A joint publication of the British Society for Haematology and the British Blood Transfusion Society // *Clin. Lab. Haematol.* – 1987. – V. 9. – P. 333–341.

326. *Gundolf F., Hansen H.E.* Lymphocyte and HL-A chimerism in a pair of blood group chimeric twins // *Acta path. microbiol. Scand.* – 1972. – V. 80. – P. 152–154.
327. *Gunson H.H., Donohue W.L.* Multiple examples of the blood genotype C^{WD-}/C^{WD-} in a Canadian family // *Vox Sang.* – 1957. – V. 2. – P. 320–331.
328. *Gunson H.H., Donohue W.L.* The blood genotype C^{WD-}/C^{WD-} // *Proc. 6-th Congr. Int. Soc. Blood. Transf.*, 1958. – P. 123–126.
329. *Gunson H.H., Smith D.S.* The depressant effect of the Cde(R') chromosome on the D^u antigen // *Vox Sang.* – 1967. – V. 13. – P. 423–430.
330. *Haahy E., Leikola J., Aho K.* A cardiolipin reagent for syphilis screening on Groupamatic // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1978. – V. 21. – N 2. – P. 523–532.
331. *Haber G.V., Bastani A., Arpin P.D., Rosenfield R.E.* Rh^{null} and pregnancy complicated by maternal anti-“total Rh”. I. Anti-Rh29 (rh) // *Transfusion.* – 1967. – V. 7. – P. 389 (Abstract).
332. *Habibi B., Gebral A., Salmon C.* Papain-Bromelin-Polybrene four-channel autoanalyzer system for blood group antibody screening // *Vox Sang.* – 1973. – V. 25. – P. 289–297.
333. *Habibi B., Girard M., Salmon C.* Coagglutination en flux continu // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1975. – V. 18. – P. 59–78.
334. *Habibi B., Perrier P., Salmon C.* Antigen Nou // *Blood Transfus. Immunohaemat.* – 1981. – V. 24. – P. 117–120.
335. *Hackel E.* Rh antibodies in the serum of two $-D-/-D-$ people // *Vox Sang.* – 1957. – V. 2. – P. 331–341.
336. *Hartel-Schenk S., Agre P.* Mammalian red cell membrane Rh polypeptides are selectively palmitoylated subunits of a macromolecular complex // *J. Biol. Chem.* – 1992. – V. 267. – P. 5569–5574.
337. *Harvey P.W.* A simple method of Rh-typing // *Brit. Med. J.* – 1955. – N 4907. – P. 203.
338. *Hasekura H., Ishimori T., Furusawa S.* et al. Hematological observations on the rh ($--/-/--$) propositus, the homozygote of amorphic Rh blood group genes // *Proc. Jap. Acad.* – 1971. – V. 47. – P. 579–583.
339. *Hasekura H., Ota M., Ito S.* et al. Flow cytometric studies of the D antigen of various Rh phenotypes with particular reference to D^u and D^{cl} // *Transfusion.* – 1990. – V. 30. – P. 236–238.
340. *Heali M., Haverty D., Mullis N., Hare V.* Anti-Rh27 discovered in pregnant woman at term // *Transfusion.* – 1998. – V. 38 (Suppl.). – S115.
341. *Heide H.M., v. d. Magnee W., van Loghem J.J.* Blood group frequencies in the Netherlands // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1951. – V. 3. – P. 344–347.
342. *Heiken A., Giles C.M.* Evidence of mutation within the rhesus blood group system // *Nature.* – Lond., 1967. – V. 213. – P. 699–700.
343. *Heiken A., Giles C.M.* On the Rh gene complexes $D--$, $D(C)(e)$ and $d(c)(e)$ // *Hereditas.* – 1965. – V. 53. – P. 171–186.
344. *Hekker A.C., Klomp-Magnee W., van Loghem I.I.* A papain slide test for mass Rh typing // *Vox Sang.* – 1957. – V. 2. – N 2. – P. 128.
345. *Hemker M.B., Cheroutre G., van Zwieten R.* et al. The Rh complex exports ammonium from human RBCs // *Brit. J. Haemat.* – 2003. – V. 122. – P. 333–340.
346. *Henningsen K.* A family study involving a new rare Rh-chromosome ($d--$ or $---$) // *Proc. 7-th Congr. Int. Soc. Blood Transf.* – 1959. – P. 567–568.
347. *Henningsen K.* A new ‘deleted’ Rh-chromosome // *Nature.* – Lond., 1958. – V. 181. – P. 502.
348. *Hermand P., Mouro I., Huet M.* et al. Immunochemical characterization of Rhesus proteins with antibodies raised against synthetic peptides // *Blood.* – 1993. – V. 82. – P. 669–676.
349. *Hill J.M., Haberman S.* Two examples of sera containing the anti-d agglutinin predicted by Fisher a Race // *Nature.* – 1948. – V. 161. – P. 688–689.
350. *Hirszfeld L., Dubiski S.* Untersuchungen über die Struktur der inkompletten Antikörper // *Schweis. Ztschr. Allgem. Pathol. und Bakteriol.* – 1954. – V. 17. – N 1. – S. 73.

351. *Hoffman J.J., Overbeeke M.A.M., Kaita H., Loomans A.A.H.* A new, low-incidence red cell antigen (HOFM), associated with depressed C-antigen // *Vox Sang.* – 1990. – V. 59. – P. 240–243.
352. *Holburn A.M.* Quality assurance and standardization in blood group serology. In: Cavill I., ed. *Quality Control. Methods in hematology, V. 4.* Edinburgh: Churchill Livingstone, 1982. – P. 34–50.
353. *Hrubisko M., Fabryova L., Lipsic T., Sanger R.* Another case of Rh_{null} disease // *Abstracts AABB and ISBT Meeting.* – Washington, 1972. – P. 15.
354. *Hrubisko M., Hrabinska I.* Diagnostické serum pre Rychle visetremie skupinovej príslušnosti Rh (D), TZV Rh Faktora, sklickovou metódou // *Bratisl. Lekar. Listy.* – 1958. – V. 38. – N 10. – P. 596.
355. *Huang C.H.* Human D^{VI} category erythrocytes: correlation of the phenotype with a novel hybrid RhD-CE-D gene but not an internally deleted RhD gene // *Blood.* – 1997. – V. 89. – P. 1834–1835.
356. *Huang C.H., Chen Y., Reid M.* Human D^{IIIa} erythrocytes: RhD protein is associated with multiple dispersed amino acid variations // *Amer. J. Hemat.* – 1997. – V.55. – P. 139–145.
357. *Huang C.H., Chen Y., Reid M.E., Seidl C.* Rh_{null} disease: the amorph type results from a novel double mutation in RhCe gene on D-negative background // *Blood.* – 1998. – V. 92. – P. 664–671.
358. *Huang C.H., Cheng G.J., Liu Z.* et al. Molecular basis for Rh-null syndrome: identification of three new missense mutations in the Rh50 glycoprotein gene // *Amer. J. Hemat.* – 1999. – V. 62. – P. 25–32.
359. *Huang C.H., Liu P.Z.* New insights into the Rh superfamily of genes and proteins in erythroid cells and nonerythroid tissues // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2001. – V. 27. – P. 90–101.
360. *Hubinont P.O.* Action of trypsin on Rh positive human red cells // *Nature.* – 1951. – V. 167. – P. 278.
361. *Huestis D.W., Cantino M.L., Busch S.A.* A «new» Rh antibody (anti-Rh26) which detects a factor usually accompanying hr' // *Transfusion.* – 1964. – V.4. – P. 414–418.
362. *Huestis D.W., Stern K.* Immunization to Rh₀(D) observed in pregnancy of a woman with type rh^G(G) // *Transfusion, Philad.* – 1962. – V. 2. – P. 419–422.
363. *Hughes-Jones N.C., Bloy C., Gorick B.* et al. Evidence that the c, D, and E epitopes of the human Rh blood group system are on separate polypeptide molecules // *Mol. Immunol.* – 1988. – V. 25. – P. 931–936.
364. *Hughes-Jones N.C., Gardner B., Lincoln P.J.* Observations of the number of available c, D, and E antigen sites on red cells // *Vox Sang.* – 1971. – V. 21. – P. 210–216.
365. *Hughes-Jones N.C., Gardner B., Telford R.* The effect of ficin on the reaction between anti-D and red cells // *Vox Sang.* – 1964. – V. 9. – N 2. – P. 175.
366. *Hughes-Jones N.C., Green E.J., Hunt V.A.N.* Loss of Rh antigen activity following the action of phospholipase A₂ on red cell stroma // *Vox Sang.* – 1975. – V. 29. – P. 184–191.
367. *Hummel K.* Die inkompletten Antikörper in der Immunobiologie // *Zentr.-Blat. Bakteriöl., Parasit., Infekt., Hygien.* – 1955. – V. 155. – N 1/8. – P. 247.
368. *Hyland C.A., Wolter L.C., Saul A.* Three unrelated Rh D gene polymorphisms identified among blood donors with rhesus CCee (r'r) phenotypes // *Blood* – 1994. – V. 84. – P. 321–324.
369. *Ikin E.W., Mourant A.E., Pugh V.W.* An anti-Rh serum reacting differently with 0 and A red cells // *Vox Sang.* – 1953. – V. 3. – P. 74–78.
370. *International reference polyspecific anti-human globulin reagents.* ISBT/ICSH Working Party. International Society of Blood Transfusion. International Committee for Standardization in Haematology // *Vox Sang.* – 1987. – V. 53. – P. 214–217.
371. *Ishimori T., Hasekura H.* Japanese with no detectable Rh blood group antigens due to silent Rh alleles or deleted chromosomes // *Transfusion, Philad.*, 1967. – V. 7. – P. 84–87.

372. *Issitt P.D.* Review: the Rh blood group system: an historical calendar // *Immunohematology*. – 2005. – V. 21. – P.141–145.
373. *Issitt P.D.* Serology and Genetics of the Rhesus Blood Group System. – Cincinnati, Ohio: Montgomery Scientific Publications, 1979.
374. *Issitt P.D., Anstee D.J.* Applied Blood Group Serology. – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
375. *Issitt P.D., Pavone B.G., Shapiro M.* Anti-Rh39 – a «new» specificity Rh system antibody // *Transfusion*. – 1979. – V. 19. – P. 389–397.
376. *Jakobowicz R., Goldberg B., Simmons R.T.* The rare Rh gene $C^{W}dE(r^{yw})$ found in two generations of a Caucasian family // *Med J. Aust.* – 1967. – V. 2. – P. 738.
377. *Jakobowicz R., Simmons R.T.* Iso-immunization in a mother which demonstrates the «new» Rh blood antigen G (rh^G) and anti-G (rh^G) // *Med. J. Aust.* – 1959. – V. 2. – P. 357–358.
378. *Jakobowicz R., Whittingham S., Barrie J.U., Simmons R.T.* A further investigation on polyvalent anti-C(rh') and anti-G(rh^G) antibodies produced by iso-immunization in pregnancy // *Med. J. Aust.* – 1962. – V. I. – P. 895–896.
379. *Jenkins W.J., Marsh W.L.* Somatic mutation affecting the Rhesus and Duffy blood group systems // *Transfusion, Philad.* – 1965. – V. 5. – P. 6–10.
380. *Jeremiah Z.A., Odumodu C.* Rh antigens and phenotype frequencies of the Ibibio, Efik, and Ibo ethnic nationalities in Calabar, Nigeria // *Immunohematology*. – 2005. – V. 21. – N. – P. 10–14.
381. *Johnson L., McCracken S.A., Morris J.M.* et al. Variation in the reliability of RHD antenatal genotyping using the polymerase chain reaction and targeting multiple exons of the RHD gene // *Vox Sang.* – 2003. – V. 85. – N 3. – P. 222–223.
382. *Jones A.R.* Dextran as a diluent for univalent antibodies // *Nature*. – 1950. – V. 165. – P. 118.
383. *Jones A.R., Steinberg A.G., Allen F.H.* et al. Observations on the new Rh agglutinin anti-f // *Blood*. – 1945. – V. 9. – P. 117–122.
384. *Jones J.* Identification of two new D variants, D^{HMi} and D^{HMii} using monoclonal anti-D // *Vox Sang.* – 1995. – V. 69. – P. 236–241.
385. *Jones J., Finning K., Mattock R.* et al. The serological profile and molecular basis of a new partial D phenotype, DHR // *Vox Sang.* – 1997. – V. 73. – P. 252–256.
386. *Jones J., Scott M.L., Voak D.* Monoclonal anti-D specificity and Rh D structure: criteria for selection of monoclonal anti-D reagents for routine typing of patients and donors // *Transfus. Med.* – 1995. – V. 5. – P. 171–184.
387. *Jones J., Voak D., Scott M., Sonnenborn H.* Policies for the selection of monoclonal RhD typing reagents // *Biotest Bull.* – 1997. – V. 5. – N 4. – P. 485–494
388. *Kaarsalo E., Kortekangas A.E., Tippett P.A., Hamper J.* A contribution to the blood group frequencies in Finns // *Acta Path. Microbiol. Scand.* – 1962. – V. 54. – P. 287–290.
389. *Kaita H., Lewis M., Chown B.* The Rh antigen E^w // *Transfusion, Philad.* – 1964. – V. 4. – P. 118–119.
390. *Kajii E., Umenishi F., Iwamoto S., Ikemoto S.* Isolation of a new cDNA clone encoding an Rh polypeptide associated with Rh blood group system // *Hum. Genet.* – 1993. – V. 91. – P. 157–162.
391. *Kakaiya R., Cseri J., Jochum B.* et al. Maternal alloanti-hr^S – an absence of HDN // *Immunohematology*. – 2004. – V. 20. – N3. – P. 187–189.
392. *Kelley A., Prihoda L.A.* The incident of anti-G implications in management of obstetrical patients // *Transfusion*. – 1998. – V. 38 (Suppl.). – P. 62S, S226.
393. *Kochwa S., Rosenfield R.E.* Immunochemical studies of the Rh system. I. Isolation and characterization of antibodies // *J. Immunol.* – 1964. – V. 92. – P. 682–692.
394. *Konugres A.A., Polesky H.F., Walker R.H.* Rh immune globulin and the Rh-positive, D^u variant, mother // *Transfusion*. – 1982. – V. 22. – P. 76–77.

395. *Körmöczy G.F., Legler T.J., Daniels G.L.L.* et al. Molecular and serologic characterization of DWI, a novel «high-grade» partial D // *Transfusion*. – 2004. – V. 44. – N 4. – P. 575–580.
396. *Kornstad L.* A rare blood group antigen, OI^a (Oldeide), associated with weak Rh antigens. // *Vox Sang.* – 1986. – V. 50. – P. 23–239.
397. *Kornstad L.* The frequency of the Rh antigen C^W in 2,750 Oslo blood donors // *Vox Sang.* – 1959. – V. 4. – P. 225–230.
398. *Kornstad L., Ryttinger L., Högman C.* Two sera containing a naturally occurring anti-C^W, one also containing a naturally occurring anti-Wr^a // *Vox Sang.* – 1960. – V. 5. – P. 330–334.
399. *Kretschmer V., Heuckeroth A., Schulzki T., Dietrich G.* Superiority of gel centrifugation test in antibody screening and identification // *Infusionsther Transfusionmed.* – 1992. – V. 19. – P. 226–230.
400. *Krüpe M.* Blutgruppenserologische Untersuchungen in besonderer Berücksichtigung der Fermenttechnik mit Papain nach Low // *Med. Lab.* – 1963. – V. 16. – N 10. – P. 176.
401. *Kuhns W.J., Bailey A.* Use of red cells modified by papain for detection of Rh antibodies // *Amer. J. Clin. Path.* – 1950. – V. 20. – P. 1067.
402. *Kumpel B.M., Poole G.D., Bradley B.A.* Human monoclonal anti-D antibodies. I. Their production, serology, quantitation, and potential use as blood grouping reagents // *Brit. J. Haemat.* – 1989. – V. 71. – P. 125–139.
403. *Kusnierz-Alejska G., Bugajna I., Seyfried H.* Auto-anti-D blocking D determinants on red cells in pregnancy // *Mater. Med. Pol.* – 1990. – V. 22. – N 1. – P. 17–20.
404. *Kusnierz-Alejska G., Seyfriedowa H., Nowak A., Bodzak J.* RHnull syndrome – diagnostic and therapeutic problems // *Acta Haemat. Pol.* – 1996. – V. 27. – N 1. – P. 89–95.
405. *Kuypers F., van Linde-Sibenius-Trip M., Roelofson B.* et al. Rh_{null} human erythrocytes have an abnormal membrane phospholipids organization // *Biochem. J.* – 1984. – V. 221. – P. 931–934.
406. *Lacey P.A., Caskey C.R., Werner D.J., Moulds J.J.* Fatal hemolytic disease of a newborn due to anti-D in an Rh-positive D^u variant mother // *Transfusion*. – 1983. – V. 23. – P. 91–93.
407. *Lalezari P.* A new method for detection of red cell antibodies // *Transfusion*. – 1968. – V. 8. – P. 372–380.
408. *Landsteiner K., Wiener A.S.* An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood // *Proc. Soc. exp Biol. N.Y.* – 1940. – V. 43. – P. 223.
409. *Landsteiner K., Wiener A.S.* Studies on an agglutigen (Rh) in human blood reacting with anti-rhesus sera and human isoantibodies // *J. Exp. Med.* – 1941. – V. 74. – P. 309–320.
410. *Lauer A.* Die Vererbungsweise im Rh-system // *Blut.* – 1964. – V. 10. – P. 99–112.
411. *Lauf P.K., Joiner C.H.* Increased potassium transport and ouabain binding in human Rh_{null} red blood cells // *Blood.* – 1976. – V. 48. – P. 457–468.
412. *Lawler S.D., Race R.R.* Quantitative aspects of Rh antigens // *Proceedings of the International Society of Hematology*. – 1950. – P. 168–170.
413. *Lawler S.D., van Loghem J.J.* The Rhesus antigen C^W causing haemolytic disease of the newborn // *Lancet*. – 1947. – V. II. – P. 545.
414. *Lawrence A.* A capillary tube method of Rh typing using albumin agglutinating Anti-D serum // *J. Clin. Path.* – 1960. – V. 13. – N 2. – P. 175.
415. *Layrisse M., Arends T.* Nuevo grupo sangvineo encontrado en descendientes de Indios // *Acta Med. Venezol.* – 1955. – V.3. – N 4. – P. 132–138.
416. *Layrisse M., Layrisse Z., Garcia E., Parra J.* Genetic studies of the new Rh chromosome Dce¹(Rh₀¹) found in a Chibcha tribe // *Vox Sang.* – 1961. – V. 6. – P. 710–719.
417. *Le Van Kim C., Mouro I., Brossard Y.* et al. PCR-based determination of Rhc and status of fetuses at risk of Rhc and RhE haemolytic disease // *Brit. J. Haemat.* – 1994. – V. 88. – P. 193–195.
418. *Le Van Kim C., Mouro I., Cherif-Zahar B.* et al. Molecular cloning and primary structure of the human blood group RhD polypeptide // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1992. – V. 89. – P. 10925–10929.

419. *Legler T.J., Wiemann V., Koehler M.* et al. Genetic variations of the D^{Va}-category-phenotype in Japanese families // *Transfusion.* – 1998. – V. 38 (Suppl.). – P. 63S, S231.
420. *Legler T.J., Maas J.H., Blaschke V.* et al. RHD genotyping in weak D phenotypes by multiple polymerase chain reactions // *Transfusion.* – 1998. – V. 38. – P. 434–440.
421. *Lemeshev Y.H., Lavrovskaya E., Huff R., Harrison C.* Perinatal complication due to anti-Ce: a case discussion and suggestion for new laboratory protocol // *Transfusion.* – 2003. – V. 43. (Suppl.). – P. 96A, SP185.
422. *LePennec P.Y., Rouger P., Klein M.* et al. A serologic study of red cells and sera from 18 Rh:32,-46 (R^N/R^N persons) // *Transfusion.* – 1989. – V. 29. – P. 798–802.
423. *Levan A., Nichols W.W., Hall B.* et al. Mixture of Rh positive and Rh negative erythrocytes and chromosomal abnormalities in a case of polycythemia // *Hereditas.* – 1964. – V. 52. – P. 89–105.
424. *Levine P.* The pathogenesis of fetal erythroblastosis // *N. Y. J. Med.* – 1942. – V. 42. – P. 1928.
425. *Levine P., Burnham L., Katzin E.M., Vogel P.* The role of isoimmunization in the pathogenesis of erythroblastosis fetalis // *Amer. J. Obstet. Gynec.* – 1941. – V. 42. – P. 925–937.
426. *Levine P., Celano M.* The question of D (Rh_O), antigenic sites on human spermatozoa // *Vox Sang.* – 1961. – V. 6. – P. 720–723.
427. *Levine P., Celano M., Falkowski F.* et al. A second example of – – –/– – – or Rh_{null} Blood // *Transfusion.* – Philad, 1965. – V. 5. – P. 492–500.
428. *Levine P., Celano M., Falkowski F.* et al. A second example of – – –/– – – blood, or Rh_{null} // *Nature.* – Lond., 1964. – V. 204. – P. 892.
429. *Levine P., Celano M., McGee R.* et al. D^u and gene interaction in a family study. P. H. Andresen Festschrift, Munksgaard. – Copenhagen, 1957. – P. 144–145.
430. *Levine P., Katzin E.M., Burnham L.* Immunization in pregnancy, its possible bearing on the etiology of erythroblastosis fetalis // *J.A.M.A.* – 1941. – V. 116. – P. 825–827.
431. *Levine P., Rosenfield R.E.* The first example of the Rh phenotype r^{G_rG} // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1961. – V. 13. – P. 299–305.
432. *Levine P., Stetson R.E.* An unusual case of intragroup agglutination // *J. A.M.A.* – 1939. – V. 113. – P. 126–127.
433. *Levine P., Vogel P., Katzin E.M., Burnham L.* Pathogenesis of erythroblastosis fetalis: statistical evidence // *Science.* – 1941. – V. 94. – P. 371–372.
434. *Levine P., Whithe J., Stroup M.* et al. Haemolytic disease of the newborn probably due to anti-f // *Nature.* – Lond., 1960. – V. 185. – P. 188–189.
435. *Lewis M., Anstee D.J., Brid G.W.G.* et al. Blood group terminology // *Vox Sang.* – 1990. – V. 58. – P. 152–169.
436. *Lewis M., Chown B., Kaita H.* et al. Blood group antigen Go^a and the Rh system // *Transfusion.* – 1967. – V. 7. – P. 440–441.
437. *Lewis M., Kaita H., Allderice P.* et al. Assignment of the red cell antigen Targett (rh40) to the Rh blood group system // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1979. – V. 31. – P. 630–633.
438. *Lewis M., Kaita H., Chown B.* The inheritance of the Rh blood groups. I. Frequencies in 1000 unrelated Caucasian families consisting of 2000 parents and 2806 children // *Vox Sang.* – 1971. – V. 20. – P. 500–508.
439. *Lewis M., Macpherson C.R., Gayton J.* The Rh complex R₁^{wo} (CD^{we}) // *Can. J. Genet. Cytol.* – 1965. – V. 7. – P. 259–261.
440. *Leyshon W.C.* The Rh gene complex cD- segregating in a negro family // *Vox Sang.* – 1967. – V. 13. – P. 354–356.
441. *Lighten A.D., Overton T.G., Sepulveda W.* et al. Accuracy of prenatal determination of RhD type status by polymerase chain reaction with amniotic cells // *Amer. J. Obstet. Gynec.* – 1995. – V. 173. – P. 1182–1185.

442. *Lillevang S., Georgsen J., Kristensen T.* An antibody screening test based on the antiglobulin gel technique, pooled test cells, and plasma // *Vox Sang.* – 1994. – V. 66. – P. 210–215.
443. *Liu W., Jones J.W., Scott M.L.* et al. Molecular analysis of two D⁻ variants, DHMi and DHMii // *BBTS Newsletter.* – 1996. – V. 21. – Abstract.
444. *Lomas C., Bruce M., Watt A.* et al. Tar⁺ individuals with anti-D: a new category DVII (Abstract) // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 560.
445. *Lomas C., Grässmann W., Ford D.* et al. FPTT is a low-incidence Rh antigen associated with a «new» partial Rh D phenotype, DFR // *Transfusion.* – 1994. – V. 34. – P. 612–616.
446. *Lomas C., McColl K., Tippett P.A.* Further complexities of the Rh antigen D disclosed by testing category D^{II} cells with monoclonal anti-D // *Transfus. Med.* – 1993. – V. 3. – P. 67–69.
447. *Lomas C., Poole J., Salaru N.* et al. A low-incidence red cell antigen JAL associated with two unusual Rh gene complexes // *Vox Sang.* – 1990. – V. 59. – P. 39–43.
448. *Lovett D.A., Crawford M.N.* Js^b and Go^a screening of negro donors // *Transfusion, Philad.* – 1967. – V. 7. – P. 442.
449. *Löw B.* A practical method using Papain and incomplete Rh-antibodies in routine Rh blood grouping // *Vox Sang.* – 1955. – V. 5. – N 3. – P. 94.
450. *Lowe A.D., Green S.M., Voak D.* et al. A human-human monoclonal anti-D by direct fusion with a lymphoblastoid cell line // *Vox Sang.* – 1986. – V. 51. – P. 212–216.
451. *Lubenko A., Contreras M., Portugal C.L.* et al. Severe haemolytic disease in an infant born to an Rh(null) proposita // *Vox Sang.* – 1992. – V. 63. – N 1. – P. 43–47.
452. *Maaskant-van Wijk P.A., Faas B.H.W., de Ruijter J.A.M.* et al. Genotyping of RHD by multiplex polymerase chain reaction analysis of RHD-specific exons // *Transfusion.* – 1998. – V. 38. – P. 1015–1021.
453. *MacGeoch C., Mitchell C.J., Carritt B.* et al. Assignment of the chromosomal locus of the human 30-kDal Rh (Rhesus) blood group-antigen-related protein (Rh30) to chromosome region 1p36.13→p34 // *Cytogenet. Cell Genet.* – 1992. – V. 59. – P. 261–263.
454. *Macpherson C.R., Stevenson T.D., Gayton J.* Anti-D in a D-positive man, with positive direct Coombs test and normal red cell survival // *Amer. J. Clin Path.* – 1966. – V. 45. – P. 748–750.
455. *Majsky A.* Rychla metoda urceni Rh // *Rozhledy v chir.* – 1959. – V. 8. – P. 560.
456. *Majsky A., Kulhanek V.* Neue Modifikation des Serum-Bromelintestes: Zweiphasen-Bromelintest // *Z. ges. Innere Med.* – 1965. – V. 20. – N 3. – P. 93.
457. *Makinodan T., Macris N.T.* The effect of ficin on the agglutination of human red blood cells // *J. Immunol.* – 1955. – V. 75. – N 3. – P. 192.
458. *Mallinson G., Anstee D.J., Avent N.D.* et al. Murine monoclonal antibody MB-2D10 recognizes Rh-related glycoproteins in the human red cell membrane // *Transfusion.* – 1990. – V. 30. – P. 222–225.
459. *Mannoni P., Bracq C., Yvart J., Salmon C.* Anomalie de fonctionnement du locus Rh au cours d'une myélofibrose // *Nouv. Rev. Franc. Hemat.* – 1970. – V. 10. – P. 381–388.
460. *Marais I., Moores P., Smart E., Martell R.* STEM, a new low-frequency Rh antigen associated with the e-variant phenotypes hr^{S-} (rh: -18, -19) and hr^{B-} (Rh: -31, -34) // *Transfus. Med.* – 1993. – V. 3. – P. 35–41.
461. *Marini A.M., Matassii G., Raynal V.* et al. The human rhesus-associated RhAG protein and a kidney homologue promote ammonium transport in yeast // *Nat. Genet.* – 2000. – V. 26. – P. 341–344.
462. *Marsh W.L., Chaganti R.S.K., Gardner F.H.* et al. Mapping human autosomes: evidence supporting the assignment of Rhesus to the short arm of chromosome No. 1 // *Science.* – 1974. – V. 183. – P. 966–968.
463. *Masouredis S., Dupuy M., Elliot M.* Relationship between Rh₀(D) zygosity and red cell Rh₀(D) antigen content in family members // *J. Clin. Invest.* – 1967. – V. 46. – P. 681–694.

464. *Masouredis S.P., Sudora E.J., Mahan L., Victoria E.J.* Antigen site densities and ultrastructural distribution patterns of red cell Rh antigens // *Transfusion.* – 1976. – V. 16. – P. 94–106.
465. *Matte C.* Determination automatique des groupes sanguins. Realisation d'un appareillage experimental // *Rev. Franc. Transfus.* – 1969. – V. 12. – P. 213.
466. *Matte C.* Un laveur rapide d'hematies pour test a l'antiglobuline sur Groupamatic // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1978. – V. 21. – N 2. – P. 479–484.
467. *Matthes M.* Ueber gesteigerten Blutabbau nach Transfusionen, hervorgerufen durch den blockierenden Antikörper d (anti-Hr₀) // *Schweiz. Med. Wschr.* – 1950. – V. 80. – P. 358–360.
468. *Mazumdar P.M.H.* Agglutination of normoblasts with anti-D // *Vox Sang.* – 1966. – V. 11. – P. 90–98.
469. *McCreary J., MacIlroy M., Courtenay D.G., Ohmart D.L.* The second example of anti-Be^a causing hemolytic disease of the newborn // *Transfusion, Philad.* – 1973. – V. 13. – P. 428–431.
470. *McGee R., Levine P., Celano M.* First example of genotype r^yr^y – a family study // *Science.* – 1957. – V. 125. – P. 1043.
471. *McGinniss M.H., Kaplan H.S., Bowen A.B., Schmidt P.J.* Agglutinins for 'null' red blood cells // *Transfusion, Philad.* – 1969. – V. 9. – P. 40–42.
472. *McGinniss M.H., Schmidt P.J., Perry M.* Auto-agglutinins to 'null' red blood cells // *Abstract 26-th AABB Meeting.* – Bal Harbour, 1973. – P. 114.
473. *McNeil C., Helmick W., Ferrari A.* A preliminary investigation into automatic blood grouping // *Vox Sang.* – 1963. – V. 8. – P. 235.
474. *McNeil C., Trentelman E.F.* Detection of anti-Rh antibodies by Polyvinilpirrolidone (PVP) // *Amer. J. Clin. Path.* – 1953. – V. 22. – N 1. – P. 77.
475. *Metaxas M.N., Metaxas-Bühler M.* An Rh gene complex which produces weak c antigens in a mother and her son // *Vox Sang.* – 1961. – V. 6. – P. 136–141.
476. *Mollison P.L., Engelfriet P., Contreras M.* *Blood Transfusion in Clinical Medicine.* – 10-th ed. – Oxford: BSP, 1997. – 1033 p.
477. *Moore B.* Antibody detection and identification by autoanalyzer haemagglutination system // *Haematologia.* – 1981. – V. 14. – N 3. – P. 265–276.
478. *Moore B., Fernandes L.* Reappraisal of an autoanalyser haemagglutination system for anti-D quantitation // *Scand. J. Haemat.* – 1971. – V. 9. – P. 492.
479. *Moore B., Greenwood M., Newstead P.H., Miller G.W.* Rh typing using bromelin and incomplete antisera // *Biblioth. Haemat.* – 1962. – V. 13. – P. 233.
480. *Moore B., McIntyre J., Brown F., Read H.C.* Recognition of the rare Rh chromosome D – // *Canad. med. Ass. J.* – 1960. – V. 82. – P. 187–191.
481. *Moore S., Green C.* The identification of specific Rhesus-polypeptide-blood-group-ABH-active-glycoprotein complexes in the human red-cell membrane // *Biochem. J.* – 1987. – V. 244. – P. 735–741.
482. *Moore S., Woodrow C., McClelland D.* Isolation of membrane components associated with human red cell antigens Rh(D), (c), (E) and Fy² // *Nature.* – 1982. – V. 295. – P. 529–531.
483. *Moore S., Woodrow C.F., McClelland D.B.L.* Isolation of membrane components associated with human red cell antigens Rh(D), (c), (E), and Fy^a // *Nature.* – 1982. – V. 295. – P. 529–531.
484. *Moore P.* Rh18 and hr^S blood groups and antibodies // *Vox Sang.* – 1994. – V. 66. – P. 225–230.
485. *Moore P.P.* An Asiatic blood group chimera. Paper read at Blood Trans: Congr. – Port Elizabeth, 1966.
486. *Moor-Jankovski J., Wiener A.S., Rogers C.M.* Human blood group factors in non-human primates // *Nature.* – 1964. – V. 202. – P. 663–665.
487. *Moor-Jankovski J., Wiener A.S., Socha W.W.* et al. Blood-group homologues in orangutans and gorillas of the human Rh-Hr and the chimpanzee C-E-F-systems // *Fol. Primat.* – 1973. – V. 19. – P. 360–367.

488. *Morganti D.* Su und nuova, facile, rapida e sicura tecnica per la determinazione in serie del tipo Rh (Papain slide test) // *Minerva nipol.* – 1958. – V. 8. – N 6. – P. 188.
489. *Morton J.A., Pickles M.M.* The proteolytic enzyme test for detecting incomplete antibodies // *J. Clin. Path.* – 1951. – V. 4. – P. 189.
490. *Morton J.A., Pickles M.M.* Use of trypsin in the detection of incomplete anti-Rh antibodies // *Nature.* – 1947. – V. 159. – P. 779.
491. *Mota M., Fonseca N.L., Rodrigues A.* et al. Anti-D alloimmunization by weak D type 1 red blood cells with a very low antigen density // *Vox Sang.* – 2005. – V. 88. – N 2. – P. 130–135.
492. *Moulds J.* Rh_{null}: amorphs and regulators // AABB Meeting: Seminar on Recent Advances in Immunohematology – Bal Harbour, 1973.
493. *Moulds J.* et al // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 631 (Abstract)
494. *Mourant A.E.* A new Rhesus antibody // *Nature.* – 1945. – V. 155. – P. 542.
495. *Mourant A.E., Ikin E.W., Hässing A.* et al. Uber das Vorkommen des Rhesusgens E^u in einer Ostschweizer Familie // *Schweiz. Med. Wschr.* – 1952. – V. 82. – P. 1100 (6 pages in reprint).
496. *Mouro I., Colin Y., Cherif-Zahar B.* et al. Molecular genetic basis of the human Rhesus blood group system // *Nat. Genet.* – 1993. – V. 5. – P. 62–65.
497. *Mouro I., Colin Y., Sistonen P.* et al. Molecular basis of the RhC^W (Rh8) and RhC^x (Rh9) blood group specificities // *Blood.* – 1995. – V. 86. – P. 1196–1201.
498. *Mouro I., Le Van Kim C., van Rhenen D.J.* et al. Rearrangements of the blood group RhD gene associated with the D-VI category phenotype // *Blood.* – 1994. – V. 83. – P. 1129–1135.
499. *Murray J.* Albumin antibodies for Rh Grouping (Letter to the editor) // *Brit. Med. J.* – 1951. – V. 11. – P. 118.
500. *Murray J., Clark E.C.* Production of anti-Rh in guinea pigs from human erythrocytes // *Nature.* – Lond., 1952. – V. 169. – P. 886–887.
501. *Nagel V., Kneiphoff H., Pekker St.* et al. Unexplained appearance of antibody in an Rh_{null} donor // *Vox Sang.* – 1972. – V. 22. – P. 519–523.
502. *Nakajima H., Misawa S., Ota K.* A further example of $D^- -/D^- - (R^0R^0)$ found among the Japanese // *Proc. Jap. Acad.* – 1965. – V. 41. – P. 488–492.
503. *Narayanan S., Orton S., Leparac G.* et al. Ultraviolet and visible light spectrophotometric approach to blood typing: objective analysis by agglutination index // *Transfusion.* – 1999. – V. 39. – P. 1051–1059.
504. *Nash R., Shojania A.M.* Hematological aspect of Rh deficiency syndrome: a case report and a review of the literature // *Am. J. Hematol.* – 1987. – V. 24. – P. 267–276.
505. *Nevaulinna H., Pircola A.* General aspects of antibody screening of blood donors and significance of automated techniques of Groupomatic // *Rev. Frans. Transfus. Immunohemat.* – 1978. – V. 21. – N 2. – P. 419–420.
506. *Nicholas J.W., Jenkins W.J., Marsh W.L.* Human blood chimeras. A study of surviving twins // *Brit med. J.* – V. I. – P. 1458–1460.
507. *Nijenhuis L.E.* Comments on the genetical structure of the Rhesus system // *Vox Sang.* – 1961. – V. 6. – P. 229–232.
508. *Noizat-Pirenne F., Lee K., Le Pennec P.* et al. Rare RHCE phenotypes in black individuals of Afro-Caribbean origin: identification and transfusion safety // *Blood.* – 2002. – V. 100. – P. 4223–4231.
509. *Noizat-Pirenne F., Mouro I., Le Pennec P.* et al. To new alleles of the RHCE gene in Black individuals: the Rhce allele *ceMO* and RhcE allele *cEMI* // *Brit. J. Haemat.* – 2001. – V. 113. – P. 672–679.
510. *Northoff H., Goldmann S.F., Latke H., Steinbach P.* A patient, mosaic for Rh and Fy antigens lacking other signs of chimerism or chromosomal disorder // *Vox Sang.* – 1984. – V. 47. – N 2. – P.164–169.

511. *Okubo Y., Yamaduchi H., Tomita T., Nagao N.* A D variant, D^{el}? // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 542.
512. *Okuda H., Kawano M., Iwamoto S.* et al. The RHD gene is highly detectable in RhD-negative Japanese donors // *J. Clin. Invest.* – 1997. – V. 100. – P. 373–379.
513. *Omi T., Takahashi J., Seno T.* et al. Isolation, characterization, and family study of DTI, a novel partial D phenotype affecting the fourth external loop of D polypeptides // *Transfusion.* – 2002. – V. 42. – N 4. – P. 481–489.
514. *O'Reilly R.A., Lombard C.M., Azzi R.L.* Delayed hemolytic transfusion reaction associated with Rh antibody anti-f: first reported case // *Vox Sang.* – 1985. – V. 49. – N 5. – P. 336–339.
515. *O'Riordan J.P., Wilkinson J.L., Huth M.C.* et al. The Rh gene complex cdE^u // *Vox Sang.* – 1962. – V. 7. – P. 14–21.
516. *O'Shea K.P., Oyen R., Sausais L.* et al. A MAR-like antibody in a DC^{We}/DC^{We} person // *Transfusion.* – 2001. – V. 41. – N 1. – P. 53–55.
517. *Paradis G., Bazin R., Lemieux R.* Protective effect of the membrane skeleton on the immunologic reactivity of the human red cell Rh₀(D) antigen // *J. Immunol.* – 1986. – V. 137. – P. 240–244.
518. *Peoples J., DuCross M., McQuiston D.* et al. Automated blood typing. The auto Typer: a new instrument for the hospital blood bank. *Advances in automated analysis, Mediad, 1 nc, White Plains.* – N.Y., 1970. – V. 1. – P. 265.
519. *Pereira C., Sobrinho-Simoes M., Araujo F.* Genotyping RHD zygosity using real-time polymerase chain reaction // *Vox Sang.* – 2003. – V. 84. – N 3. – P. 243.
520. *Pfeiffer R.A.* Unpublished observations. Цит. по Race R.R., Sanger R. *Blood Groups in Man.* – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
521. *Phillips P., Voak D.* Can pooled red cells be used for antibody screening of patients' specimens (editorial) // *Transfus. Med.* – 1996. – V. 6. – P. 307–309.
522. *Phillips P., Voak D., Knowles S.* et al. An explanation and the clinical significance of the failure of microcolumn tests to detect weak AB0 and other antibodies // *Transfus. Med.* – 1997. – V. 7. – P. 47–53.
523. *Phillips P., Voak D., Whitton C.M.* et al. BCSH-NIBSC anti-D reference reagent for antiglobulin tests: the in-house assessment of red cell washing centrifuges and of operator variability in the detection of weak, macroscopic agglutination. *British Committee for Standards in Haematology. National Institute for Biological Standards and Control* // *Transfus Med.* – 1993. – V. 3. – P. 143–148.
524. *Phillips P., Whitton C., Lavin F.* The use of the antiglobulin «gel test» for antibody detection // *Transfus. Med.* – 1992. – V. 2. – P. 111–113.
525. *Pickles M.M.* Effects of cholera filtrate on red cells as demonstrated by incomplete Rh antibodies // *Nature.* – 1946. – V. 158. – P. 880.
526. *Pietrusky F.* *Das Blutgruppengutachten.* – München, Berlin: Becksche Verlagsbuchhandlung, 1956. – 2 Aufl.
527. *Pinkerton P., Ward J., Chan R., Coovadia A.* An evaluation of gel technique for antibody screening compared with a conventional tube method // *Transfus. Med.* – 1993. – V. 3. – P. 275–279.
528. *Pirofsky B., August A., Nelson H., Pittenger R.* Rapid mass anti-D (Rh₀) typing with bromelain // *J. Lab. Clin. Med.* – 1960. – V. 56. – N 6. – P. 911.
529. *Pirofsky B., Mangum M.E.* Use of bromelain to demonstrate erythrocyte antibodies // *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med.* – 1958. – V. 101. – N 1. – P. 49.
530. *Plapp F.V., Kowalski M.M., Evans J.P.* et al. The role of membrane phospholipid in expression of erythrocyte Rh₀(D) antigen activity // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1980. – V. 164. – P. 561–568.
531. *Plaut G., Booth P.B., Giles C.M., Mourant A.E.* A new example of the antibody, anti-C^x // *Brit. Med. J.* – 1958. – V. 1. – P. 1215–1217.

532. *Polesky H.F., Moulds J., Hanson M.* Three Rh_{null} siblings: a family study // Abstracts AABB Meeting. – Chicago, 1971. – P. 83.
533. *Poole G., Evans R., Voak D.* et al. Evaluation of six systems for the detection of red cell antibodies. – Lond., UK: Medical Device Agency, Department of Health, 1996.
534. *Poole J.C., Williams G.C.* Emergency methods for Rhesus group determination // *Amer. J. Clin. Path.* – 1951. – V. 4. – N 1. – P. 55–62.
535. *Poole J.H.H., Hustinx H., Gerber H.* et al. The red cell antigen JAL in the Swiss population: Family studies showing that JAL is an Rh antigen (RH48) // *Vox Sang.* – 1990. – V. 59. – P. 44–47.
536. *Poulter M., Kemp T.J., Carritt B.* DNA-based Rhesus typing: simultaneous determination of RHC and RHD status using the polymerase chain reaction // *Vox Sang.* – 1996. – V. 70. – P. 164–168.
537. *Prokop O.* Das Rh-mosaik R_z^wR₁ aufgefunden // *Klin. Wschr.* – 1959. – V. 37. – S. 882.
538. *Prokop O., Rackwitz A.* Eine weitere Beobachtung von R^w in der seltenen Kombination R_z^wR₁ mit einer Bemerkung über den dosiseffekt von C^{wz} // *Blut.* – 1959. – V. 5. – S. 279–281.
539. *Punin W.* Untersuchungen über den Mechanismus der Konglutination // *Z. Immun.-Forsch. exptl. Therapie.* – 1951. – V. 109. – N 1. – S. 10.
540. *Quinlivan W.L.G., Massouredis S.P.* Rh₀ (D) antigen content of human spermatozoa // *J. Immunol.* – 1963. – V. 5. – P. 267–277.
541. *Qun X., Grootkerk-Tax M.G., Maaskant-van Wijk P.A., van der Schoot C.E.* Systemic analysis and zygosity determination of the RHD gene in a D-negative Chinese Han population reveals a novel D-negative RHD gene // *Vox Sang.* – 2005. – V. 88. – N 1. – P. 35–40.
542. *Race R.R.* An «incomplete» antibody in human serum // *Nature* – Lond., 1944. – V. 153. – P. 771.
543. *Race R.R.* The Rh genotypes and Fisher's theory // *Blood.* – 1948, Suppl. – V. 2. – P. 27–42.
544. *Race R.R., Sanger R.* *Blood Groups in Man.* – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
545. *Race R.R., Sanger R.* The Rh antigen C^u // *Heredity.* – 1951. – V. 5. – P. 285–287.
546. *Race R.R., Sanger R.* Whither Rh? Int. Symp. on Imm. And Biochem. of Human Blood, Amsterdam 1959 // *Vox Sang.* – 1961. – V. 6. – P. 227–228.
547. *Race R.R., Sanger R., Lawler S.D.* Allelomorphs of the Rh gene C // *Heredity.* – 1948. – V. 2. – P. 237–250.
548. *Race R.R., Sanger R., Lawler S.D.* Rh genes allelomorph to D // *Nature.* – Lond., 1948. – V. 162. – P. 292.
549. *Race R.R., Sanger R., Lawler S.D.* The Rh antigen called c^v, a revocation // *Vox Sang.* – 1960. – V. 5. – P. 334–336.
550. *Race R.R., Sanger R., Lawler S.D., Keetch D.V.* Blood groups of Latvians, A₁A₂BO, MN and Rh // *Ann. Eugen.* – Lond., 1948. – V. 14. – P. 134–138.
551. *Race R.R., Sanger R., Selwyn J.G.* A possible deletion in a human Rh chromosome: a serological and genetical study // *Brit. J. exp. Path.* – 1951. – V. 32. – P. 124–135.
552. *Race R.R., Sanger R., Selwyn J.G.* A probable deletion in a human Rh chromosome // *Nature.* – 1950. – V. 166. – P. 520.
553. *Race R.R., Taylor G., Boorman K., Dodd B.* Recognition of Rh genotypes in man // *Nature.* – 1943. – V. 152. – P. 563.
554. *Race R.R., Taylor G.L.* A serum that discloses the genotype of some Rh positive people // *Nature.* – 1943. – V. 152. – P. 300.
555. *Rapaille A., Francois-Gerard C., Donnay D., Sondag-Thull D.* Production of stable human-mouse hybridomas secreting monoclonal antibodies against Rh D antigens and c antigens // *Vox Sang.* – 1993. – V. 64. – P. 161–166.

556. *Read H.C., Brown P., Linins I., McIntyre J., Moore B.P.L.* New examples of D - -/D- - // *Vox Sang.* - 1961. - V. 6. - P. 362-365.
557. *Recommendations* for evaluation, validation and implementation of new techniques for blood grouping, antibody screening and cross-matching. British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force // *Transfus. Med.* - 1995. - V. 5. - P. 145-150.
558. *Reid M.E., Sausais L., Zaroulis C.G.* et al. Two examples of an inseparable antibody that reacts equally well with D^w+ and Rh32+ red blood cells // *Vox Sang.* - 1998. - V. 75. - N 3. - P. 230-233.
559. *Reid M.E., Storry J.R., Sausais L.* et al. DAK, a new low-incidence antigen in the Rh blood group system // *Transfusion.* - 2003. - V. 43. - N 10. - P. 1394-1397.
560. *Ren Y.L., Zhu P.* Progress of chimerism research after allo-bone marrow transplantation (на японском) // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* - 2002. - V. 10. - N 2. - P. 168-172.
561. *Renton P.H., Stratton F.* Rhesus type D^u // *Ann. Eugen.* - Lond., 1950. - V. 15. - P. 189-209.
562. *Reviel J., Emblin K.* Blood grouping in a hospital laboratory with a fully automated (mini Groupamatic) system // *Med. Lab. Sci.* - 1982. - V. 39. - N 1. - P. 57-59.
563. *Reviron M., Janvier D., Comte S., Paysant J.* A c antigen not recognized by a monoclonal anti-c reagent // *Transfusion.* - 1989. - V. 29. - N 5. - P. 464.
564. *Ridgwell K., Roberts J., Tanner M., Anstee D.J.* Absence of two membrane proteins containing extracellular thiol groups in Rh_{null} human erythrocytes // *Biochem. J.* - 1983. - V. 213. - P. 267-269.
565. *Ridgwell K., Spurr N.K., Laguda B.* et al. Isolation of cDNA clones for a 50-kDa glycoprotein of the human erythrocyte membrane associated with Rh (Rhesus) blood-group antigen expression // *Biochem. J.* - 1992. - V. 287. - P. 223-228.
566. *Ridgwell K., Tanner M.J.A., Anstee D.J.* The Rhesus (D) polypeptide is linked to the human erythrocyte cytoskeleton // *FEBS Lett.* - 1984. - V. 174. - P. 7-10.
567. *Rios M., Storry J.R., Hue-Roye K.* et al. Incidence of partial D, DIIIa, in black donors as determined by PCR-RFLP analysis // *Transfusion.* - 1998. - V. 38 (Suppl.). - P. 63S, S232.
568. *Rochna E., Hughes-Jones N.C.* The use of purified ¹²⁵J labeled anti-γ globulin in the determination of the number of D antigen sites on red cells of different phenotypes // *Vox Sang.* - 1965. - V. 10. - P. 675-586.
569. *Rosenfield R.E.* Exceptional inheritance of Rh phenotypes. Paper read at 2-nd Int. Meeting Foren. Path. and Med. Also published in part in reference, 1961. - P. 322.
570. *Rosenfield R.E., Allen F.H., Rubinstein P.* Genetic model for the Rh blood-group system // *Proc. Nat. Acad. Sci.* - 1973. - V. 70. - P. 1303-1307.
571. *Rosenfield R.E., Allen F.H., Swisher S., Kochwa S.* A review of Rh serology and presentation of a new terminology // *Transfusion.* - 1962. - V. 2. - P. 287-312.
572. *Rosenfield R.E., Haber G. V.* An Rh blood factor, rh₁ (Ce), and its relationship to hr (ce) // *Am. J. Hum. Genet.* - 1958. - V. 10. - P. 474-480.
573. *Rosenfield R.E., Haber G., Gibbel N.* A new Rh variant // *Proc. 6-th Cong. Int. Soc. Blood Transf.* - 1958. - P. 90-95.
574. *Rosenfield R.E., Haber G.V., Degnan T.J.* Rh alleles, R^{-10, 20}, and new evidence for R^{2, 4} // *Vox Sang.* - 1964. - V. 9. - P. 168-174.
575. *Rosenfield R.E., Haber G.V., Schroeder R., Ballard R.* Problems in Rh typing as revealed by a single negro family // *Amer. J. Hum. Genet.* - 1960. - V. 12. - P. 147-159.
576. *Rosenfield R.E., Kochwa S.* Immunochemical studies of the Rh system II. Capacity of antigenic sites of different phenotypes to bind and retain Rh antibodies // *J. Immunol.* - 1964. - V. 92. - P. 693-701.
577. *Rosenfield R.E., Vogel P., Gibbel N., Sanger R., Race R. R.* A «new» Rh antibody, anti-f // *Brit. Med. J.* - 1953. - V. 1. - P. 975.
578. *Rosenfield R.E., Vogel P., Miller E.B., Haber G.* Weakly reacting Rh positive (D^u) bloods // *Blood.* - 1951. - V. 6. - P. 1123-1134.

579. *Roubinet F., Blancher A., Socha W.W., Ruffie J.* Quantitative study of chimpanzee and gorilla counterparts of the human D antigen // *J. Med. Primatol.* – 1993. – V. 22. – N 1. – P. 29–35.
580. *Rouger P., Edelman L.* Murine monoclonal antibodies associated with Rh17, Rh29, and Rh46 antigens // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 52–55.
581. *Rouillac C., Colin Y., Hughes-Jones N.C.* et al. Transcript analysis of D category phenotypes predicts hybrid D-CE-D proteins associated with alterations of D epitopes // *Blood.* – 1995. – V. 85. – P. 2937–2944.
582. *Rouillac C., Gane P., Cartron J.* et al. Molecular basis of the altered antigenic expression of RhD in weak D (D^u) and RhC/e in R^N phenotypes // *Blood.* – 1996. – V. 87. – P. 4853–4861.
583. *Rouillac C., Le Van Kim C., Beolet M.* et al. Leu110Pro substitution in the RhD polypeptide is responsible for the DVII category blood group phenotype // *Amer. J. Hemat.* – 1995. – V. 49. – P. 87–88.
584. *Rouillac C., Le Van Kim C., Blancher A.* et al. Lack of G blood group antigen in D^{IIIb} erythrocytes is associated with segmental DNA exchange between RH genes // *Brit. J. Haemat.* – 1995. – V. 89. – P. 424–426.
585. *Rouillac C., Mouro I., Beolet M.* et al. Molecular basis of the lack of expression of some Rh epitopes in D category phenotypes // *Brit. J. Haemat.* – 1994. – V. 87. – P. 150.
586. *Rowe A.L., Stadtmuller P.L., Casey M.D., Ellis F.R.* Evaluation of new blood grouping instrument // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 323–325.
587. *Ruddle F., Ricciuti F., Mc Morris F.A.* et al. Somatic cell genetic assignment of peptidase C and Rh linkage group to chromosome A – 1 in man // *Science.* – 1972. – V. 176. – P. 1429.
588. *Ruffie J., Carriere M.* Production on blocking anti-D^u antibody injection of D^u red cells // *Brit. Med. J.* – 1951. – V. 2. – P. 1564–1565.
589. *Saboori A.M., Denker B.M., Agre P.* Isolation of proteins related to Rh polypeptides from non human erythrocytes // *J. Clin. Invest.* – 1989. – V. 83. – P. 187–191.
590. *Saboori A.M., Smith B.B.L., Agre P.* Polymorphism in the M, 32000 Rh protein purified from Rh(D)-positive and -negative erythrocytes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1988. – V. 85. – P. 4042–4045.
591. *Sacks M.S., Wiener A.S., Jahn E.F.* et al. Isosensitization to a new blood factor Rh^D with special reference to its clinical importance // *Ann. Int. Med.* – 1959. – V. 51. – P. 740–747.
592. *Sagisaka K., Yokoi T., Yamashina M.* A family study of an extremely rare Rh-Hr variant (–D–/–D–) in two generations // *Tohoku J. Exp. Med.* – 1982. – V. 136. – N 3. – P. 319–322.
593. *Salmon C., Gerbal A., Liberge G.* et al. Le complexe genique D^{IV} (C) – // *Rev. Franc. Transfus.* – 1969. – V. 12. – P. 239–247.
594. *Sanger R.* An unusual Rh chromosome combination // *Nature.* – Lond., 1949. – V. 165. – P. 655.
595. *Sanger R., Noades J., Tippett P.* et al. Cunningham C.A. An Rh antibody specific for v an R^{rs} // *Nature.* – 1960. – V. 186. – P. 171.
596. *Sanger R., Race R.R., Rosenfield R.* et al. Anti-f and the «new» Rh antigen it defines // *Proc. Nat. Acad. Sc. USA.* – 1953. – V. 39. – P. 824–834.
597. *Schenkel-Brunner H.* Human Blood Groups. Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity. – 2-nd. ed. – Wien, NY: Springer-Verlag, 2000. – 637 p.
598. *Schmidt P.J., Lostumbo M.M., English C.T., Hunter O.B.* Aberrant U blood group accompanying Rh_{null} // *Transfusion, Philad.* – 1967. – V. 7. – P. 33–34.
599. *Schmidt P.J., Vos G.H.* Multiple phenotypic abnormalities, associated with Rh_{null} (– – / – –) // *Vox Sang.* – 1967. – V. 13. – P. 18–20.
600. *Schmitz G., Sonnenborn H.H., Ernst M.* et al. The effect of cysteine modification and proteinases on the major antigens (D, C, c, E and e) of the Rh blood group system // *Vox Sang.* – 1996. – V. 70. – P. 34–39.
601. *Seidl S., Spielmann W., Martin H.* Two siblings with Rh_{null} disease // *Vox Sang.* – 1972. – V. 23. – P. 182–189.

602. *Senhauser D.A., Mitchell M.W., Gault D.B., Owens J.H.* Another example of phenotype Rh_{null} // *Transfusion, Philad.* – 1970. – V. 10. – P. 89–92.
603. *Severns M.L., Schoepner S.L., Cozart M.J.* et al. Automated determination of AB0/Rh in microplate // *Vox Sang.* – 1984. – V. 47. – P. 293–303.
604. *Shao C.P., Xiong W.* A new hybrid RHD-positive, D antigen-negative allele // *Transfus. Med.* – 2004, Apr. – V. 14. – N 2. – P. 185–186.
605. *Shapiro M.* Serology and genetics of a 'new' blood factor: hr^H // *J. Forens. Med.* – 1964. – V. 11. – P. 52–66.
606. *Shapiro M.* Serology and genetics of a new blood factor hr^S // *J. Forens. Med.* – 1960. – V. 7. – P. 96–105.
607. *Shapiro M., Le Roux M., Brink S.* Serology and genetics of a new blood factor: hr^B // *Haematologia.* – 1972. – V. 6. – P. 121–128.
608. *Shaw M.A.* Monoclonal anti-LW^{ab} and anti-D reagents recognize a number of different epitopes. Use of red cells of non-human primates // *J. Immunogenet.* – 1986. – V. 13. – N 5–6. – P. 377–386.
609. *Shinitzky M., Souroujon M.* Passive modulation of blood group antigens // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1979. – V. 76. – P. 4438–4440.
610. *Shoeter A., Taswell H., Sweat M.* Adaptation of the single-channel automated reagin test for syphilis to a multichannel automated blood grouping machine. *Advances in automated analysis.* – N. Y.: White Plains, 1970. – V. 1. – P. 265.
611. *Sieff C., Bicknell D., Cane G., Robinson J., Lam G., Greaves M.F.* Changes in cell surface antigen expression during hemopoietic differentiation // *Blood.* – 1982. – V. 60. – P. 703–713.
612. *Simmons R.* The inheritance of *CdE* and a 'low-grade' *CD^ue* (not due to suppression) in three generations // *Vox Sang.* – 1962. – V. 7. – P. 79–82.
613. *Simmons R., Albery J., Morgan J., Smith A.* Diego blood group: anti-Di^a and the Di(a+) group antigen found in Caucasians // *Med. J. Aust.* – 1968. – V. 1. – P. 406–407.
614. *Simmons R.T., Krieger V.I.* Anti-Rh₀(D) antibodies produced by isoimmunization in an Rh positive mother of the unusual genotype R¹R^y (CD^ue/CdE) // *Med. J. Aust.* – 1960. – V. 2. – P. 1021–1022.
615. *Simsek S., Blecker P.M.N., von dem Borne A.E.G.K.* Prenatal determination of fetal RhD type // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – V. 330. – P. 795–796.
616. *Simsek S., Faas B.H.W., Bleeker P.* et al. Rapid Rh D genotyping by polymerase chain reaction-based amplification of DNA // *Blood.* – 1995. – V. 85. – P. 2975–2980.
617. *Sistonen P., Sareneva H., Pirkola A., Eklund J.* MAR, a novel high-incidence Rh antigen revealing the existence of an allelic sub-system including C^W (Rh8) and C^x (Rh9) with exceptional distribution in the Finnish population // *Vox Sang.* – 1994. – V. 66. – P. 287–292.
618. *Smythe J.S., Avent N.D., Judson P.A.* et al. Expression of RHD and RHCE gene products using retroviral transduction of K562 cells establishes the molecular basis of Rh blood group antigens // *Blood.* – 1996. – V. 87. – P. 2968–2973.
619. *Socha W.W., Blancher A., Ruffie J.* Comparative study of human monoclonal anti-D antibodies of IgG and IgM classes in tests with red cells of nonhuman primates // *Rev. Franc. Transfus. Hemobiol.* – 1993. – V. 36. – N 6. – P. 485–497.
620. *Socha W.W., Ruffie J.* Monoclonal antibodies directed against human Rh antigens in tests with the red cells of nonhuman primates // *Rev. Franc. Transfus. Hemobiol.* – 1990. – V. 33. – N 1. – P. 39–48.
621. *Soulier J.* Introduction: Premier simposium intern. sur les systemes Groupamatic, Paris-Orsay, 10–11 janvier, 1977 // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1978. – V. 21. – N 2. – P. 273–274.
622. *Soupene E., King N., Feild E.* et al. Rhesus expression in a green alga is regulated by CO(2) // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2002. – V. 99. – P. 7769–7773.

623. *Soustelle B., Rubo F., Coves F.* et al. Depistage et identification des anticorps irreguliers antierythrocytaires sur Groupamatic G-360 // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1980. – V. 23. – N 6. – P. 3–15.
624. *Spielmann W.* Der Einfluß von Protamin und Heparin auf inkomplette Blutgruppenantikörper // *Z. Immun.-Forsch. exptl. Therapie.* – 1958. – V. 116. – N 1–12. – S. 153.
625. *Spielmann W.* Über die Natur der unvollständigen Antikörper und sein immunbiologische und klinische Bedeutung // *Ergebn. Hyg. Bakt. Immun. Forsch. exp. Therap.* – 1954. – V. 28. – S. 203.
626. *Steers F., Wallace M., Johnson P.* et al. Denaturing gradient gel electrophoresis: A novel method for determining Rh phenotype from genomic DNA // *Brit. J. Haemat.* – 1996. – V. 94. – P. 417–421.
627. *Stern K., Berger M.* Experimental immunization to rh^G // *Amer. J. clin. Path.* – 1961. – V. 35. – P. 520–525.
628. *Stern K., Davidsohn I., Jensen F.G., Muratore R.* Immunologic studies on the Be^a factor // *Vox Sang.* – 1958. – V. 3. – P. 425–434.
629. *Stevenson M.M., Anido V., Tanner A.M., Swoyer J.* Rh 'null' is not always null // *Brit. Med. J.* – 1973. – V. 1. – P. 417.
630. *Stout T.D., Moore B.P.L., Allen F.H., Corcoran P.* A new phenotype –D+G– (Rh:1, –12) // *Vox Sang.* – 1963. – V. 8. – P. 262–268.
631. *Stratton F.* A new Rh allelomorph // *Nature.* – 1946. – V. 158. – P. 25–26.
632. *Stratton F.* Detection of weak Rh antibodies in maternal antenatal sera. The value of enzimo-treated test cells // *Lancet.* – 1953. – V. 1. – N 24. – P. 1169.
633. *Stratton F.* Rapid Rh-Typing a «sandwich» technique // *Brit. Med. J.* – 1955. – N 4907. – P. 201.
634. *Stratton F., Renton P.H.* Haemolytic disease of the newborn caused by a new Rh antibody, anti-C^x // *Brit. Med. J.* – 1954. – V. 1. – P. 962–965.
635. *Stratton F., Renton P.H.* Rh genes allelomorph to D // *Nature.* – Lond., 1948. – V. 162. – P. 293.
636. *Strobel E., Noizat-Pirenne F., Hofmann S.* et al. The molecular basis of the Rhesus antigen Ew // *Transfusion.* – 2004. – V. 44. – N 3. – P. 407–409.
637. *Stroje R.C., Pilarski G.D., Cooper W.M., Totten R.S.* A macroscopic method for routine crossmatchin with use of polyvinilpyrrolidone (PVP) // *J. Lab. Clin. Med.* – 1956. – V. 47. – N 5. – P. 826.
638. *Sturgeon P.* Hematological observations on the anaemia associated with blood type Rh_{null} // *Blood.* – 1970. – V. 36. – P. 310–320.
639. *Sturgeon P.* Studies on the relation of anti-rh^N (C^N) to Rh blood factor rh₁ (Ce) // *J. Forens. Sci.* – 1960. – V. 5. – P. 287–293.
640. *Sturgeon P.* The variants-D^u. Its detection with a direct tube test // *Transfusion.* – 1962. – V. 2. – N 4. – P. 244.
641. *Sturgeon P., Cedegren B., McQuiston D.* Automation of routine blood typing procedures // *Vox Sang.* – 1963. – V. 8. – P. 438.
642. *Sturgeon P., Fisk R., Wintler C., Chertock R.* Observations with pure anti-C on a variant of C common in Negroes // *Proc. 7-th Congr. Int. Soc. Blood Transf.* – 1959. – P. 293–300.
643. *Sturgeon P., McQuiston D.* The status of routine blood typing with the AutoAnalyzer // *Am. J. Clin. Path.* – 1965. – V. 43. – P. 454.
644. *Sussman L.N.* The rare blood factor rh(") or E^u // *Blood.* – 1955. – V. 10. – P. 1241–1245.
645. *Sussman L.N., Wiener A.S.* An unusual Rh agglutino-gen lacking blood factors Rh^A, Rh^B, Rh^C and Rh^D // *Transfusion, Philad.* – 1964. – V. 4. – P. 50–51.
646. *Suyama K., Lunn R., Goldstein J.* Red Cell Surface cysteine residue (285) of D polypeptide is not essential for D antigenicity // *Transfusion.* – 1995. – V. 35. – P. 653–659.

647. *Svoboda R.K., Van West B., Grumet F.C.* Anti-Rh41, a new Rh antibody found in association with an abnormal expression of chromosome 1 genetic markers // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 150–156.
648. *Szymanski I.O., Araszkievicz P.* Quantitative studies on the D antigen of red cells with the D^u phenotype // *Transfusion.* – 1989. – V. 29. – P. 103–105.
649. *Tate H., Cunningham C., McDade M.G., Tippett P., Sanger R.* An Rh gene complex *Dc-* // *Vox Sang.* – 1960. – V. 5. – P. 398–402.
650. *Tessel J.A., Wilkinson S.L., Hines S.R., Issitt P.D.D.* Differences in the products of “Dc-” genes // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – N 5. – P.632.
651. *Thompson K., Barden G., Sutherland J. et al.* Human monoclonal antibodies to C, c, E, e, and G antigens of the Rh system // *Immunology.* – 1990. – V. 71. – P. 323–327.
652. *Thompson K.M., Melamed M.D., Eagle K. et al.* Production of human monoclonal IgG and IgM antibodies with anti-D (Rhesus) specificity using heterohybridomas // *Immunology.* – 1986. – V. 58. – P. 167–160.
653. *Thorpe S.J., Boulton C.E., Thompson K.M.* Immunohistochemical characterization of the Rh C^W antigen using human monoclonal antibodies // *Vox Sang.* – 1997. – V. 73. – P. 174–181.
654. *Tippett P.* A speculative model for the Rh blood groups // *Ann. Hum. Genet.* – 1986. – V. 50. – P. 241–247.
655. *Tippett P.* Blood group chimeras. A review // *Vox Sang.* – 1983. – V. 44. – N 6. – P. 333–359.
656. *Tippett P.* Rh blood group system: genes 1, 2 or 3? // *Biotest Bulletin.* – 1997. – V. 5. – P. 93–398.
657. *Tippett P.* Serological Study of the Inheritance of Unusual Rh and Other Blood Group Phenotypes. Ph. D: Thesis University of London, 1963.
658. *Tippett P., Lomas-Francis C., Wallace M.* The Rh antigen D: partial D antigens and associated low incidence antigens // *Vox Sang.* – 1996. – V. 70. – P. 123–131.
659. *Tippett P., Moore S.* Monoclonal antibodies against Rh and Rh related antigens // *J. Immunogenet.* – 1990. – V. 17. – P. 309–319.
660. *Tippett P., Sanger R.* Further observations on subdivisions of the Rh antigen // *D. ärztl. Lab.* – 1977. – V. 23. – S. 476–480.
661. *Tippett P., Sanger R.* Observations on subdivisions of the Rh antigen D // *Vox Sang.* – 1962. – V. 7. – P. 9–13.
662. *Tribedi B.B., Crosbie A.* A simplified and rapid papain method in Rh typing, antibody detection and compatibility testing // *J. Indian. Med. Ass.* – 1958. – V. 30. – N 4. – P. 113.
663. *Tuck I.M.* The albumin antibody in routine Rhesus grouping adaptation of the Chown capillary method // *Brit. Med. J.* – 1951. – V. 1. – P. 1490.
664. *Uchida I.A., Wang H.C., Ray M.* Dizygotic twins with XX/XY chimerism // *Nature.* – Lond., 1964. – V. 204. – P. 191.
665. *Umenishi F., Kajii E., Ikemoto S.* A new genomic polymorphism of Rh-polypeptide genes // *Biochem. J.* – 1994. – V. 299. – P. 203–206.
666. *Umenishi F., Kajii E., Ikemoto S.* Identification of two Rh mRNA isoforms expressed in immature erythroblasts // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1994. – V. 198. – P. 1135–1142.
667. *Unger L.J., Katz L.* The effect of trypsin on the Duffy factor // *J. Lab. Clin. Med.* – 1951. – V. 38. – P. 188.
668. *Unger L.J., Wiener A.S.* A «new» antibody anti-Rh^c, resulting from isosensitization by pregnancy with special reference to the heredity of a new Rh-Hr agglutinin Rh^c₂ // *J. Lab. Clin. Med.* – 1959. – V. 54. – P. 835–842.
669. *Unger L.J., Wiener A.S.* Some observations on blood factor Rh^A of the Rh-Hr blood group system // *Acta Genet. Med. Gemellol.* (2nd Suppl). – 1959. – P. 13–25.
670. *Unger L.J., Wiener A.S., Katz L.* Studies on blood factors Rh^A, Rh^B and Rh^C // *J. Exp. Med.* – 1959. – V. 110. – P. 495–510.

671. *Unger L.J., Wiener A.S., Wiener L.* New antibody (anti-Rh^B) resulting from blood transfusion in an Rh-positive patient // *J. AMA.* – 1959. – V. 170. – P. 1380–1383.
672. *Unger P., Ramgren O.* Automated techniques in blood group serology // *Proc. XI Congr. Int. Soc. Blood Transf. (Sydney).* – 1968 (Carger, Basel, N. Y.). – P. 1033–1043.
673. *V. d. Hart M., v. Loghem J.J.* Blood group chimerism // *Vox Sang.* – 1967. – V. 12. – P. 161–172.
674. *Valenzuela C.Y., Herrera P.* ABO, Rh, MNSs, sex and typhoid fever // *Hum. Hered.* – 1993. – V. 43. – N 5. – P. 301–310.
675. *Valery C., Hirsh N., Runek A.* et al. An automated low ionic antiglobulin test // *Transfusion.* – 1971. – V. 11. – N 2. – P. 110–116.
676. *Van der Schroeff J.G., Nijenhuis L.E., Meera Khan P.* et al. Genetic linkage between erythrokeratoderma variabilis and Rh locus // *Hum. Genet.* – 1984. – V. 68. – N 2. – P. 165–168.
677. *Van Dijk B.A., Boomsma D.I., de Man A.J.* Blood group chimerism in human multiple births is not rare // *Am. J. Med. Genet.* – 1996. – V. 61. – N 3. – P. 264–268.
678. *Victoria E.J., Mahan L.C., Masouredis S.P.* Anti-Rh₀(D) IgG binds to band 3 glycoprotein of the human erythrocyte membrane // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1981. – V. 78. – P. 2898–2902.
679. *Voak D.* Validation of new technology for antibody detection // *Vox Sang.* – 1994. – V. 3. – P. 113–115.
680. *Voak D.* Validation of new technology for antibody detection by antiglobulin tests (editorial) // *Transfus. Med.* – 1992. – V. 2. – P. 177–179.
681. *Voak D., Downie D., Campbell G., Tolliday D.* Optimal specification of AHG and microplate IAT for antibody detection with greater sensitivity than the DiaMed gel test (abstract) // *Transfus. Med.* – 1991. – P. 37.
682. *Voak D., Downie D., Haigh T., Cook N.* Improved antiglobulin tests to detect difficult antibodies: detection of anti-Kell by LISS // *Med. Lab. Sci.* – 1982. – V. 39. – P. 363–370.
683. *Voak D., Downie D., Moore B.* et al. Quality control of anti-human globulin tests: Use of replicate tests to improve performance // *Biotest Bull.* – 1986. – V. 1. – P. 41–52.
684. *Voak D., Haigh T., Downie D.* et al. Cell washing machines for antiglobulin tests. Replicate testing - a new method demonstrating the inefficiency of one widely used machine-the Sorvall CW1-AF2: Report to the DHSS Technical Branch, February 1981.
685. *Voak D., Scott M.* New technologies pretransfusion testing 2 // *Clin Lab Haemat.* – 1994. – V. 16. – P. 322–326.
686. *Vogt E.* Humane blod-chimaerer // *Nord. med.* – 1964. – V. 71. – P. 510.
687. *Vos G.H.* The evaluation of specific anti-G (CD) eluate obtained by a double absorption and elution procedure // *Vox Sang.* – 1960. – V. 5. – P. 472–478.
688. *Vos G.H., Kirk R.L.* A 'naturally-occurring' anti-E which distinguishes a variant of the E antigen in Australian aborigines // *Vox Sang.* – 1962. – V. 7. – P. 22–32.
689. *Vos G.H., Vos D., Kirk R.L., Sanger R.* A sample of blood with no detectable Rh antigens // *Lancet.* – 1961. – V. I. – P. 14–15.
690. *Wagner F.F., Ernst M., Sonneborn H.H., Flegel W.A.* A D^V-like phenotype is obliterated by A226P in parical D DBS // *Transfusion.* – 2001. – V. 41. – P. 1052–1058.
691. *Wagner F.F., Gassner C., Eicher N.* et al. Characterization of D category IV type IV, DFW, and DNB // *Transfusion.* – 1998. – V. 38 (Suppl.) – P. 63S, S230.
692. *Wagner F.F., Gassner C., Müller T.H.* et al. Molecular basis of weak D phenotypes // *Blood.* – 1999. – V. 93. – P. 385–393.
693. *Wagner F.F., Gassner C., Müller T.H.* et al. Three molecular structures cause Rhesus D category V. phenotypes with distinct immunohematologic features // *Blood.* – 1998. – V. 91. – P. 2157–2168.

694. *Wagner F.F., Hillesheim B., Flegel W.A.* D-category VII depends on amino acid substitution Leu(110)Pro // *Beitr. Infusionsther. Transfusionsmed.* – 1997. – V. 34. – P. 220–223.
695. *Wagner F.F., Kasulke D., Kerowgan M., Flegel W.A.* Frequencies of the blood groups ABO, Rhesus, D category VI, Kell, and of clinically relevant high-frequency antigens in south-western Germany // *Infusionsther Transfusionsmed.* – 1995. – V. 22. – N 5. – P. 285–290.
696. *Walker R., Argall C., Steane E.* et al. Js^b of the Sutter blood group system // *Transfusion, Philad.* – 1963. – V. 3. – P. 94–99.
697. *Wallace M., Lomas-Francis C., Tippett P.* The D antigen characteristic of R₀^{Har} is a partial D antigen // *Vox Sang.* – 1996. – V. 70. – N 3. – P. 169–72.
698. *Wardlaw S., Bove J., Seligston D.* An electronic method for the semiquantitative measurement of agglutination in red blood cell suspension and its application in an automated blood typing system // *American association of blood banks: 23-rd Ann. Meett.* – San-Francisko, 1970.
699. *Wattar B., Lambermott M., Govaerst A.* Automation of cross-matching and red cells antibody screening // *Vox Sang.* – 1982. – V. 42. – P. 169–179.
700. *Weiner W.* Eluting red-cell antibodies: a procedure and its application // *Brit. J. Haemat.* – 1957. – V. 3. – P. 276–283.
701. *Weisbach V., Ziener A., Zimmermann R.* et al. Comparison of the performance of four microtube column systems in the detection of red cell alloantibodies // *Transfusion.* – 1999. – V. 39. – P. 1045–1050.
702. *Westhoff C.M., Ferreri-Jacobia M., Mak D.O.* et al. Identification of the erythrocyte Rh blood group glycoprotein as a mammalian ammonium transporter // *J. Biol. Chem.* – 2002. – V. 277. – P. 12499–12502.
703. *Westhoff C.M., Silberstein L.E., Schultze A., Wylie D.E.* Characterization of the Rh blood group of the mouse // *Transfusion.* – 1998. – V. 38 (Suppl.). – P.38S, S130.
704. *Westhoff C.M., Storry J.R., Walker P.* A new hybrid *RHCE* gene (*CeNR*) is responsible for expression of a novel antigen // *Transfusion.* – 2004. – V. 44. – P.1047–1051.
705. *Wiener A.S.* A new test (blocking) for Rh sensitization // *Proc. Soc. exper. Biol.* – 1944. – V. 56. – P. 173.
706. *Wiener A.S.* Blood group nomenclature // *Science.* – 1958. – V. 128. – P. 849–852.
707. *Wiener A.S.* Genetic theory of Rh blood types // *Proc. Soc. exp. Biol.* – 1943. – V. 54. – P. 316–319.
708. *Wiener A.S.* Hemolytic reaction following transfusion of blood of the homologous group // *Arch. Pathol.* – 1941. – V. 32. – P. 227–250.
709. *Wiener A.S., Geiger J., Gordon E.B.* Mosaic nature of the Rh₀ factor of human blood // *Exp. Med. Surg.* – 1957. – V. 15. – P. 75–82.
710. *Wiener A.S., Moor-Jankovski J., Gordon E.B.* Blood groups apes and monkeys. IV. The Rh-Hr blood types of anthropoid apes // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1964. – V. 16. – P. 246–253.
711. *Wiener A.S., Peters H.R.* Hemolytic reaction following transfusion of blood of homologous group, with three cases in which the same agglutininogen was responsible // *Ann. Int. Med.* – 1940. – V. 13. – P. 2306–2322.
712. *Wiener A.S., Sonn E.B.* Additional variants of the Rh type demonstrable with a special human anti-Rh serum // *J. Immunol.* – 1943. – V. 47. – P. 461–465.
713. *Wiener A.S., Sonn E.B.* Heredity of Rh factor // *Genetics.* – 1943. – V. 28. – P. 157–161.
714. *Wiener A.S., Sonn E.B.* The Rh series of genes, with special reference to nomenclature // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1946. – V. 46. – P. 969–988.
715. *Wiener A.S., Sonn-Gordon E.B., Handman L.* Heredity of Rh blood types. VI. Additional family studies, with special reference to theory of multiple allelic genes // *J. Immunol.* – 1947. – V. 57. – P. 203–210.
716. *Wiener A.S., Unger L.J.* Further observations on the blood factors Rh^A, Rh^B, Rh^C and Rh^D // *Transfusion, Philad.* – 1962. – V. 2. – P. 230–233.

717. Wiener A.S., Ungler L.J. Rh factors related to the Rh₀ factor as a source of clinical problems. // J. Amer. Med. Ass. – 1959. – V. 169. – P. 696–699.
718. Willert B. A new testtube method for Rh grouping with use of incomplete Rh grouping with the use of incomplete Rh antibodies (Saline-trypsin method). A preliminary report // Scand. J. Lab. Invest. – 1955. – V. 7. – N 2. – P. 111.
719. Winter N., Milkovich L., Konugres A.A. A third example of the Rh antigen, E^w // Transfusion, Philad. – 1966. – V. 6. – P. 271–272.
720. Wolter L.C., Hyland C.A., Saul A. Refining The DNA polymorphisms that associate with the Rhesus c phenotype // Blood. – 1994. – V. 84. – P. 985–986.
721. Wolter L.C., Hyland C.A., Saul A. Rhesus-D genotyping using polymerase chain reaction // Blood. – 1993. – V. 82. – P. 1682–1683.
722. Woodruff M.F.A., Fox M., Buckton K.A., Jacobs P.A. The recognition of human blood chimaeras // Lancet. – 1962. – V. I. – P. 192–194.
723. Wootton C.D. An easy technique for Rh-grouping // J. Clin. Path. – 1950. – V. 3. – N 2. – P. 159.
724. Yamaguchi H., Okubo Y., Tomita T. et al. A case Rh gene complex cD–/cD– found in a Japanese // Proc. Jap. Acad. – 1969. – V. 45. – P. 618–620.
725. Yamaguchi Y., Tanaka S., Tsuji Y., Nakajima H. A new example of the rare D– (R⁰) of Rh blood groups in Japan // Proc. Jap. Acad. – 1965. – V. 41. – P. 493–498.
726. Yan L., Zhu F., Fu Q., He J. ABO, Rh, MNS, Duffy, Kidd, Yt, Scianna, and Colton blood group system in indigenous Chinese // Immunohematology. – 2005. – V. 21. – N 1. – P. 10–14.
727. Young N.A.F. Studies on concurrent sensitization and trypsinisation with the development of a simple trypsin tube test for Routine Rhesus grouping and as a screening test for incomplete antibodies // J. Clin. Path. – 1957. – V. 10. – N 3. – P. 236.
728. Zaino E.C. A new Rh phenotype, Rh₀rh, G-negative // Transfusion, Philad. – 1965. – V. 5. – P. 320–321.
729. Zhou Y.Y., Xiong W., Shao C.P. Whole Exon 5 and Intron 5 Replaced by RHD/CE in Partial D Phenotype D(Va) (Hus) // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. – 2005. – V. 1. – P. 140–142.
730. Zoutendyk A., Teodorczuk H. Rh factor C and G in South African Bantu // Proc. 8-th Congr. Int. Soc. Blood Transf. – 1962. – P. 183–186.
731. Zoutendyk A., Teodorczuk H. The Rh factor C in South African Bantu // Nature. – Lond., 1960. – V. 187. – P. 790–791.

Система RHAG

Антигены Duclos, DSLK и OI^a

Статус самостоятельной групповой системы получили антигены, располагающиеся на Rh-ассоциированном гликопротеине (RhAG). Ранее RhAG числился в системе резус как Rh50, но вскоре стало известно, что синтез указанного гликопротеина находится под контролем гена, расположенного на 6-й хромосоме независимо от локуса RH, располагающегося на 1-й хромосоме (Daniels [1]). Система включает 3 антигена: 2 часто встречающихся (Duclos и DSLK) и 1 редко встречающийся – OI^a.

Антиген Duclos описан Habibi и соавт. в 1978 г. [2]. Вначале он был включен в систему резус под номером Rh38, однако позднее было установлено, что этот антиген является продуктом гена, независимого от локуса RH.

Антиген OI^a (от фамилии семьи Oldeide), обнаруженный Kornstad [3] у норвежцев, также был отнесен к системе резус, поскольку был ассоциирован со

слабой экспрессией антигенов C, c, E и e, однако было показано, что он не является частью системы Rh.

Проведено секвенирование ДНК Duclos-отрицательного, DSLK-отрицательного и 2 O^{1a}-положительных лиц.

Рекомбинантные протеины удалось экспрессировать в клетках линии HEK 293. Ранее на этих клетках был экспрессирован мутантный RhAG с аминокислотной заменой Gln 106 Glu, который не реагировал с антителами анти-Duclos. Duclos-отрицательный и DSLK-отрицательный доноры оказались гомозиготными по мутациям Gln 106 Glu и Lys 164 Gln соответственно. Антиген, открываемый антителами анти-DSLK, напоминал антиген Duclos, поэтому получил свое обозначение в виде аббревиатуры DSLK (Duclos-like – Даклос-подобный). Анти-DSLK-антитела, так же как и анти-Duclos-антитела, давали отрицательные реакции с эритроцитами Rh_{null}U⁻, но реагировали с эритроцитами Rh_{null}U⁺. Однако анти-DSLK-антитела образовались у Duclos-положительного лица, поэтому не могли быть идентичны анти-Duclos-антителам (Tsuneyama и соавт. [6]).

Два члена норвежской семьи Олдейд, имевшие фенотип O^{1a}+, оказались гетерозиготными по мутации Ser 227 Leu. Один индивид японского происхождения с фенотипом Rh_{mod} был гомозиготным по этой мутации, и его эритроциты также были O^{1a} (Tsuneyama и соавт. [6]).

Синтез всех трех антигенов (Duclos, DSLK и O^{1a}) контролируется одним и тем же геном *RHAG*, который находится на хромосоме 6 в позиции бp11-21.1. В номенклатуре ISBT антигены Duclos, O^{1a} и DSLK получили обозначения 030001, 030002 и 030003 (RHAG1, RHAG2 и RHAG3) соответственно (Tilley и соавт. [4, 5]).

Список литературы

1. Daniels G.L. Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
2. Habibi B., Fouillade M.T., Duedary N. et al. The antigen Duclos: a new high frequency red cell antigen, related to Rh and U // Vox Sang. – 1978. – V. 34. – P. 302–309.
3. Kornstad L. A rare blood group antigen, O^{1a} (Oldeide), associated with weak Rh antigens // Vox Sang. – 1986. – V. 50. – P. 235–239.
4. Tilley L., Gaskell A., Poole J., Daniels G. Duclos-negative and substitutions in external loops of the Rh-associated glycoprotein // Vox Sang. – 2008. – V. 95 (Suppl.). – 37 (Abstract).
5. Tilley L., Green C., Poole J. et al. A new blood group system, RHAG: three antigens resulting from amino acid substitutions in the Rh-associated glycoprotein // Vox Sang. – 2010. – V. 98. – P. 151–159.
6. Tsuneyama H., Osagawara K., Uchikawa M. et al. Identification of two new mutations in the *RhAG* gene of Japanese with Rh_{mod} phenotype // Transfusion. – 2008. – V. 48 (Suppl.). – P. 185A–186A.

Глава 5.

Система Kell

Антигены системы Kell (Келл) (табл. 5.1) разделяют на 4 группы.

1-я группа – 11 антигенов, объединенных в 5 подгрупп: K и k; Kp^a, Kp^b и Kp^c; Js^a и Js^b; K11 (Cote) и K17 (Wk^a); K14 (San) и K24 (Cls). Аллельная взаимосвязь генов внутри подгрупп четко установлена.

2-я группа – 7 часто встречающихся антигенов: K12 (Voc), K13, L18, K19 (Sub), K22, TOU и RAZ, не имеющих антитетичных партнеров.

3-я группа – 3 редко встречающихся антигена: Ul^a, K23 и VLAN, молекулярная основа которых расшифрована и представляет собой простые аминокислотные замены.

4-я группа – 3 часто встречающихся антигена: Kц, k-like и Km. Молекулярная основа этих антигенов не ясна. Для того чтобы установить аминокислотную последовательность, обуславливающую их специфичность, необходимо сравнить два Kell-полипептида: содержащий и не содержащий указанные антигены. Однако лица, лишенные этих антигенов, практически не встречаются.

Kell-фенотип зависит от двух различных генных локусов. Синтез антигенного вещества Kell осуществляет локус *KEL*, который расположен на хромосоме 7. Экспрессию антигенов Kell контролирует другой локус – *XK*, находящийся на X-хромосоме. Ген *XK* продуцирует Kx-протеин, который является подложкой и одновременно составной частью Kell-гликопротеина (рис. 5.1).

Локус *KEL* в отличие от локусов *D* и *CE* системы резус более компактен. Кроссинговер в нем не наблюдается, генные конверсии редки. Один гаплотип *KEL* продуцирует несколько часто встречающихся (общих для всех людей) Kell-антигенов, но не более одного редко встречающегося.

Антигены Kell расположены на Kell-гликопротеине (трансмембранном гликопротеине CD238), имеющем мол. массу 93 кДа. Основная часть Kell-антигенов размещается в экстрацеллюлярной части Kell-гликопротеина (см. рис. 5.1), что, по-видимому, и делает его столь иммуногенным.

Гликопротеины Kell относятся к цинксодержащим металлопротеинам. Они обладают свойствами эндопептидаз и имеют некоторое сходство с так называемым общим антигеном острого лимфобластного лейкоза.

Молекулярный субстрат большинства Kell-антигенов известен. Их серологический полиморфизм обусловлен простыми аминокислотными заменами в Kell-гликопротеине (см. табл. 5.1).

Система Kell тесно связана с двумя другими независимыми системами – Kx

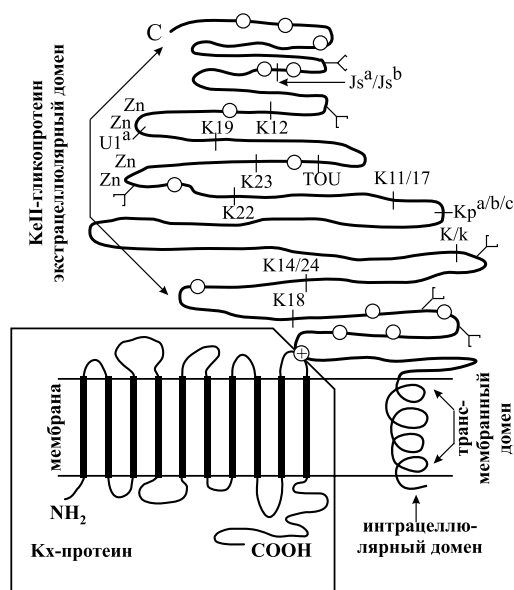


Рис. 5.1. Архитектура Kell-гликопротеина и Kx-протеина (гипотетическая схема по Но и соавт. [198] и др. авторам).

- – цистеиновые остатки,
- ⊕ – цистеиновый остаток – место соединения Kell-гликопротеина и Kx-протеина,
- Y – участки присоединения *N*-гликанов (гликозилирования),
- | – позиции аминокислотных замен, определяющие специфичность антигенов Kell,
- Zn – цинксвязывающие участки.

и Gerbich. От последних зависит степень выраженности антигенов Kell на поверхности клетки.

Описаны редкие фенотипы, в которых большинство Kell-антигенов слабо выражены или отсутствуют (фенотипы McLeod, K_{mod}^+ , транзиторный K^+ или K^- , K_0). Исключение представляет антиген K_u , который присутствует на всех эритроцитах, в том числе на Kell-дефицитных и K_0 .

Отсутствие Kell-антигенов и ослабленная их экспрессия могут быть обусловлены несколькими причинами: 1 – гомозиготностью по молчащему гену *KEL*-локуса; 2 – эпистатическим подавлением *KEL*-локуса – эпистазией генов Gerbich; 3 – блокадой антигенных участков Kell-гликопротеина аутоантителами (транзиторный K^-) или бактериальной модификацией (транзиторный K^+); 4 – нарушением синтеза Kx-протеина и другими, не вполне ясными причинами. Дефицитные Kell-фенотипы передаются по наследству (K_{mod}^+ , McLeod), но, по-видимому, могут формироваться и как следствие соматических мутаций.

Наибольшей иммуногенностью обладает фактор K (синонимы: Kell, KEL1, K1). Его определение регламентировано нормативными документами [54, 55] и является функциональной обязанностью иммуносерологов службы крови.

Антигены Kell представляют также интерес для антропологов [13] и судебных медиков [3].

Антигены системы KEL

Обозначение			Частота среди европейцев, %	Молекулярная основа	Год открытия [источник]
авторское	традиционное	ISBT			
Kelleher (Kell)	K	KEL1	9	Met 193 Thr	1946 [133]
Cellano	k	KEL2	99,8	Thr 193 Met	1949 [249]
Penney	Kp ^a	KEL3	2,3	Trp 281 Arg/Gln	1957 [87]
Rautenberg	Kp ^b	KEL4	> 99,9	Arg 281 Trp/Gln	1958 [88]
Peltz (K _o)	Ku	KEL5	> 99,9	Не установлена	1961 [134]
Sutter	J _s ^a	KEL6	1, у негров 19,5	Pro 597 Leu	1959 [176]
Matthews	J _s ^b	KEL7	> 99,9	Leu 597 Pro	1963 [183]
	K ^w	KEL8*	5,0		1965 [106]
Claas	KL	KEL9*	99,0		1968 [379]
Karhula	U1 ^a	KEL10	< 0,1; у финнов 2,6	Val 494 Glu	1968 [169]
Cote		KEL11	> 99,9	Val 302 Ala	1976 [185]
Bockman	Boc	KEL12**	> 99,9	His 548 Arg	1973 [272]
Sgro		KEL13**	> 99,9	Не установлена	1974 [262]
Santini	San	KEL14	> 99,9	Arg 180 Pro/His/Cys	1973 [195]
	K _x	KEL15*	> 99,9	Не установлена	1971 [273]
	k-like	KEL16	99,8	Не установлена	1975 [267]
Weeks	Wk ^a	KEL17	0,3	Ala 302 Val	1974 [356]
Marshall		KEL18**	> 99,9	Arg 130 Trh/Gln	1975 [98]
Sublett		KEL19**	> 99,9	Arg 492 Gln	1979 [234]
	Km	KEL20	> 99,9	Не установлена	1968 [377]
Levay	Kp ^c	KEL21	< 0,1	Gln 281 Arg/Trp	1979 [403]
Ikar		KEL22**	> 99,9	Ala 322 Val	1982 [96]
		KEL23**	< 0,1	Arg 382 Gln	1987 [270]
	Cls	KEL24	2,0	Pro 180 Arg	1985 [160]
	VLAN	KEL25	< 0,1	Arg 248 Gln	1996 [215]
	TOU	KEL26	> 99,9	Arg 406 Gln	1995 [213]
	RAZ	KEL27	> 99,9	Glu 299 Lys	1994 [148]
	VONG	KEL28			2003 [*]
	KALT	KEL29			2006 [*]

Обозначение			Частота среди европеоидов, %	Молекулярная основа	Год открытия [источник]
авторское	традиционное	ISBT			
	KTIM	KEL 30			2006 [*]
	KYO	KEL31			2006 [*]
	KUCI	KEL32	> 99,9		2007 [*]
	KANT	KEL33	> 99,9		2007 [*]
	KASH	KEL34	> 99,9		2007 [*]
KEL-дефицитные фенотипы	$K_{o(\text{null})}$				1957 [125]
	McLeod		Очень редко		1961 [86]
	Leach				1985 [204]
	Mullins				1988 [308]
	Allen				1993 [147]
	K_{mod}				1995 [322]
	Транзиторийный K+/K-			Редко	K- стали K+ K+ стали K-

* Kell-антигены, исключенные из системы Kell,

** Антигены пара-KEL,

[*] См. гл. 37 раздел «Системы Kell и Kx».

Номенклатура

До 1961 г. было принято буквенное обозначение антигенов Kell: K, k, Kp^a, Kp^b, Js^a и т. д. В 1961 г. Allen и Rosenfield [89] предложили буквенно-цифровое обозначение: K1 (K), K2 (k), K3 (Kp^a), K4 (Kp^b) и т. д., которое было положено в основу международной классификации.

В соответствии с рекомендациями номенклатурного комитета Международного общества трансфузиологов – International Society of Blood Transfusion (ISBT) с 1985 г. для обозначения указанной системы принят символ KEL.

По классификации ISBT каждой системе антигенов эритроцитов присвоен трехзначный код, каждому антигену – трехзначный номер, например: системе ABO – 001, антигену A – 001001, B – 001002, MNSs – 002, Rh-Hr – 004, Lutheran – 005 и далее в хронологическом порядке их открытия. Системе антигенов KEL присвоен код 006. Антиген K обозначается как 006001, антиген k – 006002, антигены Пенни и Раутенберг соответственно 006003 и 006004 и т. д. В повседневной практической работе чаще используют буквенное (K, k, Kp^a, Kp^b) или буквенно-цифровое (K1, K2, K3, K4) обозначение (см. табл. 5.1).

Некоторые антигены после уточнения переведены в другие антигенные системы. Так, антигены K^w, KL, Kx, причисленные сначала к системе KEL, из нее выведены, поскольку относятся к другим антигенным системам.

По правилам ISBT при перемещении антигена из одной системы в другую или исключении из номенклатуры его порядковый номер остается свободным и не используется для обозначения каких-либо других антигенов. В связи с этим в номенклатуре системы KEL имеются пропуски – номера 008, 009, 015, первоначально присвоенные антигенам K^w, KL и Kx соответственно.

Аргументы в пользу шестизначного обозначения ISBT, пригодного для компьютерной обработки, неоспоримы, однако традиционное обозначение более удобно и информативно для большинства иммуносерологов. Антитетическая связь между антигенами более наглядна при обозначении K и k, Kp^a и Kp^b, Js^a и Js^b, чем K1 и K2, K3 и K4, K6 и K7.

К и k

В 1945 г., вскоре после открытия резус-фактора, англичане Coombs, Mourant и Race [132] разработали антиглобулиновую пробу, получившую название пробы Кумбса. Фактор Kell (K) был одним из первых антигенов, открытых с помощью этого метода.

Анализируя причину желтухи у новорожденного одной из родильниц (миссис Kelleher), Coombs, Mourant и Race [133] обнаружили необычные антитела, которые нельзя было отнести к системе резус. Сыворотка крови г-жи Kelleher реагировала с эритроцитами мужа и ребенка, а также эритроцитами примерно 7 % произвольно взятых лиц независимо от их групповой- и резус-принадлежности. Новый фактор эритроцитов получил название Kell (K) – по фамилии носительницы антител.

Позднее антитела такой же специфичности выявили Wiener, Sonn-Gordon [396] в сыворотке крови больных, перенесших гемотрансфузионные осложнения.

В настоящее время обнаружение анти-K-антител не является редкостью. Антиген K – сильный иммуноген, и даже одна трансфузия эритроцитов, одна беременность или один аборт могут вызвать аллоиммунизацию [7, 21, 79]. По иммуногенности фактор K стоит на втором месте после D. Частота анти-Kell-антител среди аллоиммунизированных составляет более 5 %, что еще раз подчеркивает значение фактора K в трансфузиологии и необходимость типирования доноров и реципиентов по этому антигену [20, 21, 23, 24].

Спустя 3 года после открытия Kell-фактора Levin и соавт. [249] обнаружили антитела, агглютинирующие эритроциты 99,8 % лиц, и установили антитетическую связь определяемого с их помощью антигена с антигеном Kell. Второй антиген был назван Cellano (k) (в русской транскрипции Челлано) также по фамилии женщины, в крови которой были выявлены антитела. Аллельность генов K и k подтверждена популяционными и посемейными исследованиями [250, 251, 318, 339]: K и k являются продуктом кодоминантных аллелей. Лица, не содержащие антигена K, всегда содержат k и, наоборот, лица, не имеющие k, содержат K. Оба антигена могут присутствовать на эритроцитах вместе – фенотип Kk. Отсутствие обоих антигенов (фенотип K₀) встречается редко и, как правило,

сочетается с патологией (см. K_o). Как указано выше, антиген К имеет обозначение ISBT KEL1, антиген к обозначают как KEL2.

Кр^a и Кр^b

Третий антиген системы Kell, Пенни (Penney), получивший обозначение Кр^a, описали в 1957 г. Allen и Lewis [87]. Те же авторы совместно с Fudenberg [88] обнаружили аллельный фактор Раутенберг (Rautenberg), обозначенный соответственно Кр^b.

Открытие антигенов Кр^a и Кр^b изменило представление о том, что Kell является простой диаллельной системой, включающей только 2 антигена, К и к, а представляет собой полиаллельную систему. Антигену Кр^a присвоено обозначение ISBT KEL3, антигену Кр^b – KEL4.

Гены Kr^a и Kr^b имеют своеобразное сцепление с генами k и K . Они передаются по наследству в виде одного из трех комплексов: kKr^a , kKr^b или KKr^b , но не KKr^a [141, 154, 252, 318, 402]. Комплекс KKr^a формируется при наследовании гена K от одного родителя, а гена Kr^a – от другого. Иными словами, фенотип $K+Kp(a+)$ соответствует положению генов K *транс* Kr^a . Одновременная передача потомству K и Kr^a от одного родителя (K *цис* Kr^a) до настоящего времени не выявлена, несмотря на большое количество обследованных семей. Таким образом, антиген К наследуется всегда с антигеном Кр^b (K *цис* Kr^b), а антиген Кр^a – всегда с антигеном к (Kr^a *цис* k).

Ген Kr^a подавляет активность других генов KEL , расположенных в позиции *цис* (см. Kr^a -*эффект*).

Частота антигена Кр^a составляет 2,3 %, антигена Кр^b – 99,9 % [55, 87, 141, 318] (см. табл. 5.1, 5.7, 5.8).

Антиген Кр^b, по-видимому, более иммуногенен, чем Кр^a. Об этом свидетельствует следующий расчет: на 0,1 % реципиентов Кр(b–) приходится 99,9 % доноров Кр(b+), а на 2,3 % реципиентов Кр(a–) – 97,7 % доноров Кр(a+). Вероятность аллоиммунизации реципиента (или беременной) антигеном Кр^a в 23 раза выше, чем антигеном Кр^b. В то же время антитела анти-Кр^a встречаются не намного чаще, чем анти-Кр^b.

Кр^c

Антиген Кр^c впервые был описан в 1945–1946 гг. Callender, Race и Paykos [117, 118] в одной английской семье. В то время этот антиген именовали Levay в соответствии с сывороткой анти-Levay, с помощью которой он был обнаружен. Только 34 года спустя, в 1979 г., Yamaguchi с соавт. [403] и Gavin с соавт. [173] установили, что антиген Levay и антиген Кр^c представляют собой идентичную специфичность. Авторы нашли донора, японку, эритроциты которой Кр(a–b–) реагировали с сывороткой, содержащей анти-Levay-антитела, т. е. были Кр(a–b–c+). При исследовании семьи пробанда ими было установлено, что антиген Levay (Кр^c) относится к системе Kell и является продуктом гена Kr^c , третьего аллеля сублокуса Kr .

Антиген Kp^c относят к редким – его частота составляет 0,23 % [225] (см. табл. 5.1).

Единичные гомозиготы Kp^c/Kp^c , описанные Daniels [57] среди японцев, были выявлены в результате идентификации анти- Kp^b -антител, содержащихся в их сыворотках.

Kikuchi и соавт. [225] нашли 2 членов одной японской семьи, которые имели фенотип $Kp(a-b-c+)$ и являлись гомозиготными по гену Kp^c и гену K^o .

Антиген Kp^c (Levay) был обнаружен, как указывалось выше, среди англичан [117, 118] и у 1 испано-американца $Kp(a+b-c+)$, имевшего анти- Kp^b -антитела.

Lee и соавт. [241] установили, что специфичность антигенов Kp^a , Kp^b и Kp^c обусловлена простыми нуклеотидными заменами в кодоне 281 экзона 8 (см. табл. 5.1). Антиген Kp^a инициирован триплетом TGG, кодирующим триптофан. Триплет CGG, кодирует аргинин, что соответствует антигену Kp^b . Триплет CAG, кодирующий глутамин, обуславливает специфичность Kp^c .

В экспериментах с сайтнаправленным мутагенезом Yazdanbakhsh и соавт. [404] подтвердили, что отличие Kp^a и Kp^b обусловлено именно указанной заменой – Trp 281 Arg.

Мутации Kp^a и Kp^c являются весьма информативными и могут быть использованы при генотипировании с помощью ПЦР [150, 241].

Js^a и Js^b

Антиген Sutter (Catтер) – Js^a , описали в 1958 г. Giblett [175] и годом позже Giblett и Chase [176] у американских негров, проживающих в Сиэтле (США). Антитела анти- Js^a авторы обнаружили у белого американца (мистера Sutter), получившего переливание эритроцитов, как теперь очевидно, от донора негра.

Антиген Js^a практически не встречается у европейцев – все они, за крайне редким исключением, Js^a -отрицательные (Mourant и соавт. [290]). Антиген Js^a был обнаружен лишь у одного белого европейца [318] и в одной арабской семье, живущей в Израиле (Levene и соавт. [246]). У японцев антиген Js^a не найден (Ito и соавт. [209]). Носителями антигена Js^a являются исключительно негры, среди которых около 16 % имеют группу $Js(a+)$ [176, 212, 352].

Через 5 лет после открытия антигена Js^a Walker и соавт. [386, 387] обнаружили антигенетичный антиген Js^b , который оказался в противоположность антигену Js^a часто встречающимся и присутствовал на эритроцитах большинства доноров, как негров, так и белых. Антитела анти- Js^b были найдены авторами в сыворотке негритянской женщины, по-видимому, гомозиготной по Js^a (Js^a/Js^a), поскольку она была $Js(a+)$; 4 ее детей, 2 сестры и 10 их детей также были $Js(a+)$. При исследовании сыворотки женщины с эритроцитами 1269 доноров негров Walker и соавт. [387] нашли 13 образцов, давших отрицательный результат. Исследование этих 13 образцов сывороткой анти- Js^a показало, что 12 из них содержат антиген Js^a . Иными словами, почти все лица $Js(b-)$ оказались $Js(a+)$, что указывало на аллельные отношения генов Js^a и Js^b .

Из 10 848 американских негров, тестированных Beattie и соавт. [100] с

помощью сыворотки анти- J_s^b , только 34 (0,31 %) были $J_s(b-)$. Лиц с фенотипом $J_s(a+b-)$ среди европеоидов и монголоидов не обнаружено.

Первое время после открытия антигена J_s^a , а затем J_s^b считали, что они представляют собой новую систему, независимую от ранее открытых. Установлено, что антигены J_s^a и J_s^b не связаны с системой АВО, Rh-Hr, P, Lutheran и др. Недоказанной оставалась лишь возможная связь J_s^a и J_s^b с системой Kell. Трудность заключалась в том, что антиген J_s^a в сочетании с антигеном К встречается крайне редко (J_s^a практически отсутствует у белых, К редко выявляли у негров,) и проследить характер их наследования на примере одной семьи длительное время не представлялось возможным.

Первые данные о том, что J_s^a и J_s^b могут относиться к системе Kell, получили Stroop и соавт. [357]. Авторы показали, что клетки K_{\circ} , лишенные антигенов К и к, не содержат также J_s^a и J_s^b , т. е. являются $J_s(a-b-)$. Далее было установлено, что фенотип McLeod и другие Kell-дефицитные фенотипы наряду с подавленной продукцией антигенов Kell характеризуются слабой экспрессией антигенов J_s^a и J_s^b , что также послужило основанием считать гены J_s^a и J_s^b частью локуса *KEL*.

Обследование около 4000 доноров негров позволило выявить 6 человек с редким фенотипом $K+J_s(a+)$, а последующие семейные исследования подтвердили, что антигены J_s^a и J_s^b контролируются локусом *KEL* (Morton и соавт. [288]).

Принадлежность к той или иной группе по антигенам J_s обусловлена 2 нуклеотидными заменами в экзоне 17 локуса *KEL*, кодирующими соответствующую аминокислотную последовательность.

По данным Lee и соавт. [240], антиген J_s^a ассоциирован с замещением С 1910, кодирующим Pro в позиции 597 и замещением G 2019, кодирующим Leu в позиции 633; антиген J_s^b ассоциирован с замещением Т 1910, кодирующим Leu в позиции 633.

Yazdanbakhsh и соавт. [404], используя сайтнаправленный мутагенез, подтвердили, что J_s^a/J_s^b -полиморфизм обусловлен заменой С 1910 Т.

Антиген J_s^a получил индекс ISBT KEL6, антиген J_s^b – KEL7.

K11 и K17 (Cote и Wk^a)

Cote (K11)

Guevin и соавт. [186] в 1971 г. и затем в 1976 г. [185] исследовали сыворотку крови француженки из Канады миссис Cote. Сыворотка реагировала с эритроцитами всех фенотипов, за исключением собственных эритроцитов женщины и 2 из 8 ее сибсов. Тот факт, что антитела Cote-сыворотки, как обозначили ее авторы, не взаимодействовали с эритроцитами K_{\circ} , указывал на принадлежность выявляемого с их помощью антигена к системе Kell. Эритроциты фенотипа McLeod, на которых очень слабо экспрессированы антигены системы Kell, визуально не реагировали с сывороткой Cote, однако были способны адсорбировать эти антитела. Антиген, определяемый сывороткой Cote, получил обозначение

K11 и был причислен к категории пара-Kell-антигенов. Лица, не имеющие антигена K11 (фенотип K:-11), встречаются редко. В период открытия и изучения этого антигена, до начала 1980-х годов, было описано всего лишь несколько случаев [185, 195, 223, 318, 335].

Wk^a (K17)

Антиген Wk^a получил свое название по фамилии донора (г-на Weeks), кровь которого была перелита больному и послужила причиной появления антител, обозначенных анти-Wk^a. Антиген Wk^a встречается редко. По данным Strange и соавт. [356], из 11 076 доноров Оксфорда и Бристоля только 32 человека имели этот антиген. Авторы обратили внимание на определенную связь антигена Wk^a с системой Kell, в частности они отметили, что антиген Wk^a чаще встречается в комбинации с антигеном k, чем K. Так, в упомянутой рандомизированной выборке из 11 076 доноров частота Wk(a+) составила 0,3 %. В то же время среди 6956 специально отобранных лиц с фенотипом K+k+ частота лиц Wk(a+) составила 0,1 % (7 человек), что, несомненно, свидетельствует о частичном сцеплении генов *Wk^a* и *k*. Соотношения генов *K*, *Wk^a* и *k* напоминают соотношение генов *K*, *Ul^a* и *k*. В последнем случае ген *Ul^a* подобно гену *Wk^a* чаще наследуется в комбинации с геном *k*, чем с *K*. По-видимому, существует не исследованное еще явление более частого сочетания широко распространенных генов по сравнению с сочетанием редких генов. Эти различия могут проявляться при сравнении относительных показателей частоты сочетания генов, например при сравнении частоты лиц K+Wk(a+) и K-Wk(a+) с частотой распределения антигенов K, Wk^a и k в популяции. Уместно отметить, что среди примерно 1000 доноров с эритроцитами Kp(a+) не было обнаружено ни одного человека Wk(a+), что является дополнительным свидетельством связи антигена Wk^a с системой Kell.

Окончательное заключение о том, что антиген Wk^a принадлежит системе Kell, Strange и соавт. [356] сделали благодаря обследованию членов семей 5 из 7 упомянутых выше лиц K+Wk(a+). Оказалось, что Wk^a всегда передавался по наследству с k и авторы не наблюдали иных рекомбинаций. Таким образом, список редких Kell-антигенов был пополнен еще одним антигеном (Wk^a), получившим номер K17.

Аллельная связь Wk^a и Cote

Некоторое время антиген Cote, обнаруженный Guevin и соавт. [185], и антиген Wk^a, описанный Strange и соавт. [356], считались независимыми друг от друга. Антигену Cote, как упоминалось выше, был присвоен номер K11, антигену Wk^a – K17, в порядке их регистрации. После того как были найдены лица с фенотипом Wk(a-)Cote+ и, наоборот, Wk(a+)Cote-, стало ясно, что указанные антигены являются антигенными и контролируются четвертой парой аллельных генов системы Kell – *Wk^a* и *Wk^b* [335, 356] (если ген *Cote* именовать как *Wk^b*). Антиген Wk^b (K11) встречается почти у 100 % людей, антиген

Wk^a (K17) – примерно у 0,3 %, поэтому фенотип Wk(a+b-) представляет собой чрезвычайную редкость.

K11 и K17 различаются одной нуклеотидной заменой (Т → С) в экзоне 8 гена *KEL*. Т 1025 кодирует Val в позиции 302 – K11; С 1025 – Arg в позиции 302 – K17 (Lee и соавт. [241]). Эта мутация создает дополнительный *MscI*-участок рестрикции в аллеле *K17*.

K14 и K24

В 1973 г. Heisto и соавт. [195] и затем в 1976 г. Wallace и соавт. [388] описали часто встречающийся антиген, который получил обозначение K14, поскольку, как показали авторы, имел отношение к системе Kell. Антитела анти-K14 были обнаружены в сыворотке крови жительницы местечка Каюн (штат Луизиана, США), имевшей 7 беременностей, трансфузий не было. Четвертая и пятая беременности закончились искусственным прерыванием, шестая и седьмая – рождением живых доношенных детей. Оба новорожденных имели положительную прямую пробу Кумбса, вызванную K14-антителами. У последнего новорожденного наблюдали анемию и гипербилирубинемия, однако обменного переливания крови не потребовалось. Родители женщины имели фенотип K:-14 и, как указали авторы, не являлись кровными родственниками.

Второй образец анти-K14-антител обнаружили Frank и соавт. [166]. Первоначально эти антитела были названы анти-Dp, но вскоре Sabo и соавт. [336] показали, что анти-Dp и анти-K14 представляют собой одну и ту же специфичность. Женщина, у которой нашли анти-Dp (=K14)-антитела, была жительницей местечка Байу (того же штата). Она также имела беременности (гемотрансфузий не было), однако в отличие от первого пробанда ее родители были двоюродными братом и сестрой. Поскольку женщинам с анти-K14-антителами не производили трансфузий, авторы не могли сделать какого-либо заключения относительно значения этих антител в клинике.

Антиген K24 (CIs), антитетичный антигену K14, обнаружили в 1985 г. Eicher и соавт. [160]. Антитела к этому редкому антигену найдены у белой женщины, жительницы Нового Орлеана (все тот же штат Луизиана). При исследовании ее сыворотки с 60 образцами стандартных эритроцитов, содержащих различные редко встречающиеся антигены Kell, авторы нашли единственный образец, с которым она дала положительную реакцию. Этот образец был K14-. Два других образца эритроцитов K14-, взятые для дополнительного исследования, также агглютинировались этой сывороткой. Таким образом, эксперименты убедительно показали, что эритроциты, не содержащие антигена K14, содержат антиген K24, иными словами, K14 и K24 представляют собой пару антитетичных антигенов.

Далее Eicher и соавт. [160] нашли, что антигену K24 свойствен эффект дозы, в частности титр анти-K24-антител с эритроцитами K14-K24+ (K24/K24) существенно превышал результаты титрования этих антител с эритроцитами K14+K24+ (K14/K24).

Молекулярно-биологические исследования Lee и соавт. [234] подтвердили, что *K14* и *K24* являются аллелями (см. *Молекулярная основа антигенов Kell*).

Получены мышинные моноклональные IgG анти-*K14*-антитела [144, 297].

Другие редкие и частые антигены Kell

Редкими Kell-антигенами у европеоидов являются J_s^a , U_1^a , K_r^c (или *Levay*), *K23*, *VLAN*, частота которых составляет менее 0,1 %.

Частые антигены, среди которых большинство пара-Kell, присутствуют практически у всех людей за чрезвычайно редким исключением. К частым относятся антигены *Bockman*, *Sgro*, *Marshall*, *Sublett*, *Km*, *Ikar*, *TOU* (см. табл. 5.1).

Обе упомянутые категории антигенов (редкие и частые) отсутствуют на эритроцитах K_o , слабо экспрессированы или совсем не экспрессированы на эритроцитах с фенотипом *McLeod*. Как показано с помощью иммунохимических методов, все они, за исключением *K24*, расположены на Kell-гликопротеине [210, 213, 215, 269, 307, 310], и их молекулярное строение изучено, кроме *K5* (*Ku*), *K13* (*Sgro*), *K16* (*k-like*), *K30* (*Km*).

Пара-KEL-антигены

В группу пара-KEL выделены антигены, связь которых с системой KEL недостаточно подтверждена популяционными и посемейными исследованиями, но результаты ДНК-типирования носителей антигенов и антител дают основание полагать, что таковая может иметь место. KEL и пара-KEL располагаются на одном протеине [241]. Трудность причисления пара-KEL-антигенов к системе KEL обусловлена высокой частотой их встречаемости – почти 100 %. Для того чтобы найти людей, не содержащих пара-KEL-антигенов, и доказать существование антигенных партнеров, требуется обследовать огромное число людей. Однако эти антигены могут и не иметь антигенного партнера, а антитела к ним продуцируют единичные лица, имеющие редкую, возможно неповторимую, точечную мутацию в локусе *KEL*.

К пара-KEL-антигенам относятся *Bockman*, *Sgro*, *Marshall*, *Sublett*, *Ikar*, *K23*. Им присвоены соответствующие порядковые номера и индексы ISBT (см. табл. 5.1).

Некоторые антигены, относимые ранее к пара-KEL, например *Cote* и *Santini*, переведены в разряд образующих систему Kell: *Cote* (*K11*), как указывалось выше, является аллелем четвертой пары антигенных партнеров – *K11* и *K17*; *Santini* (*K14*) – аллелем пятой пары антигенных партнеров – *K14* и *K24*.

Ku (K5)

Антиген *Ku* присутствует на эритроцитах всех людей, за исключением лиц K_{null} (см. K_o). Соответственно антитела анти-*Ku* могут вырабатывать только лица с фенотипом K_o , эритроциты которых лишены всех известных антигенов Kell, в том числе антигена *Ku*.

История открытия антигена *Ku* мало чем отличается от истории обнаружения

других антигенов эритроцитов, но вместе с тем имеет свои оттенки. В 1957 г. Chown и соавт. [125] описали женщину (миссис Peltz), эритроциты которой не содержали 4 известных к тому времени антигенов Kell: K, k, Kp^a и Kp^b. Это было первое описание необычного фенотипа K-k-Kp(a-b-), получившего название K₀. В сыворотке крови миссис Peltz авторы обнаружили антитела, которые затем более подробно были изучены Cogogan и соавт. [134]. Сыворотка анти-Пельтц, как ее обозначили сначала, содержала смесь антител против нескольких антигенов Kell. Они реагировали с эритроцитами K⁺ и k⁺. С помощью методов дифференциальной адсорбции и элюции антител эритроцитами K-k⁺, K+k⁻ и Kp(a+b-) было показано, что в сыворотке анти-Пельтц присутствовало антитело, которое, будучи изолированным от других антител, реагировало со всеми эритроцитами, кроме фенотипа Kell_{null}. Это антитело получило обозначение анти-Ku. Авторами был сделан вывод, что Ku-антитела направлены к антигену, присутствующему на всех эритроцитах, несущих антигены Kell, независимо от их сочетания.

Ku-антитела реагируют с эритроцитами лиц, имеющих фенотип McLeod (см. *McLeod*), при котором антигены Kell выражены крайне слабо. Эту особенность Ku-антител используют для того, чтобы отличить фенотип K₀, полностью лишенный антигенов Kell, от фенотипа McLeod, содержащего исчезающие количества антигенов Kell. По-видимому, для распознавания антигена Ku анти-Ku-антителами достаточно следов гликопротеина Kell на поверхности эритроцитов.

Молекулярная структура антигена Ku не установлена. Основная трудность ее расшифровки, по-видимому, заключается в том, что иммунодоминантная аминокислотная последовательность антигена Ku чрезвычайно проста и по многу раз повторяется в структуре Kell-антигенов. Можно провести определенную аналогию между специфичностью Ku-антигена и видовой специфичностью. Видовая (общая) специфичность присуща всем антигенам независимо от их качественных различий. Вместе с тем видовой антиген как химическая структура не обозначен. Точно так же специфичность Ku присуща каждому из 24 известных антигенов системы Kell. Большинство мышинных моноклональных антител к различным участкам гликопротеина Kell напоминают Ku-антитела по их реакции со всеми образцами эритроцитов, исключая K₀ [128, 144, 202, 303, 304, 329].

Несмотря на то что люди с фенотипом K₀ встречаются редко, описано много случаев анти-Ku-антител у лиц польского, финского, голландского, австралийского и другого происхождения. Характерно, что почти у половины из них родители были родственниками: двоюродными и троюродными братьями и сестрами [253, 269, 299, 318, 346].

Анти-Ku-антитела вызывают гемолитические трансфузионные реакции, вплоть до анурии [299], и ГБН [125, 269].

K^w (K8)

Обнаруженный Bove и соавт. [106] антиген K^w получил порядковый номер K8, однако исследование этого антигена осталось незавершенным из-за утраты антител анти-K^w, в связи с чем он был исключен из номенклатуры ISBT.

KL (K9)

В 1968 г. голландские исследователи Van der Hart и соавт. [377] нашли в крови пятилетнего мальчика по фамилии Клаас (Claas) антитела, получившие название анти-KL. Последние не реагировали с его собственными эритроцитами и эритроцитами McLeod, но вступали в реакцию с эритроцитами 6150 доноров Красного Креста Нидерландов, включая K+k⁻, Kp(a+b⁻), Js(a+b⁻), а также 4 образцами эритроцитов K₀. Ребенок имел фенотип, подобный фенотипу McLeod: K-k[±] Kp(a-b[±]) Js(a-b[±]). Пробы с адсорбцией – элюцией позволили установить, что анти-KL-антитела направлены против всего комплекса антигенов Kell. Путем адсорбции сыворотки анти-KL эритроцитами с разным фенотипом Kell удалось выделить 2 фракции антител, одна из которых активно реагировала с эритроцитами K-k⁺, но слабо – с эритроцитами K₀, другая, наоборот, сильнее реагировала с K₀-клетками и содержала анти-Kx-антитела. Тот факт, что анти-KL-антитела реагировали с эритроцитами K₀, лишенными всех Kell-антигенов, но не реагировали с эритроцитами McLeod, содержащими некоторое количество антигенов Kell, указывал на определенную связь антигена KL с системой Kell.

Родители мальчика оказались троюродными братом и сестрой. Они имели обычный фенотип: K-k⁺ Kp(a-b⁺) Js(a-b⁺), как и два других родственника пробанда.

Описано несколько случаев анти-KL-антител, все они – у больных хроническим гранулематозом [360]. У мальчика Клааса при ретроспективном рассмотрении отмечали рецидивирующие кокковые инфекции, которые, по-видимому, являлись проявлением недиагностированного гранулематоза.

Антиген KL получил номер ISBT 006009, означающий принадлежность к системе Kell, однако позднее (в 1995 г.) исключен из номенклатуры Kell-системы.

U^a (K10)

В 1967 г. Furuhejelm и соавт. [169] при проведении пробы на индивидуальную совместимость обнаружили антиген, который, как позже выяснилось, встречается почти исключительно у финнов. Антиген получил обозначение U^a – по фамилии больного (Karhula), носителя антител. Из 2620 доноров, жителей Хельсинки, 68 (2,6 %) были U^a(a⁺). Среди обособленно проживающих коренных финнов частота U^a была выше – до 5 %. У шведов 1 из 501 обследованного оказался носителем антигена U^a (0,19 %). Частота U^a среди японских доноров, по данным Okubo и соавт. [300], составила 0,46 % (37 лиц U^a(a⁺) из 8000 обследованных). Антиген U^a не был найден Bowel, Strange [цит. по 318] при обследовании 140 саамов, 66 негров, 5000 англичан и 314 других белых – не скандинавов.

Исследование семей (около 350 человек, 18 из которых были U^a(a⁺)), показало,

что антиген $U1^a$ наследуется независимо от многих групповых антигенов за исключением системы Kell. Несмотря на относительно низкую частоту антигена K у финнов – 4,1 %, и малую частоту антигена $U1^a$ – 2,6 %, Furuhejm и соавт. [168] нашли 3 семьи, родители и дети в которых были K+U1(a+), и установили, что у всех 13 детей $U1^a$ наследовался без K1 как $U1^a/k$. Авторы пришли к заключению, что ген $U1^a$ контролируется локусом *KEL* (или очень близко к нему расположен), однако не является аллелем K и k; Kp^a , Kp^b или Kp^c .

Не накоплено еще данных, позволяющих считать антиген $U1^a$ антигенным по отношению к Js^a и Js^b , Wk^a и K11, K14 и K24, а также к часто встречающимся антигенам Kell и пара-Kell: K12, K13, K18, K19, K20 и K22, не имеющим антигенных партнеров.

Анти- $U1^a$ -антитела встречаются редко. Описано 4 случая: 2 – в Финляндии (Furuhejm и соавт. [168, 169]), 2 – в Японии (Okubo и соавт. [300], Sakuma и соавт. [338]). В 3 случаях антитела присутствовали у пациентов, имевших трансфузии эритроцитов, причем 1 из них, японец, получил трансфузию 15 лет назад. В четвертом случае $U1^a$ -антитела обнаружены у японской женщины, имевшей 3 беременности (Sakuma и соавт. [338]). У женщины не было переливаний крови, но у ее ребенка зафиксирована ГБН средней тяжести, причиной которой, как полагают авторы, послужили $U1^a$ -антитела. При обследовании 19 финских женщин U1(a–), родивших детей U1(a+), анти- $U1^a$ -антитела не были обнаружены (Furuhejm и соавт. [169]).

Okubo и соавт. [300] не выявили $U1^a$ -антител при обследовании 66 000 японских доноров.

Как отметили Race и Sanger [318], если бы удалось найти антиген $U1^b$, то гены $U1^a$ и $U1^b$ составили бы четвертую пару аллелей комплекса *KEL*. Однако антиген $U1^b$ до сих пор не обнаружен. Race и Sanger [318] высказали суждение, что антиген $U1^a$ у финнов подобен антигену Js^a у негров. И тот, и другой входят в систему Kell, но присутствуют только у лиц определенной расовой принадлежности.

Антиген $U1^a$ является результатом трансверсии (рассечения) экзона 13 гена *KEL* в участке A 1601 T, приводящей к замещению Glu 494 Val (Lee и соавт. [241]).

Более ранние исследования, проведенные Miyata и соавт. (цит. по Issitt, Anstee [204]), показали, что, как и другие антигены системы Kell, $U1^a$ полностью развит при рождении.

K12

В 1973 г. Marsh и соавт. [272] описали две сыворотки, Boos и Sp, которые выявляли часто встречающийся антиген, присутствующий на всех эритроцитах, кроме эритроцитов носителей антител. Антиген получил обозначение K12.

В 1982 г. Beanie и соавт. [99] обнаружили антитела с аналогичной специфичностью анти-K12 у 2 братьев с фенотипом K12–, имевших трансфузии эритроцитов.

В 1995 г. был описан (Reid и соавт. [327]) еще 1 мужчина, эритроциты которого были K12-, а сыворотка крови содержала анти-K12-антитела.

Причислить антиген K12 к системе Kell позволили 3 обстоятельства: этот антиген отсутствовал на эритроцитах гомозигот K^o , имел слабую экспрессию на эритроцитах лиц с фенотипом McLeod, разрушался (как все другие антигены Kell) при обработке эритроцитов АЕТ.

С помощью методов конкурентного связывания антител и иммунопреципитации (МАИЕА*) установлено, что K12 расположен на гликопротеине Kell и его можно считать полноправным антигеном этой системы, а не относить, как ранее, к пара-Kell-антигенам.

Лица K12- найдены только среди белых. Сообщение Marsh и соавт. [272] о том, что один из K12- был негром, позднее скорректировал Taylor [366]: как он выяснил, этот пациент относился к белой расе.

Beanie и соавт. [99], Reid и соавт. [327] отметили, что переливание эритроцитов K12+ больным, имеющим анти-K12-антитела, существенно не сказывалось на клиренсе эритроцитов *in vivo* и не имело каких-либо отрицательных последствий для реципиентов. После трансфузии у больных появлялась положительная прямая проба Кумбса и по прошествии времени повышался, но не во всех случаях, титр анти-K12-антител.

Случаев ГБН, обусловленных анти-K12-антителами, не описано. Все найденные антитела были связаны с трансфузиями эритроцитов.

K13

Антитела к часто встречающемуся антигену K13 обнаружены в 1974 г. Marsh и соавт. [267] в сыворотке крови белого американца итальянского происхождения, который в прошлом получал трансфузии. Антитела реагировали *in vitro* с эритроцитами любого фенотипа системы Kell, включая McLeod, но не реагировали с эритроцитами K_o и собственными. О клиническом значении анти-K13-антител сведения отсутствуют. Сестра пробанда была K13-, имела 7 беременностей, но анти-K13-антител не выработала. Авторы не указали, были ли родители упомянутых K13-отрицательных сибсов кровными родственниками.

На эритроцитах пробанда и его сестры наряду с отсутствием антигена K13 авторы отметили низкую экспрессию антигенов k, Kp^b , Jsb , Ku и K12. В то же время эритроциты сильно реагировали с сывороткой анти-Kx, что характерно для эритроцитов K^o -гетерозигот. Анализируя полученные данные, Marsh и соавт. пришли к заключению, что отсутствие антигена K13 на Kell-гликопротеине угнетает экспрессию других антигенов Kell-системы аналогично Kp^a -эффекту (см. *Kp^a-эффект*), когда у лиц с Kp^a на одной хромосоме и K^o на другой снижается выраженность всех Kell-антигенов.

Эффект ослабления Kell-антигенов у пробанда и его сестры, как полагали Marsh и соавт., был связан именно с гаплотипом K13-, а не с гаплотипом K^o , поскольку другие члены семьи, которые были $K^o/K13$, имели нормальную

* МАИЕА - monoclonal antibody-specific immobilisation of erythrocyte antigens assay.

экспрессию антигенов k , Kp^b , Js^b , Ku и $K12$ на эритроцитах. Выводы авторов нашли подтверждение в исследованиях Kaïta и соавт. [220], сообщивших о том, что гетерозиготы $K^o/Kp^b Js^b$ имели на эритроцитах относительно нормальную экспрессию k , Kp^b и Js^b .

Далее, Marsh и соавт. [261] описали больную $K13+$ с остро развившейся, «горячей», как указывают некоторые авторы, АГА, вызванной ауто- $K13$ -антителами. Сначала авторы нашли, что антигены системы Kell и пара-Kell были нормально экспрессированы на эритроцитах пациентки, но в другом сообщении это заключение было ими пересмотрено (Marsh и соавт. [265]). Аутоантитела, фиксированные к поверхности эритроцитов (резко выраженная прямая антиглобулиновая проба), затрудняли фенотипирование, и, кроме того, экспрессия антигенов Kell на эритроцитах пациентки была снижена.

Ауто- $K13$ -антитела были элюированы с эритроцитов больной (Marsh и соавт. [261]). Они относились к IgG-классу и были вторым образцом антител со специфичностью анти- $K13$. Других образцов не найдено.

Молекулярная основа фенотипа $K13-$ неизвестна, хотя с помощью методы иммунопреципитации было установлено, что сам антиген $K13$ располагается на гликопротеине Kell [269].

K15

На эритроцитах K_o обнаружен другой антиген, Kx (см. *система Kx*), который присутствует и на нормальных эритроцитах, но скрыт под более разветвленной структурой Kell-гликопротеина. Отсутствие антигенов Kell и одновременное присутствие антигена Kx послужили основанием причислить Kx к системе Kell, и он получил обозначение $K15$. Однако постепенно выяснилось, что Kell-антигены и Kx -антиген, хотя структурно и связаны, но относятся к разным антигенным системам. Антиген Kx находится на иных мембранных компонентах эритроцитов, чем гликопротеин, который несет на себе антигены системы Kell. Продукция Kx кодируется локусом XK , расположенным на X-хромосоме, в то время как локус KEL находится на хромосоме 7. В связи с этим обозначение $K15$ было упразднено, антиген Kx получил статус системы, которой присвоен номер ISBT 019 [141].

K16

В 1976 г. Marsh [цит. по 204] описал k -подобный антиген, получивший номер $K16$, который выявляли на эритроцитах 99,8 % людей. Ранее Marsh и Allen отметили, что k -подобный антиген присутствует на эритроцитах $k+$ и отсутствует на эритроцитах $k-$. Различие между антигенами k и $K16$ заключалось лишь в том, что эритроциты фенотипа McLeod имели слабовыраженный k -антиген, $k+^w$, но при этом были $K16-$. Осталось невыясненным: была ли разница количественной или качественной. Других сообщений об исследовании антигена $K16$ не было, и он продолжает оставаться в номенклатуре ISBT.

K18

Антиген K18 – единственный из всех антигенов, наследственную передачу которого не удалось проследить, поскольку все тестированные люди являлись носителем этого антигена, т. е. были K18+. Исключение составили 2 человека (женщина и мужчина), эритроциты которых не содержали антигена K18, а в сыворотке их крови имелись анти-K18-антитела [98, 307]. Среди 54 450 доноров не найдено ни одного K18– (Barrasso и соавт. [97]).

Первый образец сыворотки анти-K18 нашли Barrasso и соавт. [98] в 1975 г. у женщины, имевшей 8 беременностей и 1 трансфузию крови. Сыворотка содержала смесь антител анти-K1 и антител IgG, получивших наименование анти-K18. Последние реагировали со всеми исследованными эритроцитами (2000 образцов K–), включая редкие фенотипы: K12–, K13– и др., но не реагировали с эритроцитами K₀ и эритроцитами самой женщины. Авторы отметили, что антиген K18 сильнее экспрессирован на эритроцитах Kp(b+), чем Kp(b–), а также сильнее выражен на эритроцитах K13+, чем K13–. Экспрессия антигена K18 на эритроцитах фенотипа McLeod была самой слабой.

В 1983 г., через 8 лет после своей находки, Barrasso и соавт. [97] опубликовали дополнительные данные о K18-антителах и их вероятном клиническом значении. Антитела анти-K18 представляли собой комбинацию иммуноглобулинов в основном субкласса IgG4 и небольшого количества IgG1 и, как предполагалось, не должны были вызывать сильного разрушения эритроцитов *in vivo*. Однако пробная инъекция эритроцитов K1–K18+, меченных Cr⁵¹, показала, что более 60 % перелитых клеток разрушались в кровотоке пациентки в течение первых 24 ч после введения. Проба с фагоцитозом в моноцитарном монослое также свидетельствовала о несовместимости эритроцитов K18+ и возможности их быстрого выведения из циркуляции. Полученные результаты побудили лечащих врачей отказаться от трансфузии эритроцитов и изменить тактику лечения.

Второй образец K18-антител обнаружили Pehta и соавт. [307] в 1990 г. у мужчины 78 лет, получившего трансфузию. В его сыворотке, так же как у описанной выше женщины, присутствовали антитела анти-K1 и анти-K18. Авторы указали на интересную особенность: эритроциты пациента не реагировали с сыворотками анти-Yt^a и анти-Yt^b, т. е. были Yt(a–b–). По этому поводу Issitt, Anstee [204] дали комментарий, что это второй из известных случаев Cartwright-отрицательного фенотипа. Первый был обусловлен транзиторным подавлением экспрессии антигенов системы Cartwright. Пробанд Yt(a–b–), описанный Pehta и соавт. [307], представлял собой, по-видимому, такой же феномен.

В методе проточной цитометрии эритроциты K18+ сына пациента реагировали слабее, чем эритроциты K18+ других лиц, что, как считают авторы, подтверждает принадлежность этого пара-Kell-антигена к системе Kell. Отсутствие

антигена K18 у отца отразилось в силу эффекта дозы на слабой выраженности антигена K18 у сына.

Lee и соавт. [231] показали, что, несмотря на серологическую идентичность обоих пробандов, фенотип K18– сочетался с различными нуклеотидными заменами в одном и том же кодоне экзона 4: в первом случае – С 508 Т, приводящая к замещению Arg 130 Thr; во втором – G 509 А, приводящая к замещению Arg 130 Gln.

K19

Первые анти-K19-антитела обнаружили Sabo и соавт. [337] в 1997 г. в сыворотке белой женщины сорока лет, имевшей 7 беременностей, одна из которых закончилась рождением живого ребенка, 6 – самопроизвольными выкидышами при сроках от 2 до 5 мес. Сыворотка женщины содержала, помимо K19-антител, слабые K1-антитела и реагировала со всеми эритроцитами, имевшими обычный фенотип по антигенам системы Kell, а также с эритроцитами, не содержащими ряда общих антигенов Kell и пара-Kell. Сыворотка не реагировала с эритроцитами гомозигот K^o, собственными эритроцитами и эритроцитами трех ее сибсов.

Экспрессия k, Kp^b, Js^b и других часто встречающихся антигенов системы Kell и пара-Kell на эритроцитах K19– была нормальной в отличие от фенотипа K13–, для которого характерна сниженная экспрессия указанных антигенов.

Антиген K19, как и антиген K18, был сильнее экспрессирован на эритроцитах Kp(b+), чем Kp(b–), а также сильнее выражен на эритроцитах K13+, чем K13–. На эритроцитах фенотипа McLeod экспрессия антигена K19 была наименьшей.

Среди 7294 обследованных доноров Sabo и соавт. [337] не нашли ни одного K19–.

Второй случай K19-антител в том же 1979 г. описали Marsh и соавт. [260] у 47-летнего мужчины (негра), которому произвели несколько трансфузий крови в связи с кровотечением. Авторы наблюдали отсроченную трансфузионную реакцию за счет анти-K19-антител, которая проявилась в том, что все перелитые эритроциты K19+ (4 дозы) через 10 дней после переливания исчезли из кровяного русла реципиента. Убыль эритроцитов K19+ в кровотоке реципиента обуславливалась также самим кровотечением. Попытка авторов найти совместимого донора не привела к успеху: из 3463 обследованных не удалось найти человека K19–.

В итоге из 10 757 человек, в основном представителей белой расы, не оказалось ни одного K19–.

Lee [231] при исследовании молекулярной основы фенотипа K19– нашел, что оба пробанда K19– имели транзицию G 1595 А в экзоне 13, кодирующую Arg 492 Gln.

K22

Антиген K22, часто встречающийся (общий), обнаружен в 1982 г. Bar Shany и соавт. [96]. Лица, не содержащие этого антигена (K22–), найдены только среди евреев персидского происхождения. Первую сыворотку анти-K22 Bar Shany и соавт. получили от женщины израильтянки, когда она сдавала кровь в качестве донора. Женщина никогда не имела трансфузий, ни у одного из ее 4

сыновей, имевших фенотип K22+, признаков ГБН при рождении не зарегистрировано. Антитела реагировали со всеми образцами эритроцитов общих и редких Kell-фенотипов, в том числе с одним образцом эритроцитов McLeod. Со вторым образцом эритроцитов McLeod сыворотка визуально не реагировала, но, как потом выяснилось, анти-K22-антитела адсорбировались на этих эритроцитах. Антитела не реагировали с эритроцитами гомозигот K^o , собственными клетками женщины и эритроцитами одной из трех ее сестер. При обследовании более 500 израильских доноров (в основном представителей смешанных рас) лиц K22-, кроме носительницы K22-антител и ее сестры, обнаружено не было.

Второй образец K22-антител обнаружили Manny и соавт. в 1985 г. [256]. Как и в первом случае, антитела образовались у женщины, еврейки из Ирана, живущей в Израиле. Анти-K22-антитела были выявлены во время ее 4-й беременности. У ребенка после рождения отмечали небольшую желтуху, прямая проба Кумбса была положительная.

Уместно подчеркнуть, что обследованная была D- K-. После 1-й беременности она получила трансфузию крови, четверо ее детей имели группу крови D+, один из них был K+, тем не менее образовавшиеся антитела имели только анти-K22-специфичность. Многие сыворотки, содержащие аллоиммунные антитела к часто встречающимся антигенам Kell и пара-Kell, также содержат анти-K и другие антитела. Описанный Manny и соавт. случай является исключением.

Четвертая и две последующие беременности этой женщины были описаны в более поздней публикации Levene и соавт. [247]. Авторы нашли, что 4-я и 5-я беременность сопровождалась анти-K22-антителами IgG1. У обоих детей при рождении прямая проба Кумбса положительная. Купирование легкой степени ГБН в обоих случаях ограничилось фототерапией. При рождении 6-го ребенка также наблюдали положительную прямую пробу Кумбса с эритроцитами пуповинной крови. Антитела имели изотип IgG1 и IgG3. Ребенок был тяжело болен, и для его лечения произведено обменное переливание отмытых эритроцитов матери.

Исследование семьи 2-го пробанда (родителей и 5 детей, включая обследуемую) позволило Manny и соавт. прийти к заключению, что антиген K22 связан с системой Kell. От родителей, имеющих фенотип K+k+K22+, ген K22 передавался вместе с K, а K22- (молчащий ген) – вместе с k. Иными словами, пробанд и 2 ее сибса были K-k+K22-, а другие 2 сибса – K+k+K22+. Как указывают авторы, родители обследованной были кровными родственниками. Тестирование 217 не связанных родством людей из этнической группы евреев (выходцев из Ирана) не выявило лиц K22-.

Антиген K22 нормально экспрессирован на эритроцитах Kp(a+b-) и K13- в отличие от других антигенов (k, Kp^b, Js^b, Ku, K12, K18 и K19), которые на эритроцитах Kp(a+b-) и особенно K13- выражены слабо.

Антиген K22 находится на гликопротеине с мол. массой 93 кДа. Три не связанных родством лица K22- имели нуклеотидную замену C 1085 T, кодирующую Ala 322 Val (Lee [231]).

K23

В 1987 г. Marsh и соавт. [270] нашли редко встречающийся антиген, получивший обозначение K23. Сыворотка, выявляющая этот антиген, принадлежала женщине, итальянке по происхождению, имевшей 4 беременности. У ее 3-го ребенка при рождении прямая проба Кумбса резко положительная, однако симптомы ГБН отсутствовали. Сыворотка крови женщины и антитела, элюированные с эритроцитов ребенка, реагировали с эритроцитами двух ее детей, эритроцитами мужа и свекрови. В то же время сыворотка не реагировала со стандартными эритроцитами, содержащими в различных комбинациях часто и редко встречающиеся антигены Kell, а также не реагировала ни с одним из 2116 образцов эритроцитов обычных доноров.

Эритроциты мужа утрачивали серологическую активность после обработки АЕТ или ZZAP. Гликопротеин, выделенный из них посредством иммунопреципитации антителами обследуемой, имел мол. массу 93 кДа, и, как потом было установлено, реагировал с кроличьими антителами к гликопротеину Kell.

Антиген K23 не имеет антигенного партнера.

Два члена семьи, гетерозиготные по антигену K23 (K23+/K23-), имели замещение A 1265 G, кодирующее Gln 382 Arg и создающее участок рестрикции *BclI* (Lee [231]).

VLAN (K25)

Первый и единственный образец анти-VLAN-антител с изотипом IgG1 + IgG2 обнаружили Jongerius и соавт. [215] при проведении пробы на совместимость. Сыворотка крови больного 60 лет (выходца из Голландии), содержащая эти антитела, реагировала в непрямой антиглобулиновой пробе только с 4 образцами эритроцитов: эритроцитами донора (датчанина по происхождению), эритроцитами двух его сестер и племянницы. Других лиц VLAN+ авторы не нашли, обследовав 1068 доноров.

Попытка обнаружения антигена, антигенного антигену VLAN, к успеху не привела: анти-VLAN-антитела не реагировали ни с одним из образцов стандартных эритроцитов, лишенных того или другого часто и редко встречающегося антигена.

Обработка эритроцитов АЕТ вызывала инактивацию антигена VLAN.

Для того чтобы установить локализацию антигена VLAN, авторы использовали метод конкурентного связывания антител (МАИЕА): сравнивали блокирующий эффект VLAN-антител по отношению к 6 моноклональным антителам, направленным против различных эпитопов гликопротеина Kell. Эксперименты показали, что антиген VLAN располагается на гликопротеине Kell с мол. массой 93 кДа примерно в том же участке, где расположены антигены Kp^a, Kp^b и Kp^c. Высказано предположение что ген, кодирующий продукцию VLAN, является 4-м аллелем сублокуса *Kp^aKp^bKp^c*.

Полученные Jongerius и соавт. данные позволили причислить VLAN к

редким антигенам системы Kell. Ему был присвоен номер K25 (Daniels и соавт. [143]).

Lee и соавт. [235] нашли, что антиген VLAN обусловлен мутацией G 863 A, приводящей к аминокислотной замене Arg 248 Gln.

TOU (K26)

Антиген TOU, имеющий частоту встречаемости более 99,99 %, обнаружен и изучен Jones и соавт. [213].

Первый образец TOU-антител найден в сыворотке крови мужчины 47 лет (коренного американца), обследованного в связи с операцией на бедре. Пациент до обследования трансфузий крови не получал.

Сыворотка анти-TOU реагировала с эритроцитами всех общих фенотипов системы Kell, слабо реагировала с эритроцитами фенотипа McLeod, Kell_{null}, Kp(a+b-) и K13-, имеющими подавленную экспрессию антигенов Kell, но не реагировала с эритроцитами гомозигот K^o и нормальными эритроцитами, обработанными дитиотрейтолом, разрушающим антигены Kell.

С помощью метода МАИЕА (метод конкурентного связывания антител) авторы установили, что антиген TOU локализован на гликопротеине Kell.

Второй образец TOU-антител (обозначенный сначала анти-IAN) были найдены в сыворотке крови женщины (испанки по происхождению), госпитализированной на предмет удаления придатков. Сыворотка IAN не реагировала с эритроцитами TOU, а сыворотка TOU не реагировала с эритроцитами IAN.

Пациентка, как и в случае упомянутом выше, не получала трансфузий, но имела 2 беременности. Ее сыворотка реагировала с эритроцитами сына и 3 sibсов.

Несмотря на то что наследование антигена TOU (IAN) не было прослежено в семьях в виде сцепленного комплекса с антигенами Kell, принадлежность его к этой системе была очевидна, и ему был присвоен номер K26.

Эксперименты с моноцитарным монослоем позволили Jones и соавт. [213] заключить, что анти-TOU-антитела не имеют клинического значения.

У 3 TOU-отрицательных лиц из 2 семей наблюдали одинаковую транзицию G 1337 A в экзоне 11, кодирующую Arg 406 Gln (Lee [231]).

RAZ (K27)

В 1994 г. Daniels и соавт. [148] обнаружили еще 1 общий антиген эритроцитов – RAZ, который получил номер K27. Анти-RAZ-антитела присутствовали в сыворотке женщины кенийско-индийского происхождения, родители которой были двоюродным братом и сестрой. Тридцатью годами ранее женщина перенесла операцию на сердце, и в связи с этим ей могли перелить кровь. Срок выживания эритроцитов RAZ+, меченных Cr⁵¹, в кровяном русле пациентки был существенно сокращен: через 3 часа после инъекции меченых клеток половина их разрушилась, а через сутки после инъекции они в кровотоке отсутствовали. Для оказания трансфузионной помощи у больной было взято и при операции перелито 5 доз аутокрови.

Других RAZ-отрицательных лиц, кроме указанной женщины – носительницы RAZ-антител, не обнаружено. Таким образом, все люди являются RAZ-положительными.

Несмотря на то что антиген RAZ присутствовал на эритроцитах всех исследованных, ряд признаков позволил авторам причислить его к системе Kell.

1. Антиген RAZ отсутствовал на эритроцитах K_o , а также на эритроцитах, обработанных АЕТ, т. е. нормальных эритроцитах, которые с помощью АЕТ искусственно превращены в K_o .

2. На эритроцитах лиц с фенотипами McLeod и $Kell_{mod}$, для которых характерна низкая экспрессия антигенов Kell, антиген RAZ выражен так же слабо.

3. Обработка эритроцитов моноклональными антителами против эпитопов Kell блокировала связывание RAZ-антител, равно как обработка эритроцитов RAZ-антителами блокировала связывание моноклональных эпитопспецифических Kell-антител. Указанное обстоятельство свидетельствовало о том, что антиген RAZ располагается на том же гликопротеине, что и Kell-антигены.

Lee и соавт. [235] показали, что описанная Daniels и соавт. RAZ-отрицательная женщина была гомозиготна по замещению G 865 A, которое кодировало замену Glu 249 Lys.

Парциальные К-антигены и парциальные анти-К-антитела

Описано несколько пробандов с парциальной формой антигена К [276, 348].

Приведенные McDowell и соавт. [276] наблюдения убеждает в том, что лица $K+$, так же как $K-$, могут вырабатывать анти-К-антитела, реагирующие со всеми образцами эритроцитов $K+$, за исключением собственных. Другие случаи [348] свидетельствуют о том, что большинство сывороток анти-К содержат парциальные анти-К-антитела, не реагирующие с некоторыми эпитопами антигена К.

Skradski и соавт. [348] описали белого мужчину, эритроциты которого $K+k+$ реагировали с 8 из 72 использованных анти-К-реагентов. С помощью адсорбции – элюции авторы показали, что эритроциты обследуемого адсорбировали анти-К-антитела, с которыми давали видимую агглютинацию и которые затем обнаруживали в элюате. Анти-К-реагенты, с которыми не было видимой реакции, на эритроцитах не адсорбировались и в элюатах отсутствовали. Антигены k , Kp^b , Js^b , Ku , $K11$, $K12$, $K13$, $K14$, $K18$, $K19$ и $K22$ на эритроцитах обследуемого были выражены нормально, антигены Kp^a , Kp^c , Js^a , $U1^a$, Wk^a и $K23$ отсутствовали. Три сестры обследуемого имели эритроциты $K+$, которые также несли на себе вариантную форму К. Парциальный антиген К, обнаруженный в этой семье, был слабее, чем на контрольных эритроцитах $K+$ неродственных доноров.

Из 8 образцов анти-К-антител, которые реагировали с эритроцитами обследуемого, 3 были поликлональные IgG, 4 – моноклональные IgM. Авторы точно не указали, что послужило иммуногенным стимулом для образования реагирующих антител. У 6 лиц они, по-видимому, имели аллоиммунное

происхождение, поскольку были выявлены с помощью непрямой пробы Кумбса. У одной женщины титр анти-К-антител значительно повысился при беременности плодом К-.

При исследовании эритроцитов более 50 000 человек одной из 8 реагирующих сывороток не было обнаружено ни одного образца, который подобно эритроцитам пробанда и трех его сестер реагировал с упомянутой сывороткой, но при этом не реагировал с другими сыворотками анти-К.

McDowell и соавт. [276] описали женщину с фенотипом К+k+, у которой имелись антитела, охарактеризованные авторами как К-подобные. Антитела не агглютинировали ни собственные эритроциты, ни эритроциты К+k+ ее дочери, но реагировали с эритроцитами К+k+ ее сына и мужа. Элюат, снятый с эритроцитов сына после адсорбции ими сыворотки матери, содержал анти-К-антитела, которые по-прежнему не реагировали с эритроцитами самой женщины и эритроцитами дочери. Выраженность антигена К на эритроцитах матери и дочери была существенно слабее, чем сына и мужа. Каких-либо аномалий других антигенов системы Kell на эритроцитах женщины, ее мужа и детей указанные авторы не отметили.

Исходя из представленных данных, можно сделать 2 основных вывода.

Во-первых, парциальные антигены К, не выявляющиеся обычными сыворотками анти-К, крайне редки. Напротив, парциальные анти-К-антитела встречаются часто. Исходя из данных Skradski и соавт. [348], 88 % сывороток анти-К (64 из 72) не содержат фракции антител, направленных к определенным эпитопам К-антигена. В то же время практически все поли- и моноклональные анти-К-реагенты содержат антитела к иммуногенному, трансфузионно опасному эпитопу К, который содержится, за редчайшим исключением, во всех эритроцитах К+, и выявляют его даже при слабой экспрессии.

Во-вторых, парциальные антигены К обусловлены редким вариантным аллелем *KEL*, который, будучи в гомозиготной форме, кодирует продукцию некоторых, но не всех эпитопов нормального антигена К. Парциальные антигены К отличаются от нормального К не только качественно, но и количественно.

И последнее, носителей парциальных К-антигенов следует рассматривать как К-отрицательных реципиентов, но как К-положительных доноров.

Другие варианты К

Некоторые варианты антигена К не являются парциальными, но, несомненно, имеют отношение к этой категории антигенов как переходные формы от К-дефицитных фенотипов, лишенных многих эпитопов Kell, к нормальным Kell-фенотипам и далее к Kell-фенотипам, включающим качественно новые Kell-антигены. Очевидно существуют гены *KEL*, кодирующие продукцию уменьшенного количества копий нормального антигена К. Они не относятся к вариантным, а скорее к К-дефицитным формам, поскольку антиген К количественно, а не качественно отличается от нормального К.

Hawley и соавт. [194] при попытке подобрать совместимую кровь больному, имеющему анти-К-антитела, выявили донора, эритроциты которого не агглютинировались сывороткой пациента, но адсорбировали анти-К-антитела, содержащиеся в его сыворотке. Исследование элюата подтвердило, что антитела имели специфичность анти-К. Эритроциты донора не давали видимой положительной реакции с другими сыворотками анти-К.

Kline и соавт. [226] описали ослабленную экспрессию антигена К, ассоциированную с нормальной экспрессией других антигенов Kell, у представителей 4 поколений одной семьи. Авторы выявили женщину, на эритроцитах которой антиген К был выражен очень слабо. Другие антигены (k, Kp^b, Js^b и Kx) имели нормальный уровень активности. У матери упомянутой женщины, дочери и внука также обнаруживали слабый К. Эритроциты со слабо экспрессированным антигеном К адсорбировали анти-К-антитела из всех использованных анти-К-сывороток. Адсорбированные антитела присутствовали в элюатах.

Uchikawa и соавт. [374] обследовали 4 человек с фенотипом K_{mod}, у которых антиген К можно было выявить только с помощью метода адсорбции – элюции антител. Другие часто встречающиеся антигены Kell были слабо выражены, k-антиген отсутствовал. Все 4 были гомозиготны по *KEL*-мутации, кодирующей Thr 193 Arg. Авторы указывают, что подобно замене Thr 193 Met, характеризующей специфичность К, замена Thr 193 Arg не сопровождалась N-гликозилированием в позиции Asn 191. Ослабление других К-антигенов явилось результатом уменьшения количества Kell-гликопротеина.

Слабую экспрессию антигена К наблюдали Marsh и соавт. [271] у лиц с фенотипом McLeod, а также Muller и соавт. [292] – у лиц, не имеющих антигена Gerbich, Ge:–2,–3. Экспрессия антигенов k и Kp^a у лиц Ge:–2,–3 также была снижена.

По оценке Jaber и соавт. [211], эритроциты K+k+ Ge:–2,–3 несут почти в 2 раза меньше участков антигена К, чем эритроциты K+k+ Ge:2,3.

Имеются сведения о слабых формах антигена k, наблюдаемых у лиц с депрессией других часто встречающихся Kell-антигенов (McLeod, K_{mod} и др.), а также у лиц с фенотипом K+k+ Kp(a+b+), у которых гены *k* и *Kp^a* наследуются с Ge:–2,–3 в *cis*-позиции.

Слабая экспрессия антигена k обусловлена мутацией С 1388 Т в экзоне 11 гена *KEL*, которая кодирует замену Ala 423 Val [231].

Описано транзиторное ослабление антигена К и других Kell-антигенов у некоторых больных (чаще инфекционных), у которых в период ослабления Kell-антигенов появлялись свободно циркулирующие и фиксированные на эритроцитах аутоиммунные анти-К-антитела, выявляемые соответственно с помощью непрямой и прямой антиглобулиновой пробы [101, 192, 208, 308, 344, 380, 397] (см. *Аутоантитела к Kell-антигенам*).

Трансформация К– в К+, К+ в К–

McGinniss и соавт. [278] описали пациента, эритроциты которого К–к+ вследствие сепсиса приобрели К-подобный антиген и стали определяться как К+k+. Перелитые ему эритроциты К– также становились К+. Сепсис был вызван грамположительными бактериями *Streptococcus faecium*. Авторы обнаружили, что эритроциты К–, инкубированные *in vitro* с лизатом *Streptococcus faecium*, преобразовывались в К+. Трансформация не происходила, если использовали взвесь неповрежденных бактерий.

При аутоиммунной гемолитической анемии, вызванной анти-К-аутоантителами, последние блокируют К-антигенные участки на эритроцитах, делая их недоступными для тестовых реактивов. Одновременно с продукцией аутоантител снижается экспрессия антигена К на поверхности клеток. Оба фактора в совокупности приводят к тому, что пациента К+ типировали как К–. В период ремиссии, когда аутоантитела исчезают и экспрессия антигена К восстанавливается, пациента вновь типировали как К+ (см. *Аутоантитела к антигенам Kell*).

Химические свойства

Kell-гликопротеин хотя и является трансмембранной структурой, большая часть его в противоположность антигенам резус представляет немембранное образование, далеко выступающее над поверхностью эритроцита. Считается, что он состоит из двух протяженных разветвленных цепей, соединенных между собой дисульфидными мостиками. Экстрацеллюлярная часть Kell-протеина ковалентно присоединена к Kx-протеину мембраны эритроцитов также дисульфидной связью [322, 341].

Kell-гликопротеин имеет 15 цистеиновых остатков в экстрацеллюлярном домене (см. рис. 5.1), и дисульфидные связи между цистеиновыми остатками усиливают несущий каркас полипептида. Разрушение дисульфидных связей сульфгидрильными реагентами приводит к инактивации всех 24 Kell- и пара-Kell-антигенов, в частности антигены Kell разрушаются 6 % АЕТ (2-аминоэтилизотиоурониумбромидом) при рН 8 [109, 263, 289, 341], 100–2000 мМ ДТТ (дитиотрейтолом) [109]; меркаптоэтанол менее эффективен.

Обработка эритроцитов глицин-НСI-ЭДТА разрушает антигены Kell и Kell-антитела IgG (см. *Judd* [216]).

Антигены Js^a и Js^b инактивируются при существенно более низкой концентрации дитиотрейтола – 2 мМ (Branch и соавт. [109]), поскольку, как полагают Lee и соавт. [240], 2 цистеиновых остатка, разделяемых ДТТ, расположены непосредственно в участке аминокислотных замен, обуславливающих специфичность Js^a и Js^b (см. рис. 5.1).

Отщепляя гликопротеин Kell от экзофациальной части мембраны эритроцитов, сульфгидрильные реагенты существенно увеличивают выраженность антигена Kx на поверхности эритроцитов, что может быть использовано для моделирования фенотипа K₀.

Подобно натуральным K₀-эритроцитам искусственные K₀-клетки, полученные после обработки АЕТ, имеют выраженную экспрессию Kx-антигена (Advani [85], Branch и соавт. [111]). Искусственные K₀-эритроциты применяют для дифференцировки антител анти-Kell и анти-Kx. Для скрининга антиэритроцитарных антител, включая анти-Kell, их не используют, так как АЕТ разрушает антигены системы Lutheran, Cartwright, Dombrock, LW (Landsteiner – Wiener), Knops, JMН (Jhon Milton Hagen) и другие.

Обработка эритроцитов протеолитическими ферментами по-разному сказывается на серологической активности антигенов Kell.

Ферменты растительного (папаин, фицин, бромелин) и животного происхождения (трипсин) не только не уменьшают выраженность антигенов Kell, но, напротив, существенно ее усиливают (Branch и соавт. [111], Schenkel-Brunner [341], С.И. Донсков и др. [26]).

По нашим наблюдениям [26], обработанные 0,5–1% раствором фицина эритроциты K1+ непосредственно агглютинировались в солевой среде поликлональными сыворотками, содержащими неполные IgG анти-K1-антитела, подобно тому, как энзимированные эритроциты Rh+ агглютинируются под действием неполных Rh-антител. В контрольных тестах (без обработки ферментом) неполные анти-K1-антитела не агглютинировали эритроциты K1+.

Обработка эритроцитов трипсином в меньшей степени усиливала реакцию Kell-антител по сравнению с обработкой эритроцитов папаином.

Daniels [59], Judson и Anstee [218] отметили, что сочетанное воздействие на эритроциты смеси трипсина и α -химотрипсина или последовательная обработка эритроцитов одним ферментом, а потом другим (порядок не имеет значения) делает клетки нереактивными к антителам системы Kell. К такому же инактивирующему Kell-антигену эффекту приводит сочетанная обработка эритроцитов дитиотрейтолом и папаином, активированным цистеином (реагент ZZAP) [110, 341].

Обработка эритроцитов только одним химотрипсином или только одной проназой давала различные результаты [142]. Осталось неясным, связаны ли вариации усиления или ослабления активности Kell-антигенов со свойствами использованных антител или со способом и интенсивностью энзимирования эритроцитов.

Parsons и соавт. [303] отметили, что некоторые моноклональные реагенты к антигенам системы Kell продолжали реагировать с энзимированными эритроцитами, утратившими способность реагировать с человеческими поликлональными антителами. Не исключено, что отдельные МКА анти-Kell могут одновременно проявлять слабую анти-Kx-активность.

Подобно большинству других мембранных белков Kell-протеин гликозилируется. Как показали Redman и соавт. [321], дегликозилирование с помощью N-гликозидазы уменьшает его мол. массу до 79–80 кДа. O-гликаназа дает слабый эффект. Эти результаты свидетельствуют о том, что углеводная составляющая Kell-гликопротеина представлена N-гликанами.

Структура Kell-гликопротеина

Redman и соавт. [320, 325] с помощью иммунопреципитации выделили из мембраны меченных радиоактивным йодом эритроцитов гликопротеины с мол. массой 93 кДа. Для этого авторы адсорбировали на эритроцитах антитела анти-K, анти-k, анти-Js^b и анти-K22, после чего оболочку эритроцитов растворяли тритоном X-100. Далее белковый субстрат и адсорбированные на нем антитела разделяли. Выделенные гликопротеины оказались гликопротеинами Kell, поскольку содержали Kell-антигены. Аналогичные гликопротеины выделили Wallas и соавт. [389], добавляя анти-K-антитела к растворенным тритоном X-100 мембранам эритроцитов K+.

При электрофорезе редуцированного (сульфгидрированного) иммунопреципитата в полиакриламидном геле (ПААГ) Redman и соавт. наблюдали полосу, меченную радиоактивным йодом, образованную субстратом с мол. массой 93 кДа. При электрофорезе в ПААГ нередуцированного иммунопреципитата авторы получили несколько полос, образованных субстратами с мол. массой 85–90 кДа, 115–130 кДа и еще более высокомолекулярным субстратом, который не проникал в 7,5 % ПААГ. Вырезав каждую из этих полос и повторно подвергнув электрофорезу субстрат в редуцирующих условиях, авторы показали, что каждая полоса содержала компонент 93 кДа. Результаты эксперимента указывали на то, что белок Kell связан дисульфидными связями с другим белком, имеющим мол. массу около 40 кДа. Когда Redman и соавт. [326] установили, что белок Kx имеет мол. массу 37 кДа, было высказано мнение, что Kx ковалентно связан с белком Kell, и это вскоре было подтверждено исследованиями Parsons и соавт. [303], Jaber и соавт. [210], Khamlichi [224], которые использовали для иммунопреципитации наряду с поликлональными человеческими антителами моноклональные мышинные Kell-антитела.

Kell-гликопротеины отсутствовали в иммунопреципитатах из эритроцитов K₀ при использовании различных поли- и моноклональных Kell-антител, в том числе антител, полученных иммунизацией мышей и кроликов очищенным Kell-гликопротеином [211, 320].

Kell-антитела слабо реагировали с изолированным Kell-гликопротеином в иммуноблоттинге, хотя мышинные и кроличьи моноклональные антитела, полученные иммунизацией животных Kell-гликопротеином, выявляли гликопротеин с мол. массой 93 кДа [211, 310].

Далее было показано, что все Kell-антигены, за исключением K24, располагаются на Kell-гликопротеине [210, 213, 215, 269, 307, 310].

Другой из выделенных гликопротеинов был охарактеризован как Kx-протеин. Последний тесно связан в мембране с Kell-гликопротеином и преципитируется вместе с ним в виде гетеродимера [224]. Оба белка соединены дисульфидными связями через цистеин 72, расположенный на Kell-гликопротеине и одновременно занимающий позицию 347 на Kx-протеине [111, 333] (см. рис. 5.1).

Marsh и Redman [268], Redman и соавт. [323] предположили, что Kell-антигены размещаются на гликопротеине с N-гликанами, поскольку обработка Kell-гликопротеина N-гликаназой редуцировала Kell-гликопротеин до 79 кДа,

отщепляя от него цепь с мол. массой около 15 кДа. В то же время О-гликаназа практически не редуцировала Kell-гликопротеин.

В иммуноблоттинге К-активный гликопротеин мигрировал быстрее, чем к-активные гликопротеиновые молекулы. Считается, что первый субстрат менее гликозилирован, чем второй. Этим различием в гликозилировании объясняют более сильную иммуногенность К по сравнению с другими антигенами системы Kell [141].

Carbonnet и соавт. [120, 121] отметили, что Kell-гликопротеины фосфорилируются, но не пальмитируются. Примерно 12 % массы Kell-гликопротеина составляют углеводы – N-связанные олигосахариды, размещающиеся на экстрацеллюлярной части гликопротеина [210]. О-связанные олигосахариды практически отсутствуют. Остальная часть Kell-гликопротеина представлена белком.

Структура Kell-протеина

Структура очищенного от углеводов Kell-полипептида исследована Lee и соавт. [242, 243]. Этот белок является мембранным протеином II типа, имеет мол. массу 82,8 кДа и состоит из 732 аминокислот (рис. 5.2).

1	MEGGDQSEEE	PRERSQAGGM	GTLWSQESTP	EERLPVEGSR	PWAVARRVLT	50
51	ATLILGLLLC	FSVLLFYNGQ	NCGPRCETS	VCLDLRDHYL	ASGN ^U TSVAPC	100
101	TDFFSFACGR	AKET T NNSFQE	LATKKNKRLR	RILEVQNSWH	PGSGEEKAFQ	150
151	FYNSCMDTLA	IEAAGTGPLR	QVIBELGWR	ISGKWTSLNF	N RTLRL ^L MSQ	200
201	YGHFFPFRAY	LGPHPASPHT	PVIQIDQPEF	DVPLKQDQEQ	KIYAQIFREY	250
251	LTYYLNQLGTL	LGGDPSKVQE	HSSLSISITS	RLFQFLRPLE	QRRAGKLFQ	300
301	MVTIDQLKEM	APAIDWLSCL	QATFTPMSLS	PSQSLVVDV	EYLN K MSQLV	350
351	EEMLLKQDF	LQSHMILGLV	VTLSPALDSQ	FQEARRKLSQ	KLRELTEQPP	400
401	MPARPRWKC	VEETGTFFFE	TLAALFVREA	FGPSTRSAA	KLFTAIRDAL	450
451	ITRLRNLPWM	NEETQNAQD	KVAQLQVEMG	ASEWALKPEL	ARQEYNDIQL	500
501	GSSFLQSVLS	CVRSRLRIV	QSF ^L LQPHQH	RWKVSPWDVN	AYYSVSDHVV	550
551	VFPAGLLQPP	FFHPGYPRAV	NFGAAGSIMA	HELLHIFYQL	LLPGGCLACD	600
601	NHALQEANLC	LKRHYAAFPL	PSRTS F NDSL	TFLENAADVG	GLAIALQAYS	650
651	KRLLRHHGET	VLP ^S LDLSPQ	QIFFRS ^Y AQV	MCRKPSQDS	HDTHSPPHLR	700
701	VHGPLSSTPA	FARYFRRCARG	ALL N PSSRCQ	LW		732

Рис. 5.2. Аминокислотная последовательность Kell-протеина по Lee и соавт. [242, 243]. Полужирным шрифтом выделен гидрофобный участок трансмембранного домена, полужирным шрифтом с подчеркиванием – участки N-гликозилирования.

Аминокислотная последовательность, обуславливающая специфичность Kell-антигенов, имеет большое сходство с аминокислотной последовательностью цинк-связывающих эндопептидаз [135, 234], найденных почти у всех животных [214]. Эти эндопептидазы, широко представленные в клетках и тканях, участвуют в превращении, главным образом инактивации пептидных гормонов, таких как энцефалин, нейротензин, ангиотензин, окситоцин, брадикинин. В противоположность эндопептидазам, присутствующим во многих клетках, Kell-протеин экспрессируется только в эритроидных клетках [244], осуществляя, возможно, некое представительство цинк-связывающих эндопептидаз на эритроцитах. Не исключено, что указанное сходство обеспечивает определенные физиологические функции Kell-полипептида на мембране эритроцитов, связанные с транспортом гормонов.

Белок Kell практически повторяет аминокислотную последовательность

эндотелин-конвертирующего энзима 1 и 2 (ЭКЭ-1 и ЭКЭ-2) и нейтральной эндопептидазы-24-11 (CD10). Эти белки образуют подсемейство мембранных металлопротеиназ M13. Структурная модель Kell-гликопротеина, представленная выше (см. рис. 5.1), построена на основе структурной модели ЭКЭ-1.

Kell-полипептид имеет небольшой гидрофобный внутримембранный домен, высокогидрофильный N-терминальный цитоплазматический домен, состоящий из 27–47 аминокислот, и большой C-терминальный экстрацеллюлярный домен, состоящий из 665 аминокислот.

Внеклеточная часть Kell-полипептида содержит 6 гликозилируемых участков (позиции 94, 115, 191, 345, 627 и 724), хотя считается, что аспарагин 724 не пригоден для гликозилирования на участке 6, поскольку расположенный рядом пролин 725 ингибирует гликозилирование.

В экстрацеллюлярном домене Kell-полипептида имеется 15 цистеиновых остатков, предполагающих наличие 7 дисульфидных связей, что согласуется с имеющимися данными о высокой чувствительности антигенов Kell к тиоловым реагентам (Branch и соавт. [109]). В трансмембранной области имеется дополнительный цистеиновый остаток.

Redman и Lee [322] считают, что цистеиновые остатки, располагающиеся вдоль молекулы, нужны для поддержания вторичной структуры Kell-протеина. Согласно концепции авторов, экстрацеллюлярная часть Kell-протеина состоит из двух доменов, соединенных между собой дисульфидными связями и отделяющихся один от другого длинным пептидным сегментом. Цистеиновый остаток в позиции 72 Kell-протеина обеспечивает сцепление с цистеиновым остатком в позиции 347 Kx-протеина [333], формируя таким образом Kell-иммуноген полной длины. В то же время антитела к Kell-протеину удалось получить иммунизацией кроликов коротким пептидом, состоящим из 30 аминокислот, который был синтезирован с помощью кДНК клеток костного мозга человека.

Количество К-антигена на эритроците

Jaber и соавт. [210], Hughes-Jones и Gardner [201], используя поли- и моноклональные анти-К-антитела, меченные радиоактивным йодом-125, подсчитали количество К-антигенных участков, приходящихся на 1 эритроцит. В зависимости от использованных реагентов число антигенных участков варьировало. Необработанные реагенты выявляли 2,5–3,5 тыс. копий К-антигена на эритроцитах K+k+ и 4–6,2 тыс. копий – на эритроцитах K+k-. Специфические Fab-фрагменты, выделенные из 3 моноклональных анти-К-антител, выявляли 4–8 тыс. антигенных участков, а Fab-фрагменты из 4 моноклональных антител – до 18 тыс. антигенных участков на одном эритроците [303]. От 4 до 18 тыс. К-антигенных участков на одну клетку обнаружили Merz и соавт. [281]. Авторы также использовали Fab-фрагменты моноклональных анти-К-антител, которые, очевидно, были направлены к разным эпитопам К-гликопротеина и в совокупности выявляли большее число антигенных участков, чем нативные поли- и моноклональные реагенты.

Не исключено также, что Fab-фрагменты, как более мелкие структурные единицы по сравнению с цельной молекулой анти-К-иммуноглобулина, легче проникают к труднодоступным антигенным участкам и таким образом выявляют большее их количество.

Таким образом, максимальное количество К-антигенных участков составляет 18 тыс. на 1 эритроцит. Для сравнения: максимальное количество h^1 (с)-антигенных участков системы резус составляет 85 тыс., h^1 (С)-антигенных участков – 56 тыс., Rh_0 (D)-антигенных участков – 31 тыс., h^2 (E)-антигенных участков – 25 тыс. на эритроцит. По иммуногенности указанные антигены располагаются в последовательности: $D > K > c > E > C$, которая свидетельствует о том, что между количеством антигенных участков на клетке и их иммуногенной активностью нет строгой корреляции.

Количество антигенов Kell (число копий на 1 клетке) может, по-видимому, зависеть от того, в какой позиции (*цис* или *транс*) наследуются гены *KEL*, а также от других причин общего характера, влияющих на синтез Kell-полипептида. В одной из ранних работ Allen и Lewis [87] отметили, что антиген k ослаблен в фенотипе Kk Kp(a+), когда гены *k* и *Kp^a* находятся в положении *цис*. Антиген K слабо выражен у лиц с фенотипом K Ge(a-), что обусловлено подавлением генного комплекса *KEL* генами *Gerbich* (эффект эпистазии).

Молекулярная основа Kell-специфичности

Серологически выявляемый полиморфизм антигенов *KEL* обусловлен точечными мутациями, проявляющимися в замещении отдельных аминокислот (табл. 5.2).

Серологические различия двух основных антигенов системы Kell (K и k) обусловлены заменой T на C в экзоне 6 (строки 1 и 2 табл. 5.2). Если 193-й аминокислотный остаток Kell-гликопротеина представлен метионином (Met), то субстрат является антигеном Келл (*KEL1*). Если замена T на C произошла, то в 193-й позиции метионин заменяется на треонин (Thr) и субстрат приобретает серологическую специфичность антигена Челлано (*KEL2*).

То же самое происходит с другими антитетичными антигенами.

KEL3, *KEL4* и *KEL21* (группа 2 из 3-х антитетичных антигенов, строки 3, 4 и 5) отличаются мутацией в одном и том же, 281 кодоне экзона 8. *KEL4* кодируется как CGG, 281-й аминокислотный остаток его представлен аргинином (Arg). *KEL3* кодируется как TGG (замена C на T) и в 281 позиции происходит замена Arg на триптофан (Trp). *KEL21* кодируется как CAG (замена G на A по отношению к *KEL3* и *KEL4*) и имеет в 281-й позиции глютамин (Glu).

Антигены третьей антитетичной пары (*KEL6* и *KEL7*, строки 6, 7), отличаются заменой T на C в экзоне 17, в результате чего на Kell-гликопротеине в позиции 597 вместо лейцина (Leu), характерного для *KEL7*, прикрепляется пролин (Pro), обуславливающий специфичность *KEL6*.

KEL11 и *KEL17* обусловлены заменой T на C в экзоне 8, приводящей к аминокислотному замещению валина (Val) на аланин (Ala) в кодоне 302.

Мутации, обуславливающие специфичность антигенов Kell *

Антигены			Экзон	Замена в триплете	Кодон	Замена аминокислоты	
Группы антигенных антигенов	1	K	KEL1	6	ATG	193	Met
		k	KEL2	6	ACG	193	Thr
	2	Kp ^a	KEL3	8	TGG	281	Trp
		Kp ^b	KEL4	8	CGG	281	Arg
		Kp ^c	KEL21	8	CAG	281	Glu
	3	Js ^a	KEL6	17	CCC	597	Pro
		Js ^b	KEL7	17	CTC	597	Leu
	4	Cote	KEL11	8	GTC	302	Val
		Wk ^a	KEL17	8	GCC	302	Ala
	5	San	KEL14	6	CGC G → A	180	Arg Cys
Cl _s		KEL24	6	CCC	180	Pro	
Антигены, не имеющие антигенных партнеров	Редкие	Ul ^a	KEL10	13	GAA → GTA	494	Glu → Val
			KEL23	10	CAG → CGG	382	Gln → Arg
	Частые	Bo _c	KEL12	15	CAT → CGT	548	His → Arg
		Marshall	KEL18	4	CGG → TGG CGG → CAG	130	Arg → Trp Arg → Gln
			KEL19	13	CGA → CAA	492	Arg → Gln
		K _m	KEL20	не установлено			
			KEL22	9	GCG → GTG	322	Ala → Val
		TOU	KEL26	11	CGA → CAA	406	Arg → Gln
RAZ	KEL27	8	GAA →	249	Glu → Lys		
Варианты фенотипа K _{mod}	слабый	KEL2	6		193	Thr → Arg	
	слабый	KEL2	11	GCG → GTG	423	Ala → Val	

* Сводные данные из опубликованных источников (Lee [231], Lee и соавт. [234], Uchikawa и соавт. [373] и др. ([141, 204, 341]).

KEL14 и KEL24 объединены в пару благодаря мутации G на C в экзоне 6, кодирующей в позиции 180 замену Arg (KEL14) на Pro (KEL24). Lee и соавт. [234] нашли у двух не связанных родством лиц K14–K24+ трансверсию G 659 C в экзоне 6. Uchikawa и соавт. [373] исследовали ДНК 2 не связанных родством японцев, имевших фенотип K14–, и нашли 2 другие мутации: G 659 A, кодирующую Arg 180 Cys.

KEL10 и KEL23 не являются антигенными, их структура кодируется в разных экзонах – 13 и 10 соответственно. Они объединены в одну группу лишь по тому признаку, что редко встречаются. Для антигена KEL10 характерна мутация Glu на Val в 494 аминокислотном остатке, для антигена KEL23 – замена глицин

(Gln) на Arg в остатке 382. Lee [231] показал, что 2 члена семьи, имевшие фенотип K23+, были гетерозиготны по транзиции A 1265 G, кодирующей Gln 382 Arg и создающей участок рестрикции *BclI*.

Антигены с высокой частотой встречаемости формируются следующими аминокислотными заменами:

KEL12 – замена гистидина на аргинин в кодоне 548 экзона 15. Lee [231] показал у 2 не связанных родством лиц K12– замену A 1763 G в экзоне 15, кодирующую His 548 вместо Arg;

KEL18 – имеет альтернативную мутацию в кодоне 130 экзона 4: Arg на Trp или Gln. Несмотря на фенотипическую идентичность, 2 не связанных родством пробанда K18– с анти-K18-антителами имели различные мутации в том же кодоне экзона 4, кодирующие различные аминокислотные замены: C 508 T, Arg 130 Thr и G 509 A, Arg 130 Gln (Lee [231]);

KEL19 – Arg на Gln в кодоне 492 экзона 13. Lee [231] при исследовании молекулярной основы фенотипа K19– нашел, что оба пробанда имели транзицию G 1595A в экзоне 13, кодирующую замену Arg 492 Gln;

KEL20 – аминокислотные замены не установлены;

KEL22 – Ala на Val в кодоне 322, экзон 9;

KEL26 – Arg на Gln в кодоне 406, экзон 11. У 3 TOU-отрицательных лиц из 2 семей Lee [231] констатировал одинаковую транзицию G 1337 A в экзоне 11, кодирующую Arg 406 Gln;

KEL27 – Lee и соавт. [235] нашли у KEL27-отрицательной женщины замену G 865 A, которая кодировала замещение Glu 249 Lys.

Слабые фенотипы K_{mod} характеризуются заменами Thr на Arg в кодоне 193 экзона 6 и Ala на Val в кодоне 423 экзона 11.

Антитела к антигенам Kell

Антитела анти-Kell имеют, как правило, аллоиммунное происхождение: появляются в результате контакта с эритроцитами K+ при трансфузии или беременности. Естественные антитела, направленные против отдельных антигенов Kell (K, Kp^a, Kp^b и др.), встречаются редко. Описано лишь несколько случаев [87, 209, 318] (см. *Естественные Kell-антитела*).

Анти-K

Наибольшее клиническое значение имеют антитела анти-K [7–12, 14–21, 23]. Другие антитела, относящиеся к системе Kell, не имеют столь большого значения в практике переливания крови.

По данным Mollison и соавт. [284], примерно у 10 % реципиентов K–, получивших трансфузию одной дозы эритроцитов K+, образуются анти-K-антитела. Для сравнения: среди реципиентов D–, получивших трансфузию крови D+, примерно у 80 % образуются анти-D. По расчетам Giblett [174], антиген K в 14 раз менее иммуногенен, чем D, но в 2,5 раза более иммуногенен, чем с (hr').

Частота К-антител у жителей Москвы в разные годы, по нашим данным, составляла 5,6–7,8 % [24].

Анти-К часто находят в сыворотках, содержащих анти-D-антитела, или антитела к другим часто встречающимся антигенам системы Kell (М.А. Умнова и др. [73], Issitt и соавт. [203, 207], Archer и соавт. [93] (см. *Сочетанная аллоиммунизация D и K, эффект усиления*).

Большинство К-антител относится к IgG1-субклассу IgG, обладает высокой адсорбционной способностью и хорошо реагирует в непрямой антиглобулиновой пробе [84, 250]. Примерно половина образцов также содержит IgG3 и/или IgG4. Около 20 % образцов К-антител активируют С3-компонент комплемента, однако гемолиза *in vitro* не вызывают [284].

Некоторые сыворотки, содержащие анти-К IgG, непосредственно агглютинируют эритроциты К+, другие (еще более редкие сыворотки анти-К IgM) реагируют только с энзимированными эритроцитами.

Таблица 5.3

Распределение антител по специфичности и частоте у жителей Москвы по данным за 1997-2002 гг.*

Специфичность антител	Количество случаев	Частота, %
D	1348	64,99
DC	300	14,46
K	126	6,07
E	81	3,90
c	70	3,37
CW	22	1,06
DE	20	0,96
C	12	0,57
e	9	0,43
DK	5	0,24
Fya	5	0,24
Leb	4	0,19
DCE	3	0,14
S	2	0,09
s	2	0,09
Lea	2	0,09
K+Fya	1	0,04
k	1	0,04
P1	1	0,04
M	1	0,04
N	1	0,04
Fyb	1	0,04
Jka	1	0,04
??	56	2,70
ВСЕГО:	2074	99,87

* По данным кооперированных исследований лаборатории стандартизации групп крови ГНЦ РАМН [20, 23].

Около 75 % лиц с IgG-аутоантителами, относящимися к Kell-системе, содержат циркулирующие анти-K-антитела со свойствами аллоиммунных [146, 240].

Longster, Major [254] обнаружили анти-K-антитела IgG в асцитической жидкости. Титр антител в асците и сыворотке крови был одинаков, хотя, как показали Derrington и Soothill [153], концентрация IgG в асците составляет 0,1–0,2 г/л, т. е. более чем в 50 раз ниже, чем в сыворотке крови взрослого человека.

Kornstad, Heistö [229] описали образование анти-K-антител у K-положительных реципиентов.

Анти-k

Анти-k-антитела редки. Они встречаются не каждый год даже в крупных учреждениях службы крови, скринирующих тысячи образцов сывороток, и их обнаружение каждый раз является событием [107, 293]. По данным Bowman и соавт. [107], за 20 лет ими был выявлен только 1 случай анти-k среди аллоиммунизированных беременных женщин в Манитобе. Уместно упомянуть, что у негроидов лица K/K встречаются редко. Частота k-антител в русской популяции (жители Москвы) составляет 0,04–0,15 % [17, 23, 24].

Анти-k-антитела относятся к субклассу IgG1 [190], однако встречаются холодовые агглютинирующие анти-k-антитела IgM [155, 369] и IgA [227].

Описаны случаи гемолитических трансфузионных реакций [204, 284] и ГБН [107, 227], обусловленные k-антителами.

Анти-k-антитела могут быть парциальными и содержать фракции, направленные не только к антигену k, но и антигену K. Rouger и соавт. [329], Chester и соавт. [124], Daniels и соавт. [144] и другие авторы [202, 367], анализируя сыворотки анти-Kell, в том числе представленные на 1, 2 и 3-е Международное рабочее совещание по моноклональным антителам, установили, что некоторые мышинные МКА, реагировавшие с эритроцитами всех Kell-фенотипов, кроме K₀, при соответствующем разведении могли быть использованы как моноспецифические анти-k.

Анти-Kp^a

Анти-Kp^a – довольно редкие антитела, но все же встречаются чаще, чем анти-Kp^b, если сравнивать в абсолютных цифрах [88, 204, 318, 349, 374]. Отчасти это объясняется тем, что частота антигенной стимуляции Kp(a+) → Kp(a-) больше, чем Kp(b+) → Kp(b-).

Первые анти-Kp^a-антитела были обнаружены у человека, никогда не получавшего трансфузии эритроцитов [87]. Анти-Kp^b-антитела также встречаются естественного происхождения [87, 151, 280]. Однако большинство образцов как анти-Kp^a, так и анти-Kp^b-антител, имеет аллоиммунное происхождение и возникает вследствие беременности или трансфузии компонентов крови [135, 349]. Антител анти-Kp^a, анти-Kp^b, а также анти-Kp^c относятся в основном к IgG и лучше выявляются с помощью антиглобулиновой пробы [87, 318].

Трансфузионных реакций анти-Кр^a-антитела не вызывают, но могут явиться причиной ГБН [135]. По наблюдениям Hardy, Napier [191], ГБН протекала в мягкой форме. По сводке Issitt и Anstee [204], в одном случае ГБН наблюдалась слабopоложительная прямая проба Кумбса с эритроцитами ребенка. Во всех упомянутых случаях лечение не потребовалось.

Smolenick и соавт. [349] описали случай водянки плода, вызванной анти-Кр^a-антителами. Гибель плода удалось предотвратить посредством внутриутробных трансфузий крови.

Анти-Кр^b

Первые анти-Кр^b-антитела (Rautenberg) были найдены Allen и соавт. [88] при проведении пробы на совместимость. Наряду с анти-Кр^b-антителами сыворотка Rautenberg содержала анти-К-антитела, что отметили Race и Sanger [318] и в некоторых других впоследствии найденных сыворотках анти-Кр^b.

Несмотря на то что лица Кр(b⁻) встречается редко, описано много случаев сенсбилизации к этому фактору [88, 138, 140, 159, 181, 228, 357, 391, 401–403]. Большинство антител были стимулированы эритроцитами, являлись IgG и лучше всего реагировали в непрямой антиглобулиновой пробе. Darnborough и Dunsford [151], McNeil и Newman [280] обнаружили 2 образца анти-Кр^b-антител, которые не реагировали в антиглобулиновой пробе и, по видимому, имели естественное происхождение.

Анти-Кр^b-антитела, как правило, относятся к субклассу IgG1 или IgG1 + IgG4 [190].

Посттрансфузионные реакции и тяжелые случаи ГБН, обусловленные анти-Кр^b-антителами, очень редки. Тем не менее Dacus и Spinnato [138] и Gorlin и Kelly [181] описали 2 случая выраженной ГБН, где участие анти-Кр^b было подтверждено. Обе родильницы Кр(b⁻) имели в детстве трансфузии крови, которые, как и последующие беременности, послужили причиной появления у них анти-Кр^b-антител. У одной из женщин отмечалось посттрансфузионное осложнение.

Как показали Eby и соавт. [159] с помощью экспериментов по приживлению эритроцитов *in vivo*, а также Wren и Issitt [401] с помощью реакции в монослое моноцитов *in vitro*, некоторые анти-Кр^b-антитела ускоряют разрушение клеток Кр(b⁺) и их выведение из циркуляции.

В другом случае, наблюдаемом Mazzara и соавт. [275], переливание крови, несовместимой по фактору Кр^a, сопровождалось заметным сокращением срока циркуляции перелитых эритроцитов.

Повышенный клиренс эритроцитов не всегда сопровождался клинической картиной посттрансфузионной гемолитической реакции. По наблюдениям Kohan и соавт. [228] и Watt и соавт. [391], трансфузии эритроцитов Кр(b⁺) пациентам с анти-Кр^b-антителами проходили без видимых трансфузионных реакций.

Kohan и соавт. [228] наблюдали пациента с анти-Кр^b-антителами, которому перед трансфузией крови Кр(b⁺) с целью профилактики посттрансфузионной

реакции ввели внутривенный иммуноглобулин и кортикостероиды. Трансфузия прошла без реакций. Эритроциты, судя по показателю клиренса *in vivo*, прижились нормально. Через некоторое время после трансфузии авторы констатировали значительное повышение титра анти-Kp^b-антител.

Watt и соавт. [391] описали другого пациента, который содержал антитела анти-Kp^b, анти-E и анти-S. Ему была перелита кровь Kp(b+) E-, S- без премедикации внутривенным иммуноглобулином и кортикостероидами. Как и в приведенном выше случае, перелитые эритроциты Kp(b+) прижились нормально, однако титр анти-Kp^b-антител, как и в первом случае, повысился.

Имеются данные об антителах со специфичностью анти-Kp^b, которые имеют аутоиммунное происхождение, вырабатываются у лиц Kp(b+) и вызывают аутоиммунную гемолитическую анемию [101, 257, 265, 313, 344, 399] (см. *Аутоантитела к антигенам Kell*).

Wren и Issitt [401] нашли, что анти-Kp^b-антитела вызывают отсроченные трансфузионные реакции.

Issitt и Anstee [204] полагают, что независимо от специфичности антител более оправдано решиться на переливание серологически не совместимых эритроцитов в расчете на то, что они на некоторое время компенсируют недостающую функцию, чем дать пациенту умереть от анемии в ожидании, пока будет найдена подходящая кровь или она придет из банка редких групп.

Анти-Kp^c

Анти-Kp^c-антитела обнаружили Callender, Race и Паукос [117, 118] у больного системной красной волчанкой, который имел множественные трансфузии крови. В сыворотке больного содержались антитела анти-C^w, анти-c, анти-Lu^a, анти-N и антитела ранее неизвестной специфичности, названные анти-Levay.

Анти-Kp^c-антитела встречаются редко и описаны преимущественно у японцев [140]. Серологические свойства анти-Kp^c-антител такие же, как у анти-Kp^a и анти-Kp^b – они появляются вследствие аллоиммунизации, относятся к IgG, лучше реагируют в непрямой антиглобулиновой пробе. Осложнения, вызванные анти-Kp^c-антителами, не описаны.

Анти-Js^a

Поскольку антиген Js^a отсутствует у европеоидов, антитела анти-Js^a в основном находили у лиц именно этой расовой принадлежности [157, 175, 212, 352]. Антитела анти-Js^a имеют иммунное происхождение, хотя 1 случай естественных анти-Js^a IgM, непосредственно агглютинирующих эритроциты Js(a+), описан Ito и соавт. [209] у японской женщины. Как и другие антитела системы Kell, анти-Js^a хорошо реагирует в непрямой антиглобулиновой пробе.

Bugne и Howard [цит. по 204] наблюдали анти-Js^a-антитела у больных серповидно-клеточной анемией, получавших множественные трансфузии крови преимущественно от доноров негров.

Анти-Js^a-антитела вызывали ГБН средней тяжести [157, 246, 363], а также отсроченные гемолитические посттрансфузионные реакции [92, 363].

Анти-Js^b

Все анти-Js^b-антитела, описанные в литературе, обнаружены у негров [255, 314, 319]. Подобно многим другим антителам системы Kell, анти-Js^b-антитела являются аллоиммунными IgG и лучше всего реагируют в непрямой пробе Кумбса. Известен случай аутоиммунных Js^b-антител [162] (см. *Аутоантитела к антигенам Kell*).

Chu и соавт. [128] получили моноклональные Js^b-антитела иммунизацией мышей трансфектными клетками мышинной эритромиеломы, экспрессирующими человеческий Kell-гликопротеин.

Waheed и Kennedy [385] нашли аллоиммунные антитела анти-Js^b, которые образовались у пациентки Js(b+) и явились причиной отсроченной гемолитической реакции после переливания эритроцитов донора одноименной, Js(b+), группы. Описанный авторами случай, хотя и единственный, указывает на то, что антиген Js^b имеет парциальные варианты и содержит как минимум 2 иммуногенных эпитопа, один из которых может отсутствовать на эритроцитах.

Анти-Js^b антитела вызывали тяжелую ГБН [255, 280, 314, 319], вплоть до гибели плода от водянки [180, 319].

Ratcliff и соавт. [319] описали родильницу с Js^b-антителами, которой по витальным показаниям перелили 275 мл эритроцитов Js(b+) за неимением крови Js(b-). Реакции на трансфузию не было. Время приживания эритроцитов Js(b+) в кровотоке женщины (исследование проводили с помощью проточной цитометрии) оказалось уменьшенным. Через 19 ч после трансфузии более 50 % эритроцитов Js(b+) нормально выжили. На 4-й день после несовместимой трансфузии в кровотоке женщины не осталось ни одного эритроцита Js(b+).

Комментируя приведенный случай, Issitt и Anstee [204] подчеркивают, что лучше перелить несовместимую кровь, когда нет другой, чем дать пациенту умереть от кровопотери.

Анти-K17 (Wk^a)

В литературе описан только один случай обнаружения анти-K17-антител [356], хотя, как указывает Daniels [141], известны и другие, неопубликованные, находки.

Анти-K11 (Cote)

Известно несколько случаев обнаружения анти-K11-антител [185, 223, 335, 356].

В 2 случаях [185, 335] антитела были найдены у женщин, которые никогда не получали трансфузий, но имели беременности (1 из них имела 9 беременностей [185]).

В 3 случаях [356] анти-K11 присутствовали у женщин, имевших беременности и трансфузии эритроцитов.

Kelley и соавт. [223] наблюдали реципиента с анти-K11-антителами, которому было перелито 11 доз эритроцитов K11+ без каких-либо клинических

проявлений несовместимости. Меченные Cr^{51} эритроциты K11+ приживали *in vivo* нормально. В экспериментах *in vitro* с моноцитарным монослоем увеличение реактивности моноцитов авторы не отметили.

Sabo и соавт. [335] привели случай мертворождения у женщины с анти-K11-антителами. Неудачно закончившаяся беременность была 2-й. Аутопсия показала признаки гемолитической болезни плода. У 3-го ребенка при рождении прямая антиглобулиновая проба положительная, однако лечение не потребовалось.

Естественные Kell-антитела

Понятие «естественные» (naturally-occurring), или спонтанные, антитела в значительной мере условно. Оно означает лишь то, что выявленные антитела не имеют причинно-следственной связи с трансфузиями компонентов крови или беременностями, и истинная причина их возникновения не известна. В большинстве случаев антитела, именуемые естественными, или спонтанными, являются иммунными по своей природе и появляются в ответ на стимуляцию группоспецифическими антигенами экзогенного происхождения (алиментарными, бактериальными, вирусными) или эндогенного происхождения, возникшими в результате соматических мутаций или других взаимодействий.

Возможен и другой путь возникновения спонтанных антител, а именно трансплацентарный перенос антителопродуцирующих клеток от матери плоду в процессе родов [27] (см. *Причины иммунизации антигенами Kell*).

Естественные антитела против антигенов Rh-Hr встречаются чаще, чем против антигенов системы Kell. Так, Harrison [193] показал, что более 60 % встречающихся анти-E-антител не были стимулированы эритроцитами и имели естественное происхождение. Случай спонтанных анти-E-антител описан в отечественной литературе [28].

Описаны лишь единичные случаи спонтанных анти-Kell-антител.

Kanel и соавт. [221] нашли анти-K-антитела у пациента, не имевшего трансфузий эритроцитов. Антитела агглютинировали эритроциты K+ при комнатной температуре. Меркаптоэтанол подавлял активность антител, что указывало на их принадлежность к IgM. Авторы связывают появление этих антител с имевшимся у пациента легочным туберкулезом. Подобные анти-K-антитела обнаружили Morgan и Bossom [287], Clark и соавт. [130] у лиц, так же как и в упомянутом случае, не имевших переливаний крови.

Allen и Lewis [87] нашли спонтанные антитела анти-Kp^a (Penney) у англичанина, страдавшего системной красной волчанкой – заболеванием, относящимся к категории аутоиммунных. Естественные анти-Kp^a-антитела обнаружили Darnborough и Dunsford [151], McNtil и Newman [280].

Ито и соавт. [209] описали естественные анти-Js^a-антитела в японской семье.

Трансфузионно неопасные Kell-антитела

Считается, что естественные анти-K-антитела не вызывают посттрансфузионных реакций, как аллоиммунные. Естественные антитела являются парциальными, тогда как аллоиммунные антитела направлены ко всем антигендоминантным эпитопам Kell-гликопротеина и вступают с ним в сильное взаимодействие, которое проявляется посттрансфузионными гемолитическими реакциями.

Известно, что агглютинирующие свойства Kell-антител усиливаются после обработки эритроцитов протеолитическими ферментами. Issitt и соавт. [205] провели специальное сравнительное исследование с целью установить существование антител, которые реагируют только с энзимированными эритроцитами и не реагируют с нативными. Среди 10 000 исследованных образцов авторы нашли 7 сывороток, которые агглютинировали эритроциты K⁺, обработанные фицином*, но не реагировали с нативными эритроцитами в непрямой антиглобулиновой пробе, выполненной в низкоионной среде (LISS-IAT), и идентифицировали эти сыворотки как анти-K. Обработка дитиотрейтолом, редуцентом IgM, показала, что 6 из 7 сывороток содержали антитела анти-K IgM, 1 – анти-K IgG. Авторы подчеркивают, что исследование было ретроспективным, поэтому сделать заключение о клиническом значении энзимзависимых анти-K-антител не представилось возможным.

В том же исследовании Issitt и соавт. выявили 19 сывороток с антителами Rh-Hr, которые подобно 7 упомянутым анти-K-антителам реагировали только с энзимированными эритроцитами. Пациенты, у которых были обнаружены антитела, получили 32 дозы резус-положительных эритроцитов, но только у 1 из них отмечали отсроченную посттрансфузионную реакцию. У остальных 18 пациентов признаков посттрансфузионных реакций не зарегистрировано. Экстраполируя полученные данные на все антиэритроцитарные энзимзависимые антитела, авторы делают вывод, что анти-K-антитела, обнаруживаемые в ферментных тестах, клинически безвредны.

Усиление реактивности некоторых антител системы Kell наблюдается, когда вместо фицина используют папаин**. Напротив, обработка эритроцитов трипсином*** реактивность антител системы Kell не усиливает.

Некоторые серии моноклональных K-антител проявили разную специфичность с нативными и энзимированными эритроцитами. Так, МКА со специфичностью анти-K, установленной по нативным эритроцитам, реагировали с эритроцитами, обработанными АЕТ, который полностью разрушает антигены Kell на поверхности клеток [289] (см. *Химические свойства K*).

Клинически неопасными являются кратковременно появляющиеся, транзиторные, аутоантитела анти-K, не вызывающие разрушения эритроцитов. Антитела, похожие на аллоантитела анти-K, но аутоиммунной природы описали Viggiano и соавт. [381].

* фермент из млечного сока инжира.

** фермент из сока папайи.

*** фермент желудочного сока.

Аутоантитела к антигенам Kell

Образование аутоантител к антигенам Kell происходит параллельно с ослаблением выраженности антигенов Kell на эритроцитах. В одних случаях аутоантитела имеют транзиторный характер, мимикрируют под анти-Kell, не вызывая разрушения эритроцитов и каких-либо других патологических изменений в организме, в других случаях аутоантитела анти-Kell обуславливают аутоиммунную гемолитическую анемию.

Rowe и соавт. [330] описали пациента с ослабленной экспрессией антигенов Kell, у которого образовались антитела анти-Ku. Наличие антител не сопровождалось какими-либо клиническими проявлениями.

Известны аутоантитела со специфичностью анти-K13 (см. K13).

Vengelen-Tyler и соавт. [380] наблюдали пациента, страдающего идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП), у которого имелись Kell-антитела широкой специфичности. Прямая проба Кумбса у больного была отрицательная, но обращала на себя внимание крайне низкая экспрессия антигенов системы Kell. Авторы отметили интересную особенность. Перелитые больному донорские эритроциты также утрачивали экспрессию Kell-антигенов. Через 5 мес. антитела у больного исчезли и выраженность антигенов Kell восстановилась.

Другой подобный случай у пациента с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой описали Williamson и соавт. [397]. Имевшиеся у больного ауто-Kell-антитела исчезли с началом ремиссии, Kell-антигены приобрели изначальную выраженность. Когда у пациента начался рецидив, его эритроциты сохранили относительно нормальную экспрессию Kell-антигенов, но утратили антигены Lutheran и LW, и у него образовались антитела со специфичностью анти-Lu3.

В приведенных случаях развитие тромбоцитопении исследователи объяснили возможным присутствием на мегакариоцитах модифицированного гликопротеина Kell, который стимулировал аутоантителообразование и с которым в дальнейшем взаимодействовали аутоантитела.

Ауто-Kp^b-антитела

Приводим краткое описание имеющихся в литературе случаев обнаружения аутоиммунных анти-Kp^b-антител.

В 1972 г. Seyfried и соавт. [344] наблюдали юношу, страдавшего аутоиммунной гемолитической анемией, эритроциты которого давали слабopоложительную прямую пробу Кумбса и имели слабую экспрессию антигенов k, Kp^b, Js^b и Ku. Помимо анти-Kp^b-антител, фиксированных на эритроцитах и вызывавших их разрушение, у пациента имелись циркулирующие анти-Kp^b-антитела, которые обусловили гемолитическую реакцию после трансфузии крови Kp(b+). Через 4 мес. с момента исследования экспрессия антигенов Kell на эритроцитах пациента восстановилась, аутоантитела не выявлялись.

Аналогичный случай гемолитической анемии, вызванной аутоиммунными Kp^b-антителами, описали Win и соавт. [399] у 12-недельного ребенка.

Аутоантитела со специфичностью анти-Кр^b обнаружили Manny и соавт. [257] у больной, в эритроцитах которой не содержалось антигена Кр^b. Ее фенотип соответствовал к Кр(a+b-) Js^b. Антигены k и Js^b на эритроцитах больной были слабо выражены, антиген Кр^a имел сильную экспрессию. Прямая проба Кумбса была положительная. Элюаты, снятые с эритроцитов, содержали Кр^b-антитела. Клинические симптомы разрушения собственных эритроцитов *in vivo* отсутствовали. Перелитые донорские эритроциты Кр(b+), меченные Cr⁵¹, выживали нормально. Через 9 мес. анти-Кр^b-антитела у пациентки исчезли, прямая проба Кумбса с эритроцитами стала отрицательной, восстановилась нормальная экспрессия антигенов k и Js^b, характерная для фенотипа Кр(a+b-). После выздоровления эритроциты больной утратили способность реагировать с собственной сывороткой, оставленной от первого исследования и сохраненной в замороженном состоянии. Авторы предположили, что причиной аутоиммунизации послужил Кр^b-подобный антиген микробного происхождения, который адсорбировался на эритроцитах и стимулировал образование аутоантител.

Brendel и соавт. [112] нашли аутологичные анти-Кр^b-антитела у больной, перенесшей операцию. У больной наблюдали слабopоложительную прямую антиглобулиновую пробу и одновременно сниженную экспрессию антигенов k, Кр^b и Js^b. Данные о том, что аутоантитела оказывали какое-либо патологическое действие *in vivo*, отсутствовали. Донорские эритроциты, перелитые женщине, так же как и в наблюдении Vengelen-Tyler и соавт. [380], утрачивали выраженность Kell-антигенов. Через 2 недели лечения экспрессия антигенов k, Кр^b и Js^b на эритроцитах больной восстановилась, аутоантитела исчезли. Этот факт, а также то, что пациентка имела бактериальную инфекцию, позволили предположить, что ослабление экспрессии Kell-антигенов могло быть обусловлено септицемией. К такому же заключению пришли Beck и соавт. [101] и Marsh и соавт. [265], полагая, что антигены Kell деградируют под действием ферментов, выделяемых микобактериями, и становятся мишенями для аутоагрессии.

Issitt и соавт. [206] обратили внимание на то, что аутоантитела к антигенам Kell чаще выявляют у пациентов, перенесших черепно-мозговые травмы. Авторы высказывают предположение, что эта связь не случайна. Поврежденная ткань мозга несет на себе, вероятно, иммуногенную Kell-подобную субстанцию, которая при контакте с макрофагами и иммунocyтaми вызывает появление аутоантител против антигенов Kell.

Ауто-Js^b-антитела

Eveland [162] описал ауто-Js^b-антитела у больных хронической почечной недостаточностью, имевших фенотип Js(a-b+). Аутоантитела слабо реагировали в прямой антиглобулиновой пробе, но хорошо – в пробе с полиэтиленгликолем.

Мимикрирующие ауто-К-антитела

Некоторые аутоантитела со специфичностью анти-К содержат фракции, способные реагировать одновременно с эритроцитами К⁻. Такие аутоантитела относят к мимикрирующим анти-К.

Описанные в литературе мимикрирующие Kell-антитела в отличие от типичных аутоиммунных не ассоциированы со слабой экспрессией антигенов Kell [171, 192, 381].

Nare и соавт. [192] описали пациента К⁻, имевшего почти нормальную экспрессию антигенов k, Kp^b и Js^b. На его эритроцитах и в сыворотке авторы выявляли антитела, которые по серологическим параметрам характеризовались как анти-К. В то же время элюат с эритроцитов адсорбировался до истощения эритроцитами К⁻, что указывало на присутствие антител, мимикрирующих под анти-К.

Garratty и соавт. [171] наблюдали К-отрицательного пациента, имевшего аутоантитела анти-К, которые так же, как и в упомянутом выше случае, могли быть адсорбированы эритроцитами К⁺ и К⁻. Элюаты, снятые с эритроцитов, проявляли двойную реактивность.

Случай с наличием мимикрирующих анти-К-антител привели Viggiano и соавт. [381]. К-отрицательный пациент, у которого они образовались, имел положительную прямую пробу Кумбса, но никаких клинических признаков гемолитической анемии у него не отмечали. Элюат с эритроцитов содержал антитела анти-К, которые одинаково адсорбировались эритроцитами К⁺ и К⁻.

Как указывают Issitt и Anstee [204], мимикрирующие антитела не являются редкостью и встречаются в других антигенных системах. Issitt и Pavone [208] нашли аутоантитела, мимикрирующие под анти-Rh.

Анти-К-антитела и микробные инфекции

Marsh и соавт. [264] наблюдали 20-дневного ребенка с энтероколитом, вызванным необычным вариантом *Bac. Escherichia coli*. Ребенок имел группу крови В(III), в сыворотке содержались антитела анти-А IgM и анти-К IgM. Контакта с эритроцитами К⁺ у ребенка не было, его мать антител анти-К не имела. Когда ребенок выздоровел и указанные бактерии больше не высеивались, антитела анти-А и анти-К исчезли. Авторы показали, что препараты из выделенных ими бактерий *Escherichia coli*, нейтрализовали антитела анти-К IgM, а на самих бактериальных клетках обнаруживали К-антиген.

Других патогенных форм кишечной палочки не было выделено из кала детей, содержащих антитела анти-К и имеющих клинические симптомы септицемии [217].

Regeira и соавт. [309] обнаружили антитела анти-k (Cellano) у пациента с инфекцией, вызванной *Morganella morganii*. Антитела относились исключительно к классу IgA. Авторы высказали суждение, что ранее описанные в литературе естественные анти-К-антитела, диагностированные как IgM только с помощью редуцентов дисульфидных связей, на самом деле могли относиться к IgA.

Анти-К-антитела нетрансфузионного происхождения наблюдали у пациентов, зараженных:

Mycobacterium tuberculosis (Tegoli и соавт. [368], Kanel и соавт. [221]);

Escherichia coli (Marsh и соавт. [264]);

Enterococcus faecalis (Doelman и соавт. [156]);

Morganella morganii (Pereira и соавт. [309]);

неидентифицированными микроорганизмами, вызвавшими септицемию (Judd и соавт. [217]);

вирусами, вызвавшими ОРВИ.

Savalonis и соавт. [340] не нашли Kell-антигенов у 23 типов исследованных ими бактерий из рода *Citrobacter*, *Edwardsiella*, *Escherichia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Serratia*, *Shigella*. К-подобное вещество содержалось, по-видимому, только в *Escherichia coli* штамма O125:B15, высеянного Marsh и соавт. [264] из кала упомянутого выше больного ребенка.

McGinniss и соавт. [278] показали, что эритроциты К⁻, инкубированные *in vitro* с разрушенными микроорганизмами *Streptococcus faecium*, приобретали К-подобный антиген. Трансформации К⁻ в К⁺ не происходило, когда использовали целые бактерии.

Следует упомянуть, что аутоантитела анти-К^p, описанные Manny и соавт. [257] и Brendel и соавт. [112], также были обнаружены авторами у пациентов, перенесших инфекции.

Несмотря на очевидную связь анти-К-антител с бактериальным заражением, описаны люди с анти-К-антителами, у которых не было никаких проявлений инфекций (Morgan, Bossom [287], Clark и соавт. [130]).

Генетика

Гены *KEL* передаются по наследству кодоминантно по тем же законам наследования, как другие групповые признаки крови человека – ABO, MNSs, Rh и т. д. Они не сцеплены с полом (хотя частично зависят от хромосомы X) и не меняются в течение жизни. При отсутствии какого-либо антигена у родителей у детей он также отсутствует.

Присутствие антигенов Kell на эритроцитах (Kell-фенотип) зависит от взаимодействия двух генов. Один из них (аутосомный ген *KEL*) кодирует синтез полипептида Kell, несущего антигены Kell. Он расположен на хромосоме 7 в позиции q33–35 рядом с локусом пузырного фиброза [244, 295, 315, 406]. Другой ген (*XK*) кодирует синтез протеина Kx, который в свою очередь регулирует степень выраженности антигенов Kell на эритроцитах. Этот ген расположен в другом месте – на коротком плече X-хромосомы, в локусе p21 [103, 200].

Имеются сведения, что ген *XK* находится между локусом мышечной дистрофии Дюшена и локусом хронического гранулематоза [103, 200], что позволяет понять причинно-следственную связь указанных заболеваний (гранулематоза и фенотипа McLeod) и предрасположенности к ним мужчин.

Локус *KEL*, как указывалось выше, включает 5 групп аллельных генов, а также несколько генов *para-KEL*, не имеющих аллелей. Пары образуют гены: *K/k*, *Js^a/Js^b*, *Wk^a/Wk^b* и *K14/K24*. Группа *Kp^a/Kp^b/Kp^c* содержит 3 аллеля.

Пара-Kell-антигены экспрессированы на эритроцитах независимо от других антигенов Kell: K, k, Kp, Js и т. д. На эритроцитах McLeod они также слабо выражены, как и Kell-антигены. При фенотипе K₀ антигены пара-Kell, так же как и Kell, отсутствуют, что указывает на принадлежность обеих групп к одной системе. Как упоминалось выше, антигены пара-Kell и Kell расположены на одном и том же Kell-протеине мембраны эритроцитов.

Уместно еще раз отметить, что гены *K* и *Kp^a* не могут наследоваться от одного родителя, поскольку никогда не располагаются вместе на одной хромосоме. При исследовании семей не найдено одновременной передачи этих антигенов только от одного из родителей, т. е. гаплотипа *KKp^a* [318]. Ген *k* менее активен, когда передается с геном *Kp^a* [318], последний подавляет синтез антигена k (Kp^a-эффект).

Локализация и организация локуса *KEL*

К выводу о том, что локус *KEL* расположен на хромосоме 7, пришли Zelinski и соавт. [406], Parsons и соавт. [303]. Авторы обнаружили связь между генами *KEL* и геном пролактининдуцирующего протеина (*PIP*), который локализован на хромосоме 7 в позиции q32-q36.

Purohit и соавт. [315] нашли, что локус *KEL* связан с геном цистофиброза, который, так же как *PIP*, локализован на длинном плече хромосомы 7.

Последующие исследования, проведенные Murphy и соавт. [295], Lee и соавт. [244] с помощью методов гибридизации *in situ* и метода клонирования Kell-специфической кДНК, подтвердили расположение генов *KEL* на участке 7q33-7q35.

Генный комплекс *Kell* включает 19 экзонов и занимает примерно 21,5 кб (Lee и соавт. [242]).

Экзон 1 содержит 5'-нетранслируемую область, кодон метионина 1, иницирующий трансляцию, SP1- и GATA-1-связывающие участки. Как полагают Samara-Clayette и соавт. [119], экзон 1 вовлечен в отрицательную регуляцию промотора в неэритроидных тканях.

Экзон 2 кодирует цитоплазматический домен и, возможно, второй иницирующий трансляцию метионин 20.

Экзон 3 кодирует трансмембранную, наиболее короткую часть Kell-полипептида, которая состоит примерно из 20 аминокислотных остатков (см. рис. 5.2).

Экзоны 4-19 ответственны за экстрацеллюлярный, самый протяженный домен. Аминокислотная последовательность, придающая Kell-протеину свойства цинкзависимой металлопротеиназы, кодируется экзоном 16, который, по данным Lee и соавт. [242], на 54,5 % идентичен эквивалентному участку гена *NEP*, кодирующего вазоконстриктор неприлизин.

Lee и соавт. [242] нашли, что 5'-латеральная область от -176 до -1 нуклеотида содержит три участка, связывающих GATA-1. По мнению Shivdasani и Orkin

[см. 204], GATA-1 является транскрипционным фактором, необходимым для формирования эритроидных тканей.

Мутации в участке связывания GATA-1 приводят к нарушению синтеза на эритроцитах гликопротеина Duffy; эти мутации наблюдаются у большинства людей с фенотипом Fy(a-b-). Неизвестно, определяют ли эти мутации отсутствие белка Kell на эритроцитах людей с фенотипом K₀.

Ли и соавт. [242] полагают, что локус *KEL* регулируется эритроидными факторами транскрипции.

Таблица 5.4

Организация гена *KEL**

Экзон	Кодон	Размер, кб	Кодируемые домены и антигены	
1	5'нто Met1	0,34		
2	2–27	0,29	Интрацеллюлярный домен	
3	28–74	0,26	Трансмембранный домен	
4	75–133	–2,6	K18	Экстрацеллюлярный домен
5	134–175	0,33		
6	176–224	–3,2	K14/K24/K/k	
7	225–245	0,093		
8	246–308	0,23	Kp ^a /Kp ^b /Kp ^c ; K11/K17	
9	309–358	–1,3	K22	
10	359–401	–6	K23	
11	402–438	–1,6	TOU	Экстрацеллюлярный домен
12	439–471	0,24		
13	472–497	0,44	K19, U1 ^a	
14	498–531	0,19		
15	532–568	0,15	K12	
16	569–590	0,23	HELLH	
17	591–647	0,35	Js ^a /Js ^b	
18	648–679	–1,3		
19	680–732 3'нто			

* По сводке Daniels [141], нто – нетранслируемая область.

Эффекты позиции в локусе *KEL*

Известны 2 позиционных эффекта в локусе *KEL*, отражающиеся на экспрессии Kell-антигенов и особенностях их наследственной передачи: Kp^a-эффект и K13-эффект.

Кр^a-эффект

Allen и Lewis [87], открывшие антиген Кр^a и изучившие характер его наследования, обратили внимание на тот факт, что антиген k слабо выражен у некоторых членов семьи, имевших фенотип Кр(a+). На эритроцитах К-k+^wКр(a+b-) антиген k был подавлен до такой степени, что его присутствие могло остаться незамеченным, если бы не были применены сильные анти-k-сыворотки. На эритроцитах К-k+Кр(a-b+) экспрессия k была в норме.

Объяснение этому феномену нашли Race и Sanger [318], показав, что угнетающее действие гена Кр^a распространяется не только на k, но и на другие антигены системы Kell.

В более поздних исследованиях было подтверждено супрессирующее влияние гена Кр^a на другие гены *KEL*, расположенные в позиции *цис*. Опубликованные данные свидетельствуют об уменьшенной экспрессии антигенов Ku (Ford [164]), Js^b (Ford [164], Tippett [370]), K18 (Barrasso и соавт. [98]), K19 (Sabo и соавт. [337]), TOU (Marsh и соавт. [272]) и других часто встречающихся антигенов Kell и пара-Kell (Walsh и соавт. [390]).

Manny и соавт. [256] сообщили, что экспрессия антигена K22 на эритроцитах Кр(a+b-) снижена по сравнению с эритроцитами Кр(a-b+). Var Shany и соавт. [96], напротив, констатировали, что экспрессия антигена K22 на эритроцитах Кр(a+b-) и Кр(a-b+) одинакова. Подавляющее действие гена Кр^a на другие гены *KEL* не всегда выявляют при обычном серологическом исследовании.

Впоследствии выяснилось, что супрессирующий Кр^a-эффект можно отчетливо наблюдать только при одном из трех обязательных условий:

- гомозиготность по гену Кр^a;
- присутствие гена *K* в позиции *транс*;
- присутствие молчащего гаплотипа К^o.

Кр^a-эффект сильнее проявляется при 3-м варианте, когда лица Кр(a+) имеют генотип Кр^a/К^o [164, 390]. Присутствие гаплотипа К^o на противоположной хромосоме позволяет более четко увидеть подавляющее действие гена Кр^a на другие гены *KEL* в Кр^a-гаплотипе. Подобно этому подавляющее действие гена Кр^a на экспрессию антигена k и других Kell-антигенов легче обнаружить у людей kКр^a/ККр^b, чем kКр^a/kКр^b, т. е. когда гены Кр^a и *K* находятся в положении *транс*.

На рис. 5.3 представлены результаты семейного исследования, демонстрирующие супрессивный эффект гена Кр^a на ген *k*. Ослабление антигена k (k+^w) наблюдалось у представителя первого (I м) и второго (II 2) поколения: I м имела генотип Кр^a/К^o, II 2 – генотип Кр^a/К (Кр^a *транс* по отношению к К). У I м все высокочастотные антигены были супрессированы. У других членов семьи антигены Kell имели нормальную выраженность.

Tippett [370] установила, что сыворотки анти-k и анти-Js^b имели разный титр при титровании 5 образцами эритроцитов Кр(a+b-). Один образец

эритроцитов от человека $k+ Kp(a+b-) Js(a-b+)$, второй гаплотип которого был, по-видимому, K^o , показывал отчетливо низкий титр; другие 4 образца $k+ Kp(a+b-) Js(a-b+)$, полученные от гомозигот kKp^aJs^b/kKp^aJs^b , показали небольшое снижение титра антител анти- k и анти- Js^b , что свидетельствовало о сниженной экспрессии антигенов k и Js^b на эритроцитах гетерозигот K^o .

Daniels и соавт. [150], Yazdanbakhsh и соавт. [404] полагают, что Kp^a -эффект проявляется только низкой синтезирующей способностью Kp^a -аллеля, в результате чего количество гликопротеинов Kell на эритроцитах снижено. Конформационные изменения в Kell-гликопротеине, которые могли бы препятствовать связыванию Kell-антигенов с антителами, не столь выражены.

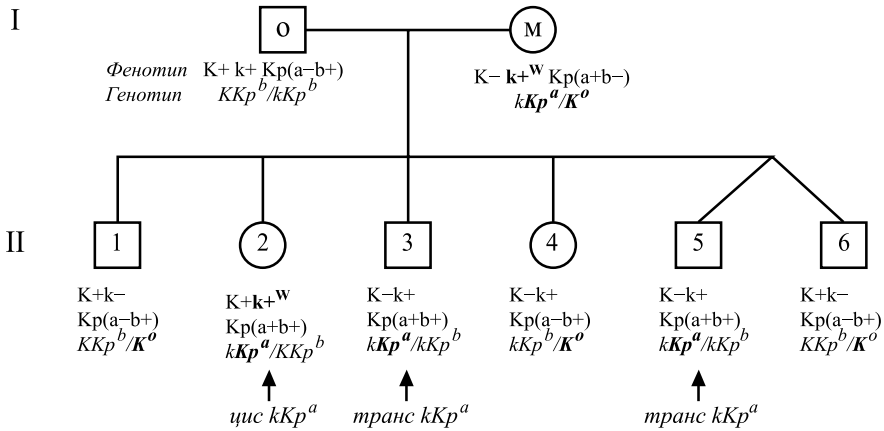


Рис. 5.3. Результаты исследования семьи, показывающие депрессивный эффект Kp^a на k (по Walsh и соавт. [390]). Ослабление k наблюдали у I м (Kp^a/K^o) и II 2 (Kp^a/K).

Waheed, Kennedy [385] на модели экспрессии кДНК-конструктов в клетках эмбриональной почки человека нашли, что Kp^a (Trp 281) замедляет продвижение Kell-гликопротеинов к поверхности клетки, удерживая их на уровне аппарата Гольджи. Для того чтобы обеспечить более эффективное продвижение Kell-гликопротеинов к клеточной поверхности, возникли мутации: часто встречающаяся – Kp^b (Arg 281) и редко встречающаяся – Kp^c (Glu 281).

Daniels и соавт. [150] описали фенотип K_o , который на самом деле таковым не являлся. Несмотря на то что эритроциты этого человека не содержали Kell-антигенов, тем не менее они адсорбировали анти- k -антитела, которые затем обнаруживали в элюате. Кроме того, на эритроцитах пробанда отсутствовал антиген Kx , наличие которого является характерным признаком K_o -фенотипа. Наконец, 3 детей пробанда были $Kp(a+b+)$, и маловероятно, что пробанд имел ген K^o . Анализ экзона 8 показал, что пробанд был гомозиготен по гену Kp^a . Авторы отметили также мутации в XK -гене, что позволило в итоге диагностировать у пробанда фенотип McLeod. Как считают авторы, Kell-ингибирующий эффект, приведший к K_o -подобному фенотипу,

был обусловлен двумя причинами: гомозиготностью по гену Kp^a и дефицитом Kx-протеина.

Необходимо отметить, что Kp^a -эффект проявляется только в отношении часто встречающихся Kell-антигенов. Редкие антигены Kell (имеющие частоту менее 10 %): K, Js^a , Kp^a , Kp^c и др. – не подвержены ингибции, поскольку ген Kp^a и гены K, Js^a , Kp^a , Kp^c в одном гаплотипе, в положении *цис*, не встречаются (см. *Ожидаемые, но не встречающиеся гаплотипы KEL*).

Kikuchi и соавт. [225] привели данные, показывающие, что в отличие от гена Kp^a его редко встречающийся аллель Kp^c не влияет на гены *KEL*, с которыми он находится в положении *цис*, как это имеет место при Kp^a -эффекте. Авторы не отметили подавления экспрессии антигенов k, Js^b и других часто встречающихся антигенов Kell и пара-Kell на эритроцитах лиц с фенотипом $Kp(a-b-c+)$.

К13-эффект

К13-эффект правильнее называть эффектом отсутствия гена *K13*, поскольку гаплотип *K13-*, а не гаплотип *K13*, содержит ген, подавляющий экспрессию других антигенов системы Kell и пара-Kell (см. *K13*).

Marsh и соавт. [262], впервые обнаружившие человека с фенотипом K13-, вначале полагали, что низкая экспрессия антигенов k, Kp^b , Js^b , Ku и K12 на эритроцитах этого человека связана с его гетерозиготностью по гену K^o . Эритроциты пробанда сильно реагировали с сывороткой анти-Kx, что свидетельствовало о наличии у этого человека гаплотипа K^o . Генотип пробанда соответствовал формуле *K13-/K13-K^o*. Однако, как показали Kaita и соавт. [220], гетерозиготность по гену K^o не могла быть причиной депрессии других Kell-антигенов, поскольку люди, являющиеся генетически K^o/kKp^bJs^b , нормально экспрессируют антигены k, Kp^b и Js^b . Таким образом, Marsh и соавт. [262] оставалось сделать единственно правильный вывод относительно ослабления антигенов Kell у лиц K13-, а именно: низкая экспрессия Kell у лиц K13- обусловлена антитетичным партнером K13, который, будучи в гомозиготной форме и в позиции *цис* к другим генам *KEL*, кодирует более слабую, чем в норме, экспрессию антигенов Kell.

У людей K13- слабо выражены антигены K18 (Barrasso [98]), K19 и TOU (Sabo и соавт. [337]).

Вполне вероятно, что случаи ослабления Kell-антигенов, наблюдаемые многими авторами, связаны с гетерозиготностью по *K13-*, однако это пока невозможно доказать, поскольку отсутствуют сыворотки против указанного гипотетического аллеля *K13*.

Можно также предположить, что K13-эффект никак не связан с антигеном K13, а является проявлением пока неизвестного генетического процесса, приводящего к уменьшению синтеза антигенов Kell, в том числе антигена K13, который в этом случае не производится вовсе и его экспрессия соответствует 0.

Ожидаемые, но не встречающиеся гаплотипы *KEL*

Как известно, групповые антигены крови наследуются кодоминантно и независимо друг от друга. Однако существует много исключений, которые ставят под сомнение непреложность этого правила и еще раз подчеркивают огромное разнообразие не только форм групповых антигенов крови, но и способов их наследственной передачи. Приведем некоторые примеры:

- частичное доминирование (эпистазия) *D* над *C* в позиции *цис*. В серологических реакциях это проявляется следующим образом: эритроциты лиц *CDe/cde* (*C* и *D цис*) медленнее агглютинируются сывороткой анти-*C* и агглютинация выражена слабее, чем при тестировании эритроцитов лиц *Cde/cDe* (*C* и *D транс*);
- ослабление выраженности антигена *D* (D^u) под действием гена *C*, расположенного по отношению к гену *D* в позиции *транс*. Этот феномен проявляется в том, что эритроциты лиц *CDe/cde* реагируют с сывороткой анти-*D* значительно сильнее, чем эритроциты лиц *Cde/cDe*;
- Kp^a -эффект – подавление синтеза антигенов Kell геном Kp^a ;
- $K13$ -эффект – подавление синтеза антигенов Kell неизвестным геном, присутствующим в гаплотипе *K13*–.

Следует упомянуть еще об одном феномене – неравновесном сцеплении, которое проявляется в том, что антигены двух групповых систем предпочтительно наследуются вместе. Например, у людей, имеющих группу крови *M*, антиген *S* встречается в 2 раза чаще, чем у людей, имеющих группу крови *N*. Среди лиц *M+* 72 % являются *S+*, среди *N+* – 31 % *S+*. Считается, что ген *S* близко расположен к гену *M*, поэтому чаще наследуются вместе с ним, чем с геном *N*. Неравновесное сцепление генов *M* и *S* по сравнению с *N* и *S* послужило основанием полагать, что антигены *MN* и *Ss* представляют собой тесно связанную антигенную систему *MNS*.

В наследственной передаче антигенов Kell также проявляются свои особенности. Помимо Kp^a - и $K13$ -эффекта существует еще одна необычная генетическая закономерность, а именно отсутствие Kell-гаплотипов, которые по логике вещей должны присутствовать. Речь идет о гаплотипах, кодирующих два редких антигена Kell и более, например: Kp^aK , KJs^a , Kp^aJs^a , KKp^c и др. Такие гаплотипы до сих пор не обнаружены.

Фенотипы, несущие два редких антигена, встречаются, например: $K+k+Kp(a+b+)$, $K+k+Js(a+b+)$, $K+k+Ul(a+)Kp(a-b+)$. Однако во всех случаях семейных исследований [154, 249, 251, 252, 288, 357, 402] установлено, что лица с фенотипом $K+k+Kp(a+b+)$ генетически являются KKp^b/kKp^a , лица с фенотипом $K+k+Js(a+b+)$ имеют генотип KJs^b/kJs^a , а лица с фенотипом $K+k+Ul(a+)Kp(a-b+)$ – генотип KKp^b/kUl^a .

Возникает вопрос: почему гены *K* и Kp^a , *K* и Js^a , *K* и Ul^a , а также гены других редких Kell-антигенов не наследуются по два и более в одном гаплотипе?

До настоящего времени стройной генетической концепции, объясняющей

это явление, не предложено. Некоторые авторы разделяют точку зрения Chown о том, что kKp^bJs^b представляет собой эволюционно более ранний гаплотип, который в результате единичных мутаций трансформировался в гаплотипы KKp^bJs^b , kKp^aJs^b , kKp^cJs^b и kKp^bJs^a . Далее логика нарушается, поскольку остальные 5 редких генов: Ul^a , Wk^a , $K23$, $K24$ и $K25$ – не имеют аллелей. Согласно предположению Chown, гаплотипы KKp^a , KJs^a и Kp^aJs^a могли сформироваться вследствие двойных мутаций, вероятность которых ничтожно мала в связи с редкостью генов K , Kp^a , Kp^c , Js^a и др. Однако, как полагают Issitt и Anstee [204], с момента открытия редких антигенов Kell выполнено огромное количество исследований, и если бы такие двойные мутации (мутации предыдущих мутаций) существовали, они были бы обнаружены.

Не лишена оснований и другая точка зрения, что антигены системы Kell кодируются 10 гаплотипами (рис. 5.4). Один из них – общий (частый), 9 других – редкие. Первый гаплотип (общий) состоит из гена R– (R-минус), кодирующего все антигены Kell, за исключением редких. Другие 9 гаплотипов представлены одним из редких генов, которые кодируют 1 редкий и все остальные часто встречающиеся антигены.

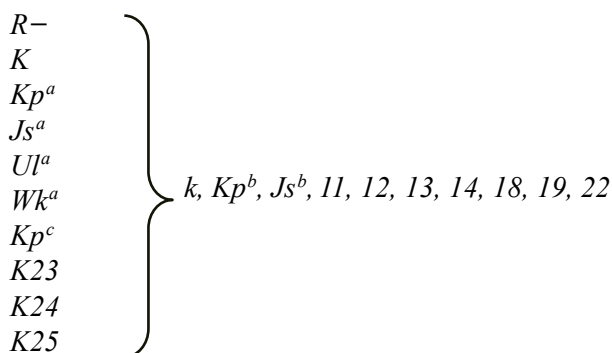


Рис. 5.4. Гаплотипы *KEL*. Гаплотип $R-$ производит общие Kell-антигены: $k, Kp^b, Js^b, 11, 12, 13, 14, 18, 19$ и 22 ; гаплотип K – антиген K и общие Kell-антигены; гаплотип Kp^a – антиген Kp^a и общие Kell-антигены и т. д.

В соответствии с этой схемой гаплотипы, содержащие 2 редких антигена и более, исключены. Остается непонятным, почему в локусе *KEL* отсутствуют генные конверсии и другие формы обмена генетическим материалом между гомологичными хромосомами, как это имеет место в системе резус. По-видимому, в этом проявляется своеобразие рассматриваемого генного локуса.

Итак, подавляющее большинство людей гомозиготны по гаплотипу $R-$ и соответственно содержат весь набор общих Kell-антигенов: $k, Kp^b, Js^b, 11, 12, 13, 14, 18, 19, 22$.

Система Кх

Система Кх включает 1 антиген – Кх (ISBT 019001 или ХК1).

Redman и соавт. [326] выделили протеин Кх посредством иммунопреципитации анти-Кх-антителами и определили его мол. массу, составляющую около 37 кДа. Затем было установлено, что Кх-протеин фосфорилируется и пальмитилируется [120, 121], но не гликозилируется [198, 224]. Он представлен в мембране эритроцитов 10 трансмембранными доменами [198], состоящими из 444 аминокислот (рис. 5.5).

Предполагаемая топология Кх-протеина в мембране эритроцита представлена на рис. 5.1. Белок Кх связан дисульфидной связью через Cis 347 с Cis 72 гликопротеина Kell. Терминальные участки Кх-протеина, N и C, погружены в клетку.

По мнению Russo и соавт. [331], комплекс Кх – Kell формируется в эндоплазматическом ретикулуме и транспортируется к клеточной поверхности. Отсутствие вещества Кх в эритроцитах приводит к уменьшению экспрессии Kell-антигенов на поверхности клеточной мембраны (фенотипу McLeod).

Система Кх кодируется X-сцепленным геном, ХК, и является самостоятельной антигенной системой независимой от Kell, хотя и тесно с ней связанной.

Кх-протеин выражен на эритроцитах лиц с фенотипом K_o сильнее, чем на эритроцитах с обычным Kell-фенотипом [267]. Однако указанная особенность, как полагают Lee и соавт. [238], Carbonnet и соавт. [122], обусловлена не столько количеством Кх-протеина на этих клетках, сколько тем, что в эритроцитах обычного Kell-фенотипа Кх-протеин связан с белком Kell, что мешает ему с той же силой участвовать в реакции агглютинации с сывороткой анти-Кх.

В противоположность антигенам Kell антиген Кх не денатурируется дитиотрейтолом (ДТТ) и 2-аминоэтилизоурионийбромидом (АЕТ), которые разрушают дисульфидные связи. Эритроциты, обработанные ДТТ и АЕТ, приобретают серологические свойства эритроцитов K_o с высокой степенью экспрессии Кх-антигена [102, 111].

Анти-Кх и анти-Км

У пациента Klaas, имевшего фенотип McLeod (см. *Антиген KL*), развилась гемолитическая трансфузионная реакция, вызванная антителами анти-KL, которые, как вскоре выяснилось, представляют собой смесь двух антител разной специфичности и могут быть отделены друг от друга с помощью адсорбции и последующей элюции (Van der Hart и соавт. [377], Marsh и соавт. [258, 267]). Антигены, выявляемые с помощью этих антител, получили обозначение Кх и Км, а соответствующие им антитела – анти-Кх и Км.

Анти-Кх-антитела, как установили Marsh и соавт. [267], сильно реагируют с эритроцитами K_o, но не реагируют с эритроцитами McLeod (табл. 5.5).

1 MKFPASVLAS VFLFVAETTA ALSLSSSTYRS GGDRMWQALT LLFSLLPICAL VQLTLFLVHR 60
61 DLSRDRPLVL LLHLLQLGPL FRCFEVFCIY FQSGNNEEPY VSITKKRQMP KNGLSEEEIEK 120
121 EVGQAEGLI THRSAFSRAS VIQAFLLGSAP QLTLQLYISV MQQDVTVGRS LLMTISLLSI 180
181 VYGALRCNIL AIKIKYDEYE VKVNRLAYVC IFLWRSFEIA TRVVVLVLF SVLKTWWVI 240
241 ILINFFSFFL YPWILFWCSG SPFPENIEKA LSRVGTTIVL CFLTLLYGTI NMFCWSAVQL 300
301 KIDSPDLISK SHNWyQLLVY YMIRFIENAI LLLLWYLFKT DIYMYVCAPL LVLQLLIGYC 360
361 TAILFMLVfy QFFHPCKKLF SSSVSEGFQR WLRCFCWACR QQKPCPEIGK EDLQSSRRDR 420
421 ETPSSSKTSP EPGQFLNAED LCSA

Рис. 5.5. Аминокислотная последовательность Кх-протеина по Но и соавт. [198]. Подчеркиванием выделены участки фосфорилирования.

С эритроцитами обычного Kell-фенотипа они взаимодействуют слабо. Таким образом, антиген Кх присутствует на эритроцитах K_o , отсутствует на эритроцитах McLeod, выражен, хотя и слабо, на эритроцитах лиц, имеющих нормальный Kell-фенотип.

Таблица 5.5

Выраженность антигенов Кх, Км и Kell на эритроцитах лиц с нормальным и Kell-дефицитными фенотипами

Фенотип	Выраженность антигена		
	Кх	Км	антигены Kell
Обычный	+	++++	++++
McLeod	–	–	+
K_o	++++	–	–
K_{mod}	++++	Нет данных	+

« + » – антиген слабо выражен;
« ++++ » – антиген сильно выражен;
« – » – антиген отсутствует.

Анти-Км-антитела, как установили те же авторы [267], реагируют с эритроцитами обычного Kell-фенотипа, но не реагируют с эритроцитами K_o и McLeod. Считается (Daniels [141]), что антиген Км формируется в том случае, если на поверхности эритроцита экспрессированы оба белка, Кх и Kell. Если один из них редуцирован, антиген Км отсутствует. Похожая ситуация имеет место в системе Rh-Нг (эффект *цис*-позиции). Если гены *с* и *Е* наследуются в положении *цис*, помимо антигенов *с* и *Е* вырабатывается сопутствующий антиген сЕ. Этот специфический антиген не является смесью антигенов *с* и *Е*. Сыворотки анти-сЕ не реагируют ни с антигеном *с*, ни с антигеном *Е* в эритроцитах лиц *сЕ/се* и *се/се*, но реагируют с антигеном сЕ в эритроцитах лиц *сЕ/се*, где *с* и *Е* расположены на одной хромосоме. При наследовании указанных генов в положении *транс* антиген сЕ не вырабатывается.

Антитела анти-Кх + анти-Км (анти-KL) вырабатываются у лиц с фенотипом

McLeod. Анти-Km-антитела могут вырабатываться также у гомозигот K^o/K^o , которые не содержат антигена Km. Причиной появления антител являются трансфузии эритроцитов [114, 177, 267, 377], однако известны антитела нетрансфузионного происхождения. Carstairs и соавт. [123] привели случай обнаружения таких антител у пациента, не получавшего трансфузий. Антитела у него выработались после перенесенного септического шока.

Антитела анти-Kx и анти-Km могут вырабатываться как вместе, так и по отдельности. White и соавт. [395] описали пациента с McLeod-синдромом, который выработал только анти-Km-антитела. Kx-антитела в его сыворотке отсутствовали.

Аналогичный случай привели Sharp и соавт. [345]. У больного имелись анти-Km-антитела, в связи с чем ему потребовался индивидуальный подбор крови. После пяти трансфузий эритроцитов K_o и K_{mod} , содержащих сильный Kx-антиген, антитела анти-Kx у больного, вопреки ожиданию, не выработались. Авторы отмечают хороший терапевтический эффект трансфузий. Реакции отсутствовали.

Russo и соавт. [332] нашли анти-Kx-антитела у пациента с McLeod-синдромом, которому в связи с анемией, развившейся вследствие желудочно-кишечного кровотечения, перелили 4 дозы эритроцитов.

Sullivan и соавт. [358] обнаружили анти-Kx-антитела у больного, имевшего обычный Kell-фенотип. Антитела оказались клинически не значимыми и, по-видимому, имели аутоиммунную природу. Они не гемолизировали ни собственные эритроциты пациента, ни перелитые ему эритроциты, содержащие антиген Kx.

Возможная роль антител анти-Kx и анти-Km в развитии ГБН остается для исследователей невыясненной, поскольку эти антитела у женщин не встречаются, а содержатся только у мужчин.

Антиген Km

Антиген Km фенотипически тесно связан с антигенами Kell и Kx и так же, как антигены системы Kell, денатурируется при обработке эритроцитов АЕТ. На основании этого антиген Km был отнесен к системе Kell и получил обозначение ISBT KEL20. Однако принадлежность его к системе Kell или Kx окончательно не доказана и остается принятой лишь условно. Основанием для сомнений служат следующие обстоятельства. Если бы антиген Km относился к системе Kell, то он должен был присутствовать на эритроцитах McLeod, как и другие Kell-антигены, хотя бы в небольшом количестве. Однако антиген Km на эритроцитах McLeod не обнаруживали ни методом прямой агглютинации с сывороткой анти-Km, ни с помощью метода адсорбции – элюции. Более того, лица с фенотипом McLeod продуцируют анти-Km-антитела, что еще раз свидетельствует об отсутствии антигена Km на их эритроцитах. Из указанного выше очевидно, что гликопротеин Kell не является носителем антигена Km, а *KEL* и *Km* – разные гены.

Антиген Km отсутствует на эритроцитах K^o, то есть не представлен на Kx-протеине и, соответственно, не кодируется геном XK.

Поскольку антиген Km фенотипически явно ассоциирован с антигенами системы Kell и Kx, данные о том, что он отсутствует на гликопротеине Kell и протеине Kx, не находили объяснения. Issitt и Anstee [204] высказали предположение, что при определенных комбинациях белковых компонентов мембраны, кодируемых независимыми локусами, могут появляться новые антигенные детерминанты, не свойственные этим локусам. Так, продукция Kell-гликопротеина, не содержащего вещества Km, контролируется генами хромосомы 7, а продукция Kx-протеина, также не содержащего вещества Km, контролируется геном хромосомы X. Km-антиген появляется, по-видимому, в результате сочетанного эффекта Kx-KEL в процессе формирования комплекса Kx – Kell.

Не исключено существование самостоятельного гена Km, отсутствующего у лиц с фенотипом K^o или McLeod, однако какие-либо факты в пользу этого предположения отсутствуют.

Геногеография

Частота распределения антигена K у разных народов имеет определенную закономерность. В России по мере продвижения с Запада на Восток, из Европы в Азию, по оси Москва-Токио частота фактора K постепенно убывает: русские (Смоленск) – 8,85 %; русские (Нижегородская область) – 8,7 %; русские (Москва) – 8,1 %, русские (Сургут) – 6,21 %; русские (Первоуральск) – 6,0 %; коми – 6,04 %, манси – 1,06 %, ханты поселковые – 4,1 %, ханты лесные – 0,32 %, буряты – 0,22 %, монголы – 0,4 %, китайцы, корейцы и японцы – 0 %.

В распределении групповых антигенов эритроцитов среди разных народов можно выделить монголоидную триаду, характеризующую представителей монголоидной расы: высокая частота группы O(I) или B(III), высокая частота антигена D, низкая частота антигена K. Распределение антигена K среди населения России подтверждает это положение. В Европейской части России, где подавляющее большинство жителей относятся к европеоидам, частота антигена K наиболее высокая, в Азиатской части России, где преимущественно проживают монголоиды, она приближается к 0.

Антиген Kp^a (Penney) у европеоидов, в том числе у русских, встречается с частотой около 2 %, антиген Kp^b (Rautenberg) – в 100 % случаев. У негров в 20 раз чаще, чем у европейцев встречается антиген Js^a (Sutter) – 19,5 % и < 1 % соответственно. Антиген U1^a (Karhula) распространен практически только среди финнов. Частота его в этой популяции составляет 2,6 % [169], у шведов – 0,2 % [169]. Среди обследованных 5 тыс. англичан антиген U1^a не найден [169], среди 8 тыс. японцев частота этого антигена составила 0,46 % [300].

Частота антигена К у разных народов

Популяция	Объем выборки	Частота фенотипа, %		Источник
		К+	К–	
Абхазы	116	11,2	88,8	Саламатина Н.В. и соавт. [62]
Аджарцы	485	0,02	99,98	Нагервадзе М.А. и соавт. [50, 296]
Азербайджанцы	1 690	5,3	94,6	Таги-заде Р.К. и соавт. [69–71]
Алеуты	20	0,0	100	Рычков Ю.Г., Шереметьева В.А. [60, 61]
	40	2,5	97,5	
Алтайцы северные	56	0,0	100	Сукерник Р.И. и соавт. [66–68]
	508	7,3	92,7	
	179	14	86,0	
Армяне	1 152	8,56	91,44	Нерсисян В.М. и соавт. [51–53]
	395	8,6	91,4	
Башкиры	93	0,0	100	Рафиков Х.С. и соавт. [59]
	64	7,8	92,2	
Белорусы	74	8,1	91,9	Лопатенок А.А., Будяков О.С. [42] Микулич А.И. и соавт. [45]
	93	14	86	
Буряты	99	0,0	100	Архив КА МГУ № 23 (цит. по Ю.Г. Рычкову и соавт. [13]) Зеленцова В.Ф., Бурлаева Э.М. [36, 37]
	4 222	0,22	99,78	
Грузины	40	5,0	95	Kherumian и соавт., (цит. по Ю.Г. Рычкову и соавт. [13]) Вербицкий М.Ш. и соавт. [11]
	659	5,8	94,2	
Дагестанцы	45	0,0	100	Гаджиев А.Г. [12]
	38	7,9	92,1	
Ительмены	18	10 и выше	Меньше 100	Архив КА МГУ № 27 (цит. по Ю.Г. Рычкову и соавт. [13])
Казахи	106	18,9	81,1	Архив ЛГЧ ИОГен, № 136 (цит. по Ю.Г. Рычкову и соавт. [13])
	28	28,6	71,4	
Калмыки	79	1,3	98,7	Politzer, 1962 (цит. по Ю.Г. Рычкову и соавт. [13])
Киргизы	454	3,96	96,04	Буренкова Л.В. [10] Килина Г.А., Турсунбаев М.С. [39]
	762	3,14	96,85	
Коми	105	0,0	100	Эрикссон А., Франтс Р. [83]
	123	7,3	92,7	
	92	25	75	
	4 885	6,04	93,96	
Коми-пермяки	107	6,5	93,5	Архив ЛГЧ ИОГен, № 102 (цит. по Ю.Г. Рычкову и соавт. [13])
Коряки	37	0,0	100	Архив КА МГУ № 24 (цит. по Ю.Г. Рычкову и соавт. [13]) Шереметьева В.А., Горшков В.А. [81]
	16–208	до 10	меньше 100	
Манси	59	0,0	100	Архив ЛГЧ ИОГен, № 137 (цит. по Ю.Г. Рычкову и соавт. [13]) Давыдова Г.М. [16]
	126	3,2	96,8	

Популяция	Объем выборки	Частота фенотипа, %		Источник
		К+	К-	
Марийцы	103 117	2 4,3	98 95,7	Эрикссон А. и соавт. [82]
Нганасаны	195 235	0,0 0,0	100 100	Сукерник Р.И. и соавт. [66]
Нивхи	10–21	до 30	70–85,7	Бахолдина В.Ю. [4]
Русские, Дзержинск	8 747	8,7	91	Червяков В.И. [79]
Русские, Москва	1 017	7,8	92	Умнова М.А. [74– 77]
Русские, Москва	5 617	8	92	Башлай А.Г. [5]
Русские Москва	1 258	8,0	92	Пискунова Т.М. [57]
Русские, Смоленск	9 997	8,8	91	Михайлова Н.М. [46, 47]
Русские, Сургут	9 376	6,2	93,7	Меркулова Н.Н. [43, 44]
Русские, Первоуральск	3 577	6,0	94	Скудицкий А.Е. [63]
Русские	102 5 617 100 537	4,9 8,1 8,7	95,1 91,9 91,3	Бронникова М.А., Барсегянц Л.О. [9] Башлай А.Г. [6] Червяков В.И. [79]
Татары	50	2	96	Лопатенок А.А., Будяков О.С. [42]
Узбеки	50 126	4,0 34,9	96,0 65,1	Лопатенок А.А., Будяков О.С. [42] Архив ЛГЧ ИОГен, № 138 (цит. по Ю.Г. Рычкову и соавт. [13])
Украинцы	330 392	4,6 5,8	95,4 94,2	Лопатенок А.А., Будяков О.С. [42] Chown, Lewis (цит. по Ю.Г. Рычкову и соавт. [13])
Хакасы	137	9,5	90,5	Перевозчиков И.В. и соавт. [56]
Хакасы всего, в том числе:	429	4,0	95	Абдина А.С. [2]
кызыльцы	74	0	100	
качинцы	60	5,0	94	
койбалы	74	0	100	
сагайцы	78	1,3	98	
бирюсинцы	70	8,6	91	
бельтыры	73	5,3	94	
Чукчи	214 46	0,0 10,9	100 89,1	Сукерник Р.И. и соавт. [67] Рычков Ю.Г., Шереметьева В.А. [60]
Эвенки восточные	12–41	10 и выше	меньше 100	Архив КА МГУ № 24, 25, 29, 38 (цит. по Ю.Г. Рычкову и соавт. [13])
Эвенки западные	214 59	11,2 0,0	88,8 100	Ю.Г. Рычков и соавт. [61] Архив ЛГЧ ИОГен, № 139 (цит. по Ю.Г. Рычкову и соавт. [13])
Эвены	6 15–34	0,0 10 и выше	100 меньше 100	Архив КА МГУ № 24 (цит. по Ю.Г. Рычкову и соавт. [13])
Эскимосы	102 21–34	0,0 2,9–4,3	100 85,7–97,1	Сукерник Р.И. и соавт. [68] Рычков Ю.Г., Шереметьева В.А. [60]

Популяция	Объем выборки	Частота фенотипа, %		Источник
		К+	К-	
Якуты	57	0,0	100	Архив ЛГЧ ИОГен, № 139 (цит. по Ю.Г. Рычкову и соавт. [13]) Золотарева И.М., Башлай А.Г. [38]
	241	3,7	96,3	
Негры	4 079	1,5	98,5	Stroup at al. [357]
Англичане	9 875	9,0		Race, Sanger [318]
Французы	81 962	8,5		Garetta и соавт. [172]
Финны	5 000	4,1		Furuhjelm U. и соавт. [169]
Чеченцы	2 389	1,6	98,3	Абаева Л.М. [1]
Удмурты	2 404	2,2	97,7	Суворов А.В. и соавт. [65]
Ханты	302	0,3	99,7	Хромова Е.А. [78]
Монголы	490	0,4	99,6	Чимиддуламын Ш. [80]

Данные литературы, касающиеся частоты факторов Kell среди представителей одного и того же народа, нередко противоречивы даже в публикациях одних и тех же авторов. Например, у алеутов, северных алтайцев, башкир и бурят (табл. 5.6, строки 4, 5, 7, 9) антиген К в одних выборках не обнаружен, в то время как в других выборках обнаружен с частотой более 7 %. Еще большие различия (от 0 до 14 %) прослеживаются у дагестанцев, коряков, коми, чукчей, эвенков, эвенов, эскимосов и якутов (см. табл. 5.6, строки 11, 16, 18, 28–33). У белорусов (см. табл. 5.6, строка 8) в одной выборке частота антигена К составила 8,1 %, в другой – 14 %; у казахов (см. табл. 5.6, строка 13) – 18,9 и 28,6 %; у узбеков (см. табл. 5.6, строка 25) – 4 и 34,9 %.

Таблица 5.7

Частота антигенов Kp^a и Kp^b у разных народов

Популяция	Объем выборки	Частота фенотипа, %			Источник
		Kp(a+b-)	Kp(a+b+)	Kp(a-b+)	
Русские	512	1,8		100	Пискунова Т.М. и соавт. [58]
	560				
Коми	92–123	1,9–3,3		96,7–98,1	Эрикссон А., Франтс Р. [83]
Марийцы	100	0,0	0,0	100	
	117	0,0	1,7	98,3	
	103	0,0	0,0	100	
Абхазы	116	0,0	7,8	92,2	Саламатина Н.В. и соавт. [62]
Ненцы лесные	58	3,5	12,1	84,5	Сукерник Р.И. (цит. по Ю. Г. Рычкову и соавт. [13])
	129	0,0	12,4	87,6	
	277	0,4	11,5	88,1	
Нганасаны	235	0,0	1,3	98,7	
	195	0,0	9,7	90,3	

Частота других антигенов системы Kell у разных народов

Антиген	Популяция	Объем выборки	Частота фенотипа, %	Источник
Kp ^c	Японцы	5 974	0,18	[225]
Js ^a	Афроамериканцы	1 298	15,8	[176, 212, 357]
	Черные африканцы	593	15,6	[352]
Ul ^a	Финны	2 620	2,6	[141]
	Англичане	5 000	0	
	Шведы	501	0,2	
	Китайцы	12	1 чел.	
	Японцы	8 000	0,46	
K17	Англичане	11 044	0,29	[356]

Столь существенные различия, по-видимому, обусловлены несколькими причинами.

Первая причина – малые или не сопоставимые по величине выборки (см. табл. 5.6, строки 9, 12, 19, 22, 31, 33). Например, у бурят частота антигена К составляет 0,22 %, поэтому обнаружить его в выборке, состоящей из 99 человек, маловероятно (см. табл. 5.6, строка 9).

Вторая причина – артефакты, обусловленные скрытой двойной специфичностью тестовой сыворотки, которая дает завышенные результаты.

Третья причина – чистота выборки. Какая этническая группа подвергалась обследованию: генетически однородная или метисированная. Например, среди алеутов, чукчей, эвенов и эскимосов антиген К встречается чрезвычайно редко. Очевидно, что он представляет собой несвойственный монголоидам признак, привнесенный европеоидами. У жителей некоторых населенных пунктов антиген К не выявляется, у жителей других населенных пунктов – выявляется в единичных случаях лишь у отдельных членов родовых общин. Однако при малой выборке (10–12 человек) даже один позитивный результат дает высокий процент встречаемости. По-видимому, частота антигена К в изоляте составляет 0 %, а в другой, менее изолированной, метисированной выборке – более 10 % (см. табл. 5.6, строки 4, 28, 31, 32).

Среди немитисированных с европеоидами северных алтайцев, башкир и якутов фактор К практически отсутствует (см. табл. 5.6, строки 5, 7, 33), тогда как среди метисированных он встречается с частотой 7,3, 7,8 и 3,7 % соответственно.

Не исключено, что результаты исследования частоты фактора К могут быть искажены вследствие перекрестного реагирования антигенов и антител системы Kell у представителей разных рас. В частности, тестовые сыворотки, полученные от европеоидов, вероятно, могут в отдельных случаях неадекватно реагировать с эритроцитами представителей монголоидных рас, и наоборот, сыворотки, полученные от монголоидов и негроидов, могут давать с эритроцитами европеоидов позитивные реакции, не имеющие отношения к системе Kell. В результате подобных реакций фактор К ошибочно регистрируют там, где он фактически отсутствует.

Во многих популяциях частота антигенов Kell не исследована. Интересно сравнить эти показатели у народов Дагестана, Сибири, Дальнего Востока, Киргизии, Казахстана и других народов, населяющих территории СНГ.

Онтогенез, филогенез, наличие в тканях, распространенность в природе

П.Н. Косяков и Л.Н. Муравьева [40] обнаружили антигены K и k у эмбрионов 10–14-недельного срока развития. Соотношение этих антигенов у 78 исследованных ими эмбрионов было такое же, как у взрослых. Seyeried и соавт. [344] обнаружили антигены K и k у эмбрионов на 6–7-й неделе развития. Они выражены на эритроцитах плода так же хорошо, как и у взрослого. Их выявляют не только в эритроцитах, но и эритроидных клетках ранних стадий эритропоэза начиная с эритробластов (Marsh, Redman [269]).

Антигены Kp^a , Kp^b , J_s^a , J_s^b , Wk^a и Wk^b обнаруживают на 6–19 неделе внутриутробного развития.

Факторы Kell найдены у приматов. По наблюдениям Nichols и соавт. [297], моноклональные анти-k-антитела специфически реагировали с эритроцитами всех обезьян, анти-K14 – с эритроцитами только высших обезьян: шимпанзе, горилл и гиббонов.

Redman и соавт. [323] нашли у шимпанзе почти все присущие человеку антигены Kell. По их данным, шимпанзе имеют Kell-фенотип $K-k+ Kp(a-b+) Ku+ Ul(a-)$ K:11, 12, 13, 14, 18, 19, 22, Kx+.

Антигены k, Kp^a и J_s^a также присутствуют на эритроцитах горилл и гиббонов, K и J_s^b – на эритроцитах обезьян Старого Света, k – на эритроцитах обезьян Нового Света (Blancher и соавт. [104]).

Collec и соавт. [131], Lee и соавт. [236] клонировали участки ДНК мыши, эквивалентные гену *KEL* человека. Оказалось, что Kell-гликопротеины человека и мыши на 74 % идентичны по аминокислотным последовательностям. Мышинный гликопротеин Kell связан дисульфидными связями с Kx-протеином, как и у человека.

Некоторое время антигены Kell рассматривались как сугубо эритроидспецифические, поскольку на лимфоцитах, гранулоцитах, моноцитах и тромбоцитах человека Kell-гликопротеины не обнаруживали даже с помощью таких высокочувствительных методов исследования, как проточная цитометрия с использованием моноклональных антител высокой avidности [244, 305] или посредством иммуноблоттинга с моноклональными антителами к очищенному Kell-гликопротеину [211].

В лейкоцитах человека, особенно в нейтрофилах и моноцитах, сильно выражена субстанция Kx. Нарушение ее синтеза является причиной Kell-дефицитных фенотипов и определенным образом связано с наследственным гранулематозом (см. *McLeod*).

Lee и соавт. [244], исследуя различные ткани (костный мозг, эмбриональную

печень и печень взрослого человека, головной мозг, почки, легкие) показали, что транскрипты, содержащие Kell-протеин, выявляются только при использовании кроветворных тканей – костного мозга и фетальной печени. Транскрипты, полученные при использовании других тканей, не содержали Kell-протеина. К такому же заключению пришли Anstee и соавт. [цит по 204], изучая клеточные линии костного мозга и эмбриональной печени с помощью мышинных моноклональных антител к Kell-протеину. Авторы отметили, что антигены Kell на гемопоэтических клетках фетальной печени появляются со второго триместра беременности. В течение I триместра они отсутствуют. Иммунохимическое окрашивание тканей головного мозга, языка, трахеи, желудка, поджелудочной железы, тонкой кишки, кожи, селезенки, печени, почек и плаценты не выявило экспрессии белка Kell. Некоторое количество Kell-протеина имеется в эндотелии кровеносных сосудов.

Интересно отметить, что клеточные линии K562 (эритролейкемии человека) не экспрессировали Kell-антигены, однако, когда в этих клетках с помощью гемина индуцировали синтез гемоглобина, в них появлялись антигены k, Kp^a, Kp^b, Js^a и Ku [277, 305].

В более поздних исследованиях (Russo и соавт. [334]) транскрипты *KEL*-мРНК обнаружены не только в гемопоэтических тканях (костном мозге, печени плода), но и в лейкоцитах периферической крови. По-видимому, Kell-гликопротеин может присутствовать на предшественниках гранулоцитов, моноцитов и мегакариоцитов [383, 384].

KEL-мРНК-транскрипты найдены в тканях тестикул и в небольшом количестве в лимфатических узлах, мозге, толстой кишке, селезенке и некоторых других тканях (Samara-Clayette и соавт. [119]). Russo и соавт. [334] выделили Kell-гликопротеин вместе с Kx-протеином из скелетных мышц.

K1-подобный антиген найден в некоторых штаммах кишечной палочки (Marsh и соавт. [264]), микобактериях (Kanel и соавт. [221]), стрептококках (McGinniss и соавт. [278]), энтерококках (Doelman и соавт. [156]). Наличие K1-подобного антигена у представителей бактериального мира позволяет объяснить происхождение спонтанных антител, встречающихся у людей вне какой-либо связи с беременностями и переливаниями компонентов крови. Очевидно в этих случаях иммунизация K1-антигеном происходит в результате перенесенных инфекций (см. *Анти-K-антитела и микробные инфекции*).

Антигены Kell в биологии человека

Связь с соматическими заболеваниями

Система антигенов Kell с момента открытия первых пар антигенных антигенов (Kk, Kp^aKp^b, Js^aJs^b) сразу же привлекла к себе внимание возможностью поиска корреляций с какой-либо патологией. Вскоре были обнаружены Kell-дефицитные фенотипы и описан синдром McLeod.

Весьма неожиданными явились обнаруженные Н.Д. Герасимовой [14] статистически значимые различия в распределении антигена К у больных с опухолями некоторых локализаций. Так, у больных с опухолями костей, хрящей и сухожилий антиген К выявляли с необычайно высокой частотой (22,58 %), а среди больных раком толстой кишки он, напротив, встречался редко (1,49 %). Среди здоровых лиц контрольной группы антиген К имел частоту 6,61 %. У пациентов с другими онкологическими заболеваниями (рак желудка, щитовидной и молочной железы, бронхов и легких) и онкогематологическими заболеваниями (гипоплазии, лейкозы) частота антигена К существенно не отличалась от таковой у здоровых людей.

Имеются основания полагать (Turner и соавт. [371]), что Kell-протеин в силу структурного сходства с некоторыми ферментами принимает участие в патогенезе синдрома, названного X-связанной гипофосфатемией.

Связь с инфекционными заболеваниями

Широкое распространение Kell-подобных антигенов в окружающем человека бактериальном и, возможно, растительном мире [353] служит, с одной стороны, условием, обеспечивающим устойчивость вида, совместимость человека с окружающей средой, а с другой – лежит в основе предрасположенности к инфицированию микобактериями, стрептококками, энтерококками, кишечной палочкой и другими микроорганизмами, содержащими антигены, подобные антигенам Kell (см. *Анти-К-антитела и микробные инфекции*).

Другие функции белкового комплекса Kx – Kell

Данные о возможных физиологических функциях антигенного комплекса Kx – Kell в организме человека немногочислены.

Lee и соавт. [243] относят Kell-протеины к цинксодержащим эндопептидазам, близким по структуре, а возможно, и функции к эндотелинконвертирующим ферментам. Отмечают также почти полное структурное сходство Kell-протеина с некоторыми энзимами из группы неприлизинов, которые участвуют в формировании различных биологически активных пептидов. В частности, белок Kell имеет гомологию по всей длине с эндотелинконвертирующим энзимом-1 (ECE-1) и эндотелинконвертирующим энзимом-2 (ECE-2). Оба фермента присутствуют в мембранносвязанном виде на эндотелии сосудов. Фермент ECE-1 расщепляет вырабатываемый эндотелием так называемый большой эндотелин-1, преобразуя его из пептида, имеющего 38 аминокислотных остатков, в эндотелин-1 – пептид, имеющий 21 аминокислотный остаток. Эндотелин-1 – сильный вазоконстриктор. Фермент ECE-2 также принимает участие в процессинге вазоконстрикторов, расщепляет и деградирует биологически активные пептиды.

Lee и соавт. [233] трансфектировали в клетки насекомых искусственные *KEL*-кДНК-конструкции и получили неполный Kell-гликопротеин, который превращал большой эндотелин-3 в эндотелин-3 (ET-3). Эритроциты, имеющие

нормальный Kell-фенотип, также обладали способностью трансформировать большой эндотелин-3 в эндотелин-3, однако в малой степени. Эритроциты K_o такой способностью не обладали.

Для того чтобы более полно охарактеризовать ферментативную активность Kell-протеина и ее зависимость от тех или иных точек мутаций, Claperton и соавт. [129] экспрессировали мембрансвязанные формы протеина K1 и протеина K2 в клетках K562 (эритроидной клеточной линии) и клетках НЕК293 (неэритроидной клеточной линии). Далее исследовали фармакологический профиль полученного субстрата и его ферментативную активность по отношению к некоторым синтетическим и натуральным пептидам. Результаты подтвердили, что протеины K и k имеют разную ферментативную активность. Оба антигена были выражены на клеточной поверхности в одинаковой степени, однако K1-протеин был инертным, в то время как K2-протеин связывал неприлизингибирующие компоненты – фосфорамидон и тиорфан – с высоким аффинитетом, расщеплял прекурсоры эндотелинпептидаз и инактивировал тахикинины подобно металлопептидазам M13.

Belhacene и соавт. [102] отметили, что стимулированные геминном клетки K562 (эритролейкемической линии) экспрессировали Kell-протеин.

Kell-гликопротеин появляется на клетках эритроидных предшественников на ранних стадиях эритропоэза перед гликофорином A и, как полагают некоторые авторы, может принимать участие в регуляции эритропоэза (Southcott и соавт. [351], Vony и соавт. [105], Daniels, Green [145]) или выполнять роль адгезивных молекул на поверхности несущих его клеток.

Но и соавт. [198] сравнили транспортные свойства эритроцитов здорового человека и эритроцитов человека с фенотипом McLeod в отношении различных аминокислот (аргинина, аланина, глутамина и др.), а также солей калия и натрия. Никаких различий транспортной функции между этими эритроцитами не наблюдали. Авторы отметили, что тканевое распределение Kx-протеина и натрийзависимого нейтрального транспортера аминокислот почти одинаково, из чего сделан вывод, что белок Kx может участвовать в натрийзависимом транспорте аминокислот и олигопептидов.

Белок Kx на эритроцитах ковалентно связан с белком Kell. Таким образом, оба белка образуют функциональный комплекс, который, вероятно, может присутствовать на всех клетках и тканях, экспрессирующих Kx. Не исключено, что белок Kx образует комплексы с другими белками в других тканях, и эти связи придают ему функциональные свойства, подобные комплексу Kx – Kell. Как предполагает Daniels [141], если такие аналоги белка Kell существуют, их изучение может дать важные ключи к пониманию патологии нервной и мышечной ткани при синдроме McLeod. Не случайно нервные и мышечные нарушения при синдроме McLeod очень похожи на наблюдаемые при болезни Хантингтона и мышечной дистрофии Дюшенна.

Kx-протеин обнаружен в печени, скелетной мускулатуре, тканях мозга, легких, сердца, поджелудочной железы [198]. Предполагают, что он выполняет

роль мембранного транспортера аминокислот [274], ионов Na^+ и Cl^- [91] и принимает участие в регуляции апоптоза [354].

Клиническое значение антигенов и антител системы Kell

Механизм разрушения эритроцитов под действием антител анти-К и групповых агглютининов АВО неодинаков. Анти-К-антитела не связывают комплекс и не оказывают сильное гемолитическое действие. Они лишь сенсibiliзируют эритроциты, которые затем фагоцитируются в селезенке. Групповые изогемагглютинины обладают выраженной комплементсвязывающей и гемолизирующей активностью, непосредственно лизируют эритроциты в кровяном русле, что приводит к острой почечной недостаточности. Сенсibiliзированные агглютинидами, но неразрушенные эритроциты секвестрируются в печени.

Посттрансфузионные осложнения, вызванные анти-К-антителами, протекают менее тяжело, чем осложнения, обусловленные несовместимостью по АВО и D. Они относительно легко купируются медикаментозными средствами, если вовремя диагностированы, однако описаны и смертельные исходы [21].

Все антитела системы Kell рассматривают как клинически значимые [141, 204, 284, 318]. Анти-К-антитела могут быть ответственны за отдельные трансфузионные реакции [284, 301], в том числе вызванные несовместимостью между двумя дозами крови, перелитыми пациенту [328, 407]. Антитела к антигенам Kell в отдельных случаях вызывают ГБН [116, 133, 182, 245, 279, 317].

Caine, Mueller-Heubach [116] обнаружили анти-К-антитела у 127 из 127 076 обследованных беременных женщин, что составило 0,1 %. Из них у 13 родились дети К+, 5 из которых имели ГБН различной степени тяжести. Таким образом, частота ГБН, обусловленная анти-К-антителами, составляет 0,004 %, т. е. 1 случай ГБН на 25 тыс. родов.

Большинство анти-К-антител индуцированы переливаниями крови, в связи с чем общей практикой стало переливать девочкам и женщинам в детородном возрасте только эритроциты К-.

Некоторые исследователи не согласны с тем, что женщинам К- до детородного и в период детородного возраста можно переливать только эритроциты К- и мотивируют это тем, что фактор К, хотя и иммуногенен, но К-антитела не имеют столь большого клинического значения, которое им приписывают.

Caine и Mueller-Heubach [116] считают, что трансфузии эритроцитов вызывают менее выраженную сенсibiliзацию реципиентов и реже инициируют продукцию трансфузионно опасных анти-К-антител, чем К-антигенная стимуляция во время беременности и родов. Высказываются и противоположные суждения (Grant и соавт. [182]), а именно в пользу преимущественной сенсibiliзации вследствие гемотрансфузий. Однако все авторы признают, что сочетанное воздействие (роды + трансфузии эритроцитов) вызывают наибольший иммунизирующий эффект.

Rigal и соавт. [цит. по 204] наблюдали женщину, двое детей которой умерли от водянки, вызванной анти-к-антителами.

Bowman и соавт. [107] привели случай внутриутробной ГБН, обусловленной анти-к-антителами. Развившееся заболевание удалось купировать трехкратным заменным переливанием крови в сосуды пуповины плода.

Патогенез ГБН, вызванной анти-К-антителами, отличается от вызванного антителами анти-D. Течение ГБН, обусловленной анти-К-антителами сложнее прогнозировать, чем ГБН, причиной которой послужили анти-D-антитела. По мнению Mollison, Engelfriet, Contreras [284], корреляция между титром анти-К-антител и тяжестью заболевания невелика. При низком титре антител степень тяжести ГБН может быть такой же, как при относительно высоком титре.

Напротив, McKenna и соавт. [279] и Strohm и соавт. [Immunohematology, 1991, v. 7 p. 40] нашли, что ГБН, вызванная анти-К-антителами с титром менее 1 : 32, бывает редко.

Issitt и Anstee [204] привели сводку, в соответствии с которой из 45 детей K+, родившихся от матерей с анти-К-антителами, у 35 были настолько незначительные проявления ГБН, что лечения не потребовалось. У других 10 новорожденных симптомы ГБН отсутствовали.

Caine, Mueller-Heubach [116] и другие исследователи [379, 392] привели данные, свидетельствующие о более мягком течении ГБН у женщин, сенсибилизированных антигеном K, по сравнению с клиническими проявлениями этого заболевания при сенсибилизации женщин антигеном D. Концентрация билирубина в амниотической жидкости и постнатальная гипербилирубинемия были существенно меньше. Ретикулоцитоз и эритробластоз менее выражены [379, 392]. Из этого авторы делают вывод, что анти-К-антитела вызывают не столь сильный гемолиз, как анти-D, и анемия плода является преимущественно результатом подавления эритропоэза.

Действительно, механизм анемии при ГБН, вызванной анти-К-антителами и вызванной анти-D-антителами, неодинаков. Анти-D-антитела имеют направленность преимущественно к липопротеинам и вызывают сильный гемолиз эритроцитов, в то время как анти-К-антитела направлены к гликопротеинам, проявляют меньшую гемолитическую активность, но в большей мере влияют на гемопоэз. Подтверждением этому положению служат данные, полученные Southcott и соавт. [351], Bony и соавт. [105], Daniels, Green [145]. Эти исследователи показали, что K-гликопротеин появляется на эритроидных предшественниках в процессе эритропоэза очень рано, а Rh-протеин – позднее.

Vaudhan и соавт. [378] в экспериментах *in vitro* обнаружили, что рост K+ эритроидных бласттрансформирующих единиц (BFU-E) и колониеобразующих единиц (CFU-E) специфически ингибируется поли- и моноклональными анти-К-антителами. Поскольку Kell гликопротеин является эндопептидазой, авторы предположили, что она включается в регуляцию дифференцировки эритроидных предшественников. Связывание анти-К-антител с Kell-гликопротеином влияет на энзимный баланс клетки и угнетает эритропоэз. Не исключено, что анти-К-антитела подавляют эритропоэз на уровне ранних эритроидных

предшественников. При фенотипе K₀ Kell-гликопротеин отсутствует на поверхности эритроидных клеток, и эритропоэз протекает нормально.

Daniels и соавт. [145, 146], используя активные анти-K-антитела, обнаружили выраженную экспрессию антигена K на ранних эритроидных предшественниках. С антителами анти-D эритроидные клетки реагировали на более поздних стадиях созревания, а именно на стадии гемоглобинизированных эритробластов.

Kell-антитела ингибируют *in vitro* не только клетки эритроидного ряда, но и, как показали Wagner и соавт. [383, 384], дифференцировку грануло-, моно- и мегакариоцитарных предшественников.

Причины иммунизации антигенами Kell

Появление анти-K-антител, как и других антиэритроцитарных антител, имеет несколько причин (более подробно см. *Происхождение антиэритроцитарных антител*). В данном разделе рассмотрим 4 из них:

- гемотрансфузии;
- беременности;
- трансплацентарный перенос антителопродуцирующих клеток;
- контакт с K-подобными субстанциями бактериального происхождения.

Первая и вторая причина аллоиммунизации (гемотрансфузии и беременности) хорошо изучены и являются основными в структуре аллоиммунизации населения факторами Kell.

Причиной анти-K-антител могут служить браки между представителями разных рас: европеоиды – негроиды, европеоиды – монголоиды, монголоиды – негроиды. В таких семьях находят антитела, выявляющие необычные антигенные различия, характерные для представителей данной расы. Например: антитела Js^a – при браке негра и белой женщины, Js^b – белого и негритянки, Диего (Di^a) – индейца (монголоида) и европейки [27]. Перекрестные браки повышают уровень сенсбилизации населения, особенно в географических зонах, где они наиболее часты – зонах генопентрации [17]. То же самое можно сказать о случаях переливания крови, когда реципиент имеет одну расовую принадлежность, а донор другую.

Третья причина (трансплацентарный перенос стволовой клетки от матери плоду) изучена мало. В процессе родов циркулирующие в кровотоке сенсбилизированной женщины клетки памяти могут проникать в кровоток плода, заселять гемопозитические ткани плода с последующей продукцией антител. Эти антитела не являются аллоиммунными в классическом определении, однако, по видимому, могут представлять угрозу для их обладателя, поскольку имеют такую же высокую антигенсвязывающую способность, как и аллоиммунные.

В отечественной литературе описан случай спонтанных анти-E-антител (И.С. Липатова, В.И. Червяков [41], С.И. Донсков и соавт. [28, 29]). Объектом патронажного наблюдения должны быть дети аллоиммунизированных матерей, поскольку они в дальнейшем пополняют контингент лиц с повышенным риском посттрансфузионных и акушерских осложнений.

Трансплацентарный обмен стволовыми клетками между матерью и плодом во время родов, по-видимому, не редкое явление. Именно этим феноменом можно объяснить высокую частоту мужчин среди носителей антител (табл. 5.9). По логике, та же причина, лежит в основе аллоиммунизации определенной группы женщин.

Антителообразование после искусственного прерывания беременности в сроки 9–12 недель может быть обусловлено не столько аллоиммунизацией беременных эритроцитами эмбриона (недостаточно зрелыми в указанные сроки и малым их количеством), сколько попаданием в организм матери стволовых клеток плода. Для аллоиммунизации взрослого человека требуется не менее 0,1 мл крови (250 млн эритроцитов), но может быть достаточно одной гистосовместимой стволовой клетки.

Четвертая причина аллоиммунизации (группоспецифическими веществами окружающей природы) представляет казуистику для большинства антигенных систем, хотя анти-К-антитела такого происхождения встречаются относительно чаще чем другие.

Аллоиммунизация антигенами Kell как популяционный процесс регулируется тремя параметрами: частотой антигенов, их иммуногенностью и частотой респондеров в популяции [27]. Некоторые исследователи полагают, что пики аллоиммунизации приходятся на периоды наибольшей солнечной активности, которые наблюдают 1 раз в 11 лет. Приводимые ими расчеты трудно проверить.

Риск аллоиммунизации антигеном К

Для того чтобы лучше представить степень риска аллоиммунизации антигеном К, сравним два расчета.

1. Для реципиента К– вероятность трансфузии крови К+ составляет 1 : 10, так как частота лиц К+ и К– в популяции соответствует 10 и 90 % (цифры округлены для удобства запоминания). Иными словами, на 1 реципиента К– приходится 1 донор К+ и 9 доноров К–, т. е. реципиент получит 9 доз одногруппной (К–) крови, прежде чем очередная доза крови окажется К+. Риск аллоиммунизации антигеном К при трансфузии крови составляет 1 : 10 = 0,1. При беременности риск аллоиммунизации антигеном К ниже – около 0,05, так как большинство отцов К+ являются гетерозиготами K/k и соответственно 50 % плодов К-отрицательны.

2. Для реципиента с $(hr')-$ вероятность получить трансфузию крови с $(hr')+$ составляет 4:1, поскольку частота лиц с $(hr')+$ и с $(hr')-$ соответственно 80 % и 20 %. Реципиент с $(hr')-$ получит hr' -содержащую кровь четыре раза и только пятая доза крови будет одногруппная, с $(hr')-$. Риск аллоиммунизации антигеном с (hr') при трансфузии и беременности одинаков и составляет 4 : 1 = 4.

Шанс аллоиммунизации антигеном с (hr') в 40 раз выше, чем антигеном К.

Исходя из этого расчета, можно полагать, что количество аллоиммунизированных антигеном hr' должно быть намного больше, чем

аллоиммунизированных антигеном К. Однако на практике наблюдают прямо противоположное. По нашим данным [18, 23, 24] и данным других авторов (Allen, Warshaw [90], Grove-Rasmussen, Huggins [184], Daniels [141]), частота антител анти-К почти в 2 раза превышает частоту антител анти-с. Таким образом, иммуногенность вещества К для лиц k/k намного выше, чем иммуногенность вещества с (hr^s) для лиц C/C .

Риск аллоиммунизации антигеном К почти в 2 раза выше при трансфузии крови, чем вследствие беременности. Это объясняется двумя причинами.

Первая причина. За счет гетерозиготности людей $K+$ (K/k) в рандомизированной выборке беременность с сочетанием: мать К-отрицательная – плод К-положительный случается в 2 раза реже, чем трансфузия крови с сочетанием: реципиент К-отрицательный – донор К-положительный. Человек $K+$ как донор всегда передает иммуноген $K+$ реципиенту $K-$, а как отец передает $K+$ будущему ребенку только в 50 % случаев.

Вторая причина заключается в том, что фетоплацентарная геморрагия (заброс крови плода в кровотоки матери во время родов) не сопоставима по объему с плановой трансфузией эритроцитов. В первом случае в кровотоки попадает от 0 до 50 мл цельной крови, часто не совместимой по АВО, что не является оптимальным для аллоиммунизации. Во втором случае в кровотоки вводится не менее 200 мл концентрата одногруппных по АВО эритроцитов, которые длительное время циркулируют в кровяном русле, обеспечивая полноценный антигенный стимул.

Сочетанная аллоиммунизация антигенами D и K (эффект усиления)

Ряд исследователей обратили внимание на то, что лица, вырабатывающие анти-D-антитела, нередко одновременно вырабатывают антитела анти-К или антитела другой специфичности, не относящейся к системе резус (М.А. Умнова и др. [73], Issitt [203, 207], Archer и соавт. [93]).

Issitt [203] сравнил частоту К-антител в 3 группах аллоиммунизированных лиц. В I группу вошли реципиенты $D-$, которые имели переливания крови $D-$, т. е. были совместимы с донорами по резус-фактору. Во II группу вошли лица $D-$, получившие переливания крови $D+$, но не выработавшие анти-D-антител. Группу III составили реципиенты $D-$, получавшие кровь $D+$ и выработавшие анти-D-антитела. Автор отметил, что только 1 из 32 реципиентов I и II группы выработал К-антитела, в то время как из 12 человек III группы 6 реципиентов (50 %) выработали анти-К.

Далее Issitt и соавт. [207] наблюдали трех аллоиммунизированных трансфузиями и беременностями лиц, которые при последующих переливаниях крови выработали последовательно: в первом случае – анти- Fy^a , затем анти- SE и анти- Jk^b ; во втором случае – анти- E , затем анти- K и анти- Fy^a ; в третьем – анти- E , анти- Fy^a и анти- Jk^b .

Archer и соавт. [93] среди 78 человек, имевших анти-D-антитела, выявили 6 с анти- Fy^a , 4 – с анти- Jk^a , 4 – с анти- s и другими антителами. Среди 48 человек,

получавших трансфузии крови, но не выработавших резус-антител, авторы не нашли ни одного, кто бы выработал антитела другой специфичности.

Указанные авторы полагают, что продукция антител одной специфичности способствует продукции антител другой специфичности и усматривают в этом эффект усиления одного антигенного раздражителя другим. В особенности это касается D-антигена, который, являясь сильным иммуногеном, «пробивает» иммунологическую толерантность организма к аллоантигенам и делает его чувствительным к другим, более слабым антигенам.

Эффект усиления иммуногенности слабого антигена сильным обнаружили Schierman и McBride [342] в экспериментах на курах. При иммунизации кур эритроцитами А (А – слабый иммуноген для этого вида птиц) не происходило выработки антител. Если же кур иммунизировали эритроцитами АВ (В – сильный иммуноген для кур) вырабатывались антитела анти-В и анти-А. Интересно, что эффект усиления не наблюдали, когда иммунизацию проводили смесью эритроцитов А и В, но проявлялся, когда оба антигена присутствовали на эритроцитах вместе.

Не исключено, что эффект усиления представляет собой кажущееся явление, проявляющееся в результате искусственного, как правило, ретроспективного разделения реципиентов на аллоиммунизированных и не аллоиммунизированных. Одновременная выработка антител разной специфичности у одних иммунизированных лиц и отсутствие антител у других характеризует лишь состояние респондерства индивида в данный конкретный период времени. Респондер или нереспондер по отношению к антигену D в равной степени является таковым по отношению к другим антигенам. Кроме того, известно много случаев образования моноспецифических антител, при которых эффект усиления себя не проявляет несмотря на длительный курс иммунизации. Однако нет достаточных оснований отрицать возможность существования феномена моно- или синэргичного иммуногенного усиления.

Конкуренция антигенов

Существует прямо противоположное мнение относительно того, что выработка одного специфического антитела стимулирует выработку другого. Некоторые специалисты считают, что между антигенами проявляются конкурентные отношения, препятствующие синтезу антител другой специфичности. Антитела, появившиеся раньше других, связываются с эритроцитами, несущими антиген, ускоряют элиминацию этих клеток и таким образом исключают дальнейшую антигенную стимуляцию. Известно, что при разнотипной беременности, когда плод имеет группу крови А или В, а мать О, аллоиммунизация антигеном D происходит существенно реже, чем при совместимой по АВО беременности, именно за счет быстрого разрушения эритроцитов изогеммагглютинами крови.

Протективный эффект АВО-несовместимости проявляется и в

отношении аллоиммунизации антигенами K [284, 318], с (hr') [248], Fy^a, Jk^a [355] и другими.

Уже в ранних работах, относящихся к середине 1960-х годов, было показано, что цельные эритроциты обладают более выраженными иммуногенными свойствами, чем лизированные. Так, Schneider и Preisler [343] констатировали образование резус-антител у 4 из 15 иммунизированных цельными эритроцитами и только у 1 из 17 иммунизированных стромой эритроцитов. Аналогичные результаты, свидетельствующие о низкой иммуногенности разрушенных эритроцитов по сравнению с нативными, получили Pollack и соавт. [311] в экспериментах с эритроцитами человека и Mollison [цит. по 284] в экспериментах с иммунизацией кроликов.

Отсроченные гемолитические реакции

Считается, что отсроченные гемолитические реакции проявляются в течение 30 дней после переливания эритроцитов в зависимости от того, в какие сроки и после какой по очередности трансфузии начнется антителообразование (см. гл. *Серология посттрансфузионных осложнений*). При выраженном антигеном несоответствии донора и реципиента процесс антителообразования занимает 10–14 дней с момента антигенной стимуляции.

Как правило, перелитые эритроциты хорошо приживаются *in vivo* и циркулируют в кровяном русле реципиента длительное время, до 135 дней. Однако если в этот период времени в кровотоке реципиента появляются антитела, стимулированные предыдущей (или настоящей) трансфузией, они вступают в реакцию с перелитыми эритроцитами донора и укорачивают срок их приживания. При этом гемолиз выражен слабо ввиду медленного плавного нарастания концентрации антител. Он может быть заподозрен по тенденции к снижению уровня гемоглобина, повышению концентрации билирубина, появлению циркулирующих антител, слабоположительной прямой антиглобулиновой пробе (в виде химеры) и другим признакам.

Отсроченные гемолитические реакции, по-видимому, не столь редки, как это принято считать, особенно у сенсibilизированных реципиентов, получающих большое количество трансфузий. Однако в силу стертости и малой клинической выраженности эти осложнения остаются нераспознанными, поэтому они малоизучены. В отечественной литературе они не описаны. В зарубежных источниках встречаются указания, что таковые имеют место, но в чем конкретно проявляются – не детализируется.

Не исключено, что отсроченный гемолиз могут инициировать транзиторные аутоантитела, появляющиеся на ранних стадиях аллоиммунизации, как это обнаруживали в системе резус.

В отдельных случаях [136, 286, 365] отсроченные трансфузионные реакции возникали вследствие несовместимости доноров, кровь которых перелили реципиенту одну дозу вслед за другой. В итоге пациент K– получил кровь,

содержащую анти-К-антитела, а затем кровь, содержащую эритроциты К+. Подобный случай, когда реципиенту Rh- перелили дозу крови Rh+, а затем дозу крови с Rh-антителами, описан А.Е. Скудицким [63].

Отсроченные трансфузионные реакции возникают при несовместимости, обусловленной антителами, имеющими относительно низкую активность. Реакция антител с эритроцитами недостаточна для достижения определенной пороговой величины. При этом разрушение эритроцитов происходит не остро, обвално, как это имеет место при несовместимости по АВО или Rh, а постепенно, растянуто во времени, отсроченно. Выраженность клинических проявлений обусловлена количеством разрушенных эритроцитов.

Профилактика осложнений по фактору Kell

Современная стратегия обеспечения иммунологической безопасности трансфузий эритроцитов основывается на двух объективных показателях – частоте и структуре аллоиммунизации населения в данном регионе.

Сводка 5.1. Шкала приоритета трансфузионно опасных антигенов эритроцитов

Антитела к антигенам: $D > K > E > c > C^W > C > e > Fy > Le > Jk > P_1 > k$
 Частота антител, %: 80 6 4 3 2 0,5 0,4 > 0,04

По нашим данным [19], из 1 331 612 жителей г. Москвы, преимущественно доноров, 2511 человек содержали антиэритроцитарные антитела. Индекс сенсибилизации (ИС) составил 0,18 %. Каждый 550-й москвич входит в группу риска ПТО. Среди гематологических больных ИС, и следовательно риск ПТО, во много раз выше – 5,48 % [15]. Антитела идентифицировали в 2074 сыворотках (см. табл. 5.9). Обращает на себя внимание частота анти-К-антител среди аллоиммунизированных лиц (сводка 5.1).

Антитела против антигенов резус и Kell наиболее часты среди сенсибилизированных: анти-D – 80 %, анти-K – 7,5 %, анти-E – 4 %, анти-c – 3 %, анти- C^W – 1 %, k – 0,04 %, другие антитела – 0,4–0,04 %. Среди антител к минорным антигенам (все антигены, за исключением A, B и D) анти-К-антитела составляют более 36 % (58 из 161 образца, см. табл. 5.9), что еще раз указывает на высокую вероятность К-несовместимой трансфузии.

Антитела к антигену К и антигенам других систем (E, c, C^W , Le, MN) встречаются преимущественно у Rh+. Люди Rh+ в большей степени представляют собой группу риска ПТО по минорным антигенам, включая фактор К, чем лица Rh-. Среди носителей антител к минорным антигенам люди Rh+ составляют 95 %. С этим необходимо считаться.

В конце 1980-х годов в России антиген К определяли в немногих лабораториях учреждений службы крови и это исследование не имело широкомасштабного селективного характера, как это осуществляли в отношении групповой АВО- и резус-принадлежности донора и реципиента. В то, не такое далекое еще

время, определение антигена К представляло проблему главным образом из-за дефицита тестовых сывороток. Наладить определение антигена К в больницах, роддомах и других лечебных учреждениях трансфузиологического профиля, не располагавших ни обученными кадрами иммуносерологов, ни реактивами, было столь же проблематично.

Таблица 5.9

**Распределение антител у женщин и мужчин (жителей Москвы)
по данным за 2000-2002 гг.***

Антитела	Число аллоиммунизированных						суммарно
	женщин		мужчин		всего	%	
	rh-	Rh+	rh-	Rh+			
D	406	0	76	0	482	62,5	79,1 %
DC	107	0	12	0	119	15,4	
DE	7	0	1	0	8	1,0	
DCE	1	0	0	0	1	0,1	
Kell	2	39	1	15	57	7,3	20,1 %
E	2	23	0	5	30	3,8	
c	0	21	0	1	22	2,8	
C ^w	0	5	0	5	10	1,2	
C	0	5	0	1	6	0,7	
c+E, C+e	0	5	0	0	5	0,6	
Le ^a , Le ^b	0	2	0	3	5	0,6	
M, S,	1	1	0	1	3	0,3	
s, Jk	0	2	0	0	2	0,2	
K+Fy ^a	1	0	0	0	1	0,1	
??	1	14	0	5	20	2,5	
Всего:	528	117	90	36	771	99,2 %	

* По данным кооперированных исследований лаборатории стандартизации групп крови ГНЦ РАМН [22].

Вместе с тем достаточно высокая частота сенсibilизации и посттрансфузионных осложнений, обусловленных фактором Kell, требовала незамедлительных профилактических мероприятий.

Единственно возможным в тех условиях мероприятием, которое позволило бы в короткий срок осуществить эффективную профилактику посттрансфузионных осложнений по фактору Kell, могло быть соблюдение специалистами службы крови принципа: переливать только K-отрицательную кровь. Гематологический научный центр обратился с рекомендацией к специалистам службы крови: «Не выдавать Kell-положительную кровь в лечебные учреждения».

Положение этого обращения, научно обоснованное в кандидатской диссертации В.И. Червякова [79] и опубликованное в бюллетене «Новое в трансфузиологии», 1993, вып. 2, а также в «Вестнике службы крови России», 2004, № 1, явилось важным этапом в профилактике посттрансфузионных осложнений по фактору Kell. Оно не утратило своей актуальности и в настоящее время, продолжая оставаться предметом отдельных дискуссий. Приводим его полностью:

Приостановить выдачу Kell-положительной крови в больницы – лучший способ предупреждения посттрансфузионных осложнений по фактору Kell

Обязательное повсеместное определение у донора и реципиента группы крови и резус-фактора перед переливанием крови изменило структуру посттрансфузионных осложнений. Если к 1970-м годам основную долю посттрансфузионных осложнений составляла несовместимость по мажорным антигенам – АВО и D, то в последнее десятилетие возросла частота тяжелых посттрансфузионных реакций и осложнений, обусловленных минорными (не АВО и D) антигенами эритроцитов. К ним относятся антигены K, C, c, E, e, C^w, Fy^a и др.

Наиболее трансфузионно опасным из минорных антигенов является фактор Kell (K). Этот фактор входит в систему эритроцитарных антигенов Келл-Челлано (Kk) и содержится в эритроцитах 10 % людей.

Фактор K частично разрушается под действием протеолитических ферментов, поэтому наиболее адекватными методами его определения является непрямая реакция Кумбса и коллоидные пробы. Последние позволяют определить фактор K на плоскости при комнатной температуре одновременно с определением группы крови и резус-фактора.

По определению классика иммуносерологии Жана Доссе [30], вещество K обладает высокой антигенностью по отношению к человеку. Оно служит причиной посттрансфузионных и акушерских осложнений у лиц, лишенных этого антигена.

Аллоиммунизацию фактором K наблюдают несколько реже в акушерской практике, чем в гемотрансфузионной. Это объясняется относительно малой дозой крови, попадающей от плода в кровотоки матери во время беременности и родоразрешения.

Иная ситуация имеет место при переливании крови, при котором доза вводимого в кровотоки реципиента K-антигена в десятки, сотни раз больше, что, по видимому, способствует более эффективной выработке анти-K-антител.

Критериев оценки респондерства и нереспондерства в отношении выработки соответствующих анти-K-антител на антигенное воздействие не найдено.

Иногда бывает достаточно однократного переливания K-положительной крови K-отрицательному лицу, чтобы у последнего выработались антитела. В других случаях многократные, производимые на протяжении многих лет гемотрансфузии не вызывают сенсибилизации к фактору K или какому-либо другому минорному антигену.

Такое же положение распространяется и на акушерство. В некоторых случаях единственная беременность К-положительным плодом, закончившаяся абортом, может стимулировать у К-отрицательной беременной выработку анти-К-антител, в то время как у других К-отрицательных женщин многократные беременности К-положительным плодом, а также роды и аборт, не приводят к их появлению.

Аллоиммунизация фактором К вследствие беременности переливания крови одинаково нежелательна, поскольку представляет потенциальную опасность посттрансфузионного осложнения.

К глубокому сожалению непосредственным и единственным источником посттрансфузионных осложнений по фактору К являются учреждения службы крови – СПК, ОПК, которые не производят определение у доноров фактора К и выдают в лечебную сеть наряду с К-отрицательной К-положительную кровь.

Приводим несколько клинических наблюдений из архива гематологического научного центра и Дзержинской ГСПК.

Макаров В.А., 49 лет, К-отрицательный. С 1981 г. неоднократно получал гемотрансфузии по поводу анемии. В 1987 г. после очередного переливания 200 мл эритроцитной массы одноименной по группе и резус-фактору у больного появился озноб, температура тела повысилась до 38 °С. В течение последующих суток наблюдалась задержка мочи, желтушность склер и кожных покровов. Исследование крови больного показало наличие в ней анти-К-антител с титром 1 : 2. Донор, от которого была взята кровь, имел антиген К и его эритроциты с сывороткой крови больного были несовместимы в непрямой пробе Кумбса.

Несмотря на интенсивную комплексную терапию с использованием аппарата искусственной почки, больного не удалось вывести из состояния шока, и на 8-й день после трансфузии он умер.

По заключению патоморфологов, причиной смерти послужило посттрансфузионное осложнение, развившееся вследствие переливания крови, не совместимой по фактору Kell.

Брагинская В.И., 61 года, К-отрицательная. Периодически с 1982 г. получала гемотрансфузии по поводу анемии, тромбоцитопении. Во время очередной гемотрансфузии в 1987 г. после переливания 30 мл крови появились признаки посттрансфузионного осложнения: гиперемия кожи лица, одышка, рвота, потрясающий озноб, моча темного цвета. В сыворотке крови больной обнаружены анти-К-антитела с титром 1 : 8. В последующие дни титр анти-К-антител нарастал. Проведенные интенсивные терапевтические мероприятия позволили купировать осложнение.

Поздеева А.С., 40 лет, К-отрицательная, имела 10 беременностей, 7 родов. В 1977 г. во время кесарева сечения ей перелита кровь без реакций. В 1983 г. по поводу анемии перелито 250 мл крови, совместимой по группе и резус-фактору. Через 1 час после переливания развилось тяжелое осложнение, сопровождавшееся анурией. В течение 1 недели титр обнаруженных у больной анти-К-антител возрос с 1 : 4 до 1 : 16. Больную удалось спасти благодаря своевременно начатому лечению.

Черкасова С.А., 46 лет, К-отрицательная, имела в 1962 г. один аборт по медицинским показаниям. В 1984 г. во время операции экстирпации матки ей перелито 620 мл крови, после чего развилась острая почечная недостаточность. В сыворотке крови больной обнаружены анти-К-антитела с титром 1 : 2. Благодаря своевременно начатому лечению с использованием аппарата искусственной почки больная была спасена.

Степанов И.И., 62 лет, К-отрицательный. На протяжении ряда лет ему переливали кровь в связи с хронической железодефицитной анемией. Реакций на гемотрансфузии не было. В 1975 г. после очередного переливания крови у него развилась острая почечная недостаточность. Исследование крови показало наличие у больного анти-К-антител с титром 1 : 8. Перелитая кровь оказалась К-положительной. Произведенные реанимационные мероприятия с использованием гемодиализа позволили спасти больного.

Буранов А.М., 40 лет, К-отрицательный, в 1984 г. получил производственную травму, сопровождавшуюся внутрибрюшным кровотечением и множественными переломами костей. В течение

2 мес. с момента травмы ему перелили 2 л крови. Реакций на гемотрансфузии не было. В 1992 г. обратился на СПК с целью сдать кровь как донор. В результате иммуносерологического обследования его крови выявлены анти-К-антитела с титром 1 : 8. Ряд лет являлся донором анти-К-антител.

Кирикеш В.М., 38 лет, К-отрицательная, имела 3 беременности, последние роды в 1984 г. сопровождалась сильным кровотечением, в связи с чем ей перелили эритроцитная масса, без реакций. В 1989 г., когда она обратилась на СПК с тем, чтобы дать кровь как донор, у нее обнаружили анти-К-антитела с титром 1 : 2. Ряд лет являлась донором анти-К-антител.

Перечисленные случаи не должны были произойти, если бы в каждом из них использовали кровь, не содержащую К-фактора.

Нейтральное отношение иммуносерологов и трансфузиологов на местах к трансфузионно опасным минорным антигенам должно быть скорейшим образом пересмотрено.

Необходимо настоятельно рекомендовать иммуносерологам кабинетов, отделений и станций переливания крови ввести определение К-фактора у всех доноров как обязательное исследование наравне с группой крови и факторами резус, после чего отбирать К-положительную кровь, не допуская ее к выдаче.

Уместно напомнить, что почти 90 % заготавливаемой К-положительной эритроцитной массы переливают К-отрицательным реципиентам.

Если в стране ежегодно производится около 10 млн гемотрансфузий, то это значит примерно 900 тыс. людей ежегодно подвергаются аллоиммунизации фактором К, что из года в год увеличивает число носителей анти-К-антител.

Вывод может быть сделан только один. С целью предупреждения посттрансфузионных осложнений, обусловленных фактором Kell, необходимо повсеместно приостановить выдачу в лечебно-профилактические учреждения Kell-положительной крови и эритроцитной массы.

Kell-положительным донорам целесообразно предложить другой вид донорства (плазмы, тромбоцитов), но не эритроцитов».

Фактическая частота антител к антигену К в популяции русских около 6 %, и трансфузионные осложнения по Kell составляли в недалеком прошлом, 10–15 лет назад, примерно столько же – 6 %. Инициатива – приостановить выдачу К-положительных эритроцитов в лечебные учреждения – была, несомненно, оправдана. Плазму и тромбоциты лиц К+ заготавливать и выдавать можно – они не содержат антигена Kell. Эта вынужденная временная мера была записана в «Инструкции по профилактике посттрансфузионных осложнений, обусловленных факторами Kell и с (hr')» (приказ № 2 от 09.01.98 г. «Об утверждении инструкций по иммуносерологии»).

Большинство специалистов правильно поняли эту рекомендацию и последовали ей.

Достаточно было отвести доноров К+ от донации эритроцитов, не выдавать эти эритроциты в лечебные учреждения и посттрансфузионные осложнения по фактору Kell прекратились.

Сам факт широкомасштабной профилактики посттрансфузионных осложнений по фактору Kell состоялся без участия лечебных учреждений благодаря единой тактике станций переливания крови, приостановивших выдачу эритроцитов

K+. Простой, четкий организационный прием привел к тому, что посттрансфузионные осложнения по фактору Kell стали в принципе невозможны.

Некоторые специалисты высказывали сомнения в правильности рекомендаций относительно приостановки использования эритроцитов K+, аргументируя свою точку зрения тем, что переливание K-положительным реципиентам K-отрицательной крови приведет к обратному эффекту: аллоиммунизации K-положительных лиц фактором k (Cellano). При этом не учитывали степень трансфузионной опасности факторов K и k. Для сравнения: частота аллоиммунизированных фактором K – 7,5 %, фактором k – 0,04 % (см. сводку 5.1). Очевидно, что профилактика ПТО по фактору K имеет первостепенное значение.

Нормативные документы (приказ МЗ РФ 363 от 25.11.2002 г. «Об утверждении инструкции по применению компонентов крови») не препятствуют переливанию K-положительным реципиентам K-положительных эритроцитов.

Приводим выписку из раздела «Общие положения» упомянутого приказа: «В целях профилактики ПТО, обусловленных антигеном Kell, отделения и станции переливания крови выдают для переливания в клинику эритроцитную взвесь или массу, не содержащую этого фактора. Kell-положительным реципиентам могут быть перелиты Kell-положительные эритроциты. При переливании корректоров плазменно-коагуляционного гемостаза (все виды плазмы), тромбоцитарного концентрата, лейкоцитарного концентрата антиген Kell не учитывают».

Итак, заготавливать K-положительные эритроциты и переливать их в больницах не запрещено. Речь идет лишь о том, чтобы предварительно фенотипировать больных по фактору Kell и переливать им соответствующие эритроциты K+ или K-.

Во многих областях России учреждения службы крови начали использовать Kell-положительные эритроциты для переливания, обеспечив типирование больных ЛПУ обслуживаемой зоны по антигену K (СПК ДЗ г. Москвы, Дзержинский центр крови, Смоленский центр крови, Свердловская областная СПК и мн. др.).

Одной из первых приступила к реализации этого направления Московская станция переливания крови [34, 35]. В частности в опубликованном отчете [35] указывается:

«...С целью практического решения данной задачи подготовлен и издан приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 25 от 19.01.2005 г. «О мерах по предупреждению посттрансфузионных осложнений, обусловленных фактором Kell», в соответствии с которым в клинико-диагностических лабораториях стационарных ЛПУ осуществляется определение антигена Kell у больных, госпитализированных в данном ЛПУ, которым предполагается переливание эритроцитсодержащих сред.

В своих заявках на получение эритроцитсодержащих сред из ОПК или СПК специалисты ЛПУ обязаны указывать принадлежность крови реципиента по антигену Kell наряду с антигенами ABO и Rh₀(D), что обеспечивает переливание положительных по антигену Kell эритроцитов реципиентам, положительным по антигену Kell...».

Kell-дефицитные фенотипы и их связь с патологией

Описано несколько редких фенотипов, отнесенных к группе Kell-дефицитных: K_o , McLeod, K_{mod} , Allen, Leach, Mullins. Их общим серологическим признаком является крайне слабая выраженность или полное отсутствие антигенов Kell.

Количественные вариации антигенов Kell на Kell-дефицитных эритроцитах весьма многообразны – от вариантов, относительно легко обнаруживаемых методами прямой агглютинации и непрямой пробы Кумбса, до вариантов, выявляемых только с помощью адсорбции – элюции [319].

Kell-дефицитные фенотипы располагаются по убыванию количества Kell-антигенов и одновременно возрастанию количества Kx-антигена в следующей последовательности: $K_{normal} > Allen > K_{mod} > McLeod > K_o$. Фенотипы Leach и Mullins можно отнести к разновидностям K_{mod} .

Транзиторную депрессию Kell-антигенов наблюдали при аутоиммунных заболеваниях – гемолитической анемии, тромбоцитопении [112, 344, 380, 397]. Иногда она сопровождалась выработкой антител к собственным Kell-антигенам. Нагруженные аутоантителами эритроциты утрачивали способность реагировать с диагностическими анти-K-сыворотками (см. *Аутоантитела к антигенам Kell. Трансформация K- в K+, K+ в K-*).

Приводим краткое описание Kell-дефицитных фенотипов.

K_o

Фенотип K_o (K_{null}), нулевой фенотип, обнаружили случайно Chown, Lewis и Kaita в 1957 г. [125] при исследовании эритроцитов женщины по фамилии Peltz. В сыворотке крови миссис Peltz имелись антитела анти-Ku (см. *антиген Ku*). Вторым образцом K_o найден теми же авторами в результате целенаправленного обследования эритроцитов более 10 тыс лиц с помощью оригинальной сыворотки миссис Peltz (анти-Ku). В настоящее время описано более 20 случаев этого редкого фенотипа [125, 187, 220, 299]. Носителями K_o могут быть как мужчины, так и женщины.

Таблица 5.10

Мутации, сочетающиеся с фенотипом K_o *

Мутация	Экзон	Популяция	Источник
Cys 83 Stop	4	Югославы	[238]
Arg 128 Stop	4	Афроамериканцы	
Arg 192 Stop	6	Американцы	
Gln 348 Stop	9	Португальцы	
Ser 363 Asn	10	Американцы	
Ser 676 Asn	18	Израильяне, американцы	
g-a, участок 5' сплайсинга	интрон 3	Исландцы, американцы	[405]
g-c, участок 5' сплайсинга	интрон 3	Тайваньцы	

* По сводке Daniels [141].

Большинство гомозигот K^o выявлено среди европеоидов, поскольку исследования в основном проводили среди европейского населения. Один человек с фенотипом K^o обнаружен Humphreys и соавт. среди канадских индейцев, 2 найдены Judd среди негров [цит. по 204].

Среди лиц белой расы (доноров крови) фенотип K_o найден с частотой 1 на 16 518 обследованных (Chown и соавт. [127]), среди японцев - 1 на 14 541 обследованного (Hamilton и Nakahara [187]), что соответствует частоте гена K^o около 0,007.

Эритроциты K_o не содержат антигенов Kell и пара-Kell, включая K_u и K_m . Их фенотип выражается формулой $K-k-$, $K_p(a-b-c-)$, $J_s(a-b-)$, $U_l(a-)$, $W_k(a-)$, $K:-11,-12,-13,-14,-16,-18,-19,-20,-22,-23,-24,-25$. В отличие от фенотипа McLeod эритроциты K_o содержат K_x -антиген и имеют нормальную морфологию и выживаемость *in vivo* [269].

Особенностью лиц K_o является то, что они легко вырабатывают антитела анти- K широкой специфичности, поскольку вероятность совместимой трансфузии эритроцитов или беременности от индивида K_o ничтожно мала. Люди K_o являются источником анти- K_u -антител, которые реагируют с эритроцитами практически 100 % доноров, и им сложно подобрать совместимую кровь [324]. Как правило, фенотип K_o выявляли у пациентов в связи с идентификацией присутствующих у них антиэритроцитарных антител.

Поскольку родители лиц, не содержащих Kell-антигенов, часто оказывались кровными родственниками (двоюродными братьями и сестрами) высказано предположение, что фенотип K_o обусловлен гомозиготностью по редкому немому аллелю локуса *KEL*, названному Allen и соавт. [88] K^o . Семейные исследования в основном подтвердили это предположение: большинство родительских пар, у которых рождались дети K_o , были K^o -гетерозиготы [164, 220, 262, 267]. В этом отношении показательна семья, обследованная Kaita и соавт. [220]. Эритроциты отца были $K-k+$, эритроциты матери - $K+k-$, а у 3 детей - $K+k+$, $K+k-$ и $K-k-$. Очевидно, что родители имели генотип k/K^o и K/K^o , а их дети - K/k , K/K^o и K^o/K^o .

Не исключены также механизмы формирования фенотипа K_o , подобные описанным Redman и Marsh [324] для фенотипа McLeod, т. е. в результате делеции части X-хромосомы или мутаций в *XK*-локусе.

Redman и соавт. [320], Jaber и соавт. [211], Lee и соавт. [238] установили, что Kell-гликопротеин на клетках K_o практически отсутствует. В то же время эритроциты K_o не имеют морфологических нарушений (Marsh и соавт. [266]).

Yu и соавт. [405], Lee и соавт. [238], исследуя молекулярную основу фенотипа K_o у 9 не связанных родством пробандов (табл. 5.10), нашли в полипептидах, экспрессируемых в эмбриональных почечных клетках человека, ряд мутаций: Ser 363 Asn, Ser 676 Asn, Arg 128 Stop, что могло свидетельствовать о преждевременной остановке трансляции. Указанные полипептиды оставались внутри клетки и не транспортировались к поверхности клеточной мембраны.

Lee и соавт. [239] обнаружили у 2 людей с фенотипом K_o нормальную Kell-мРНК, присущую людям с обычным Kell-фенотипом.

McLeod

Allen и соавт. [86] описали молодого здорового мужчину по фамилии МакЛеод (McLeod), эритроциты которого очень слабо реагировали с сыворотками анти-k, анти-Kp^b, анти-Js^b и анти-Ku (Peltz) и имели фенотип K-k± Kp(a-b±) Js(a-b±). Вскоре выяснилось, что эритроциты людей, имеющих фенотип McLeod, лишены большинства часто встречающихся Kell-антигенов и антигена Kx (продукта гена *XK1*). Одновременно было отмечено, что Kell-дефицитный фенотип нередко сочетается с заболеваниями, так или иначе связанными с аномалиями X-хромосомы: хроническим гранулематозом (ХГМ), мышечной дистрофией Дюшена, пигментным ретинитом, гипоплазией надпочечников [269]. Чаще всего фенотип McLeod сочетается с хроническим гранулематозом – наследственным X-сцепленным или аутосомным заболеванием, затрагивающим систему фагоцитоза.

McLeod-фенотип встречается относительно редко. Swash и соавт. [361] выявили его у 2 не связанных родством мужчин среди нескольких тысяч доноров Юго-Востока Англии, исследуя их эритроциты анти-k-сывороткой. Большинство описанных в литературе лиц с фенотипом McLeod обнаружено среди белых (Marsh, Redman [268]), однако он зарегистрирован у японцев (Uchida и соавт. [372], Hanaoka и соавт. [188], Ueyama и соавт. [375]), негров (Fikrig и соавт. [163], Ueyama и соавт. [375]) и бразильцев (Wendel и соавт. [393]).

Клинические проявления, сопровождающие фенотип McLeod, получили название McLeod-синдром, который выражается симптомокомплексом неврологических и мышечных нарушений, а также предрасположенностью к инфекциям [269]. Такие больные страдают возвратными бактериальными и грибковыми пиогенными инфекциями. У них часто наблюдают гранулемы, мышечную дистрофию с уменьшением мышечной массы, хореоформные движения, сниженные сухожильные рефлексы, кардиомиопатию, предрасположенность к гемолитическим кризам (Danek и соавт. [139]). В некоторых случаях заболевание протекает в тяжелой форме и приводит к летальному исходу.

Jung и соавт. [219] наблюдали семью, в которой 5 из 7 мужчин с фенотипом McLeod страдали психическими расстройствами.

Мальчики с фенотипом McLeod, страдающие ХГМ, начиная с самого раннего возраста, подвержены тяжелым бактериальным инфекциям, вызывающим легочные абсцессы. Мужчины с фенотипом McLeod, у которых нет ХГМ, живут дольше, но имеются наблюдения, что их здоровье не идеально. По мере взросления у них проявляются те или иные признаки синдрома McLeod.

В крови при McLeod-синдроме обнаруживается анизоцитоз и акантоцитоз (Swash и соавт. [361], Wimer и соавт. [398], Hardie и соавт. [189]), снижена эластичность мембраны эритроцитов, деформабельность (Ballas и соавт. [95]) и осмотическая резистентность [170], укорочено время приживания эритроцитов *in vivo* (Brzica и соавт. [114]), повышена концентрация карбоангидразы и сывороточной креатининфосфокиназы (Marsh и

соавт. [259]), что характерно для разных форм миодистрофии (Swash и соавт. [361]), отмечают β -липопротеинемиию. В то же время физиологические функции эритроцитов достаточно компенсированы, биохимическая структура скелета мембраны и транспорт электролитов в клетках близки к норме [170, 178, 230, 326, 364].

Фенотип McLeod формируется в результате делеции части X-хромосомы или мутаций в XK-локусе. Все носители фенотипа McLeod за редчайшим исключением [189, 199] – мужчины, что подтверждает сцепленность заболевания с X-хромосомой. У некоторых больных при анализе ДНК обнаруживают точечные мутации XK-гена. Как видно из табл. 5.11, McLeod-синдром характеризуется гетерозиготностью по различным мутациям, инактивирующим Kx.

Таблица 5.11

Мутации в локусе XK, сочетающиеся с фенотипом McLeod*

Мутация	Источник
Делеция всего гена	[103, 137, 165, 167, 152, 161, 198]
Делеция промотора и экзона 1	[198]
Делеция экзона 1	[139]
Делеция экзона 2	[347]
Делеция интрона 2 и экзона 3	[139, 222]
Трр 36 Stop в экзоне 1	[139]
Одиночная нуклеотидная (Т) делеция в экзоне 2 кодона 90	[199]
Arg 133S top в экзоне 2	[139, 158]
Gln 145 Stop в экзоне 2	[139]
Одиночная нуклеотидная (С) инсерция в экзоне 2 кодона 151	[375]
Трр 236 Stop в экзоне 3	[139]
Двойная нуклеотидная (ТТ) делеция в кодоне 229	
Одиночная нуклеотидная (G) делеция в экзоне 3 кодона 257	
5-нуклеотидная (СТСТА) делеция в экзоне 3 кодона 285	
Cys 294 Arg в экзоне 3	
Gln 299 Stop в экзоне 3	[219]
14-нуклеотидная делеция в экзоне 3 кодона 313	[139]
Трр 314 Stop в экзоне 3	[359]
Одиночная нуклеотидная (Т) делеция в экзоне 3 кодона 338	[188]
g-c в интроне 1, участок 5' сплайсинга	[332]
g-a в интроне 2, участок 5' сплайсинга	[198]
g-a в интроне 2, участок 5' сплайсинга	[371]
g-a в интроне 2, участок 3' сплайсинга	[198]

* По сводке Daniels [141].

Singleton и соавт. [347] наблюдали делецию в экзоне 2 локуса *XK* у мужчины с McLeod-синдромом и его внука. Это позволило предположить, что мальчик в будущем также заболеет.

Но и соавт. [199] зафиксировали McLeod-синдром у женщины, имеющей делецию в экзоне 2 *XK* (см. табл. 5.11). О наличии этого синдрома у пациентки свидетельствовали неврологические и мышечные симптомы, сочетающиеся со слабовыраженными Kell-антигенами.

Daniels и соавт. [150] обнаружили мутацию в 5'донорском сплайс-участке интрона 2 у мужчины, у которого почти отсутствовали Kell-антигены на эритроцитах, а также у 2 его дочерей. По мнению авторов, редукция Kell-антигена обусловлена комбинированным эффектом: с одной стороны, дефицитом Kx-антигена, с другой – гомозиготностью по *Kp^a*-аллелю (феномен *Kp^a*-ингибиции).

Curnutte и Bemiller [137] нашли большую интерстициальную делецию Xp21.1 у 3 из 46 пациентов с фенотипом McLeod и X-сцепленным ХГМ. У 40 пациентов выявлены одиночные нуклеотидные мутации.

Нарушение функции *XK¹*-аллеля приводит к дефициту Kx-протеина, что в свою очередь резко снижает экспрессию антигенов системы Kell, регистрируемую в норме. У разных больных наблюдается неодинаковое угнетение антигенов системы Kell, что отражается на многообразии клинических проявлений.

По мнению Issitt и Anstee [204], синдром McLeod обусловлен несколькими аллельными генами, контролирующими выработку антигена Kx, который выполняет определенную функцию не только на эритроцитах, но и на гранулоцитах:

- аллель *Xk¹* присутствует у здоровых людей и кодирует продукцию нормального количества Kx-протеина на эритроцитах и гранулоцитах;
- аллель *Xk^o* обуславливает фенотип McLeod в сочетании с пигментным ретинитом, мышечной дистрофией Дюшенна, гипоплазией надпочечников или различные сочетания симптомов этих болезней с хроническим гранулематозом;
- аллель *Xk²* вызывает хронический гранулематоз II типа, т. е. и заболевание, и фенотип McLeod. При этом белок Kx отсутствует на эритроцитах и гранулоцитах;
- аллель *Xk³* приводит к хроническому гранулематозу I типа, когда белок Kx присутствует на эритроцитах, но отсутствует на гранулоцитах. В этом случае мужчины больны гранулематозом, но имеют нормальный фенотип по системе Kell;
- аллель *Xk⁴* обуславливает отсутствие белка Kx на эритроцитах при нормальном уровне Kx на гранулоцитах. В этом случае мужчины имеют фенотип McLeod, но не страдают хроническим гранулематозом.

Основанием для такого заключения послужили данные о том, что некоторые мужчины с нормальным Kell-фенотипом болели наследственным X-связанным хроническим гранулематозом, в то время как другие имели фенотип McLeod, но не страдали этим заболеванием.

В настоящее время считается, что перечисленные заболевания возникают в результате частичных делеций на участке p21 X-хромосомы. У некоторых пациентов делеция на участке Xp21 вызывает хронический гранулематоз и фенотип McLeod. У других пациентов, с более широкой делецией Xp21, возникает фенотип McLeod, пигментный ретинит или мышечная дистрофия Дюшенна. Наличие нескольких симптомов у пациента указывает на то, что соответствующие гены находятся близко друг к другу, и относительно небольшая делеция может одновременно инициировать клинические проявления, свойственные разным нозологиям. По оценке Marsh и соавт. [266], до 30 % пациентов с ХГМ, связанным с X-хромосомой, имели делецию, которая приводила также к появлению фенотипа McLeod.

Как далее было выяснено [103, 137, 152, 161, 165, 167, 197], ген *X-сцепленного ХГМ* и *ХК*-ген, ответственный за фенотип McLeod, независимы, и сочетание McLeod-фенотипа с хроническим гранулематозом происходит вследствие делеции части X-хромосомы, которая затрагивает оба гена.

Помимо влияния на экспрессию антигенов Kell, субстанция Kx участвует в формировании других структурных элементов мембраны эритроцитов. Об этом свидетельствует тот факт, что у лиц с фенотипом McLeod, лишенных, как указывалось выше, Kx-антигена, не только изменяется форма эритроцитов, но и повышается проницаемость и хрупкость мембраны.

Интересно отметить, что женщины с X-хромосомой, переносящей ген *McLeod* (гетерозиготы Xk^1/Xk^o), часто имеют кровяную химеру. Одна часть эритроцитов, циркулирующих в их кровеносном русле, является Kx+, другая – Kx-. Первая из упомянутых популяций несет нормально выраженные Kell-антигены, вторая популяция – слабовыраженные Kell-антигены [114, 140, 362, 398]. Пропорция эритроцитов с фенотипом McLeod варьирует от 5 до 85 % [268]. Многие авторы подчеркивают, что такую химеру весьма трудно идентифицировать с помощью серологических методов, особенно при отсутствии анти-Kx-сывороток. Проточная цитометрия в этих случаях предпочтительнее [268, 316].

Считается, что в основе патогенеза синдрома McLeod лежит феномен X-хромосомной инактивации или эффект Lyon [141, 204]. Установлено, что одна из X-хромосом у женщин в период ее эмбрионального развития инактивируется и весь X-хромосомный продукт производится только одной X-хромосомой, причем инактивируется, как правило, X-хромосома, имеющая аномалии (в рассматриваемом случае имеющая делеции или мутации, инициирующие McLeod-синдром). Таким образом, у женщин-гетерозигот Xk^1/Xk^o – носительниц *McLeod*-гена-несущей X-хромосомы – McLeod-синдром не развивается, а у мужчин-гетерозигот Xk^1/Xk^o развивается. Наличие у женщин-гетерозигот химеричных эритроцитов Kx+ и Kx- объясняют неполной или частичной X-хромосомной инактивацией.

K_{mod}

Фенотип K_{mod} – собирательное понятие, используемое для обозначения фенотипов с угнетенной экспрессией, если не всех, то большинства антигенов Kell. Как полагают Marsh, Redman [268, 269] и другие авторы [324], этот фенотип наследуется через варибельный аллель локуса *KEL*, K^{mod} . В клетках K_{mod} уменьшено количество Kell-гликопротеина (Вурне и соавт. [115]), в то время как экспрессия Кх-антигена на эритроцитах K_{mod} повышена (Brown и соавт. [113], Peloquin и соавт. [308], Winkler и соавт. [400], Pehta и соавт. [306], Вурне и соавт. [115]). Эритроциты K_{mod} содержат больше Кх-антигена, чем эритроциты лиц с фенотипом McLeod и K_0 .

Некоторые обладатели фенотипа K_{mod} вырабатывают антитела, которые по специфичности напоминают анти-Ку, но отличаются от последних отсутствием реакции с эритроцитами K_{mod} (Marsh, Redman [268], Brown и соавт. [113], Peloquin и соавт. [308], Вурне и соавт. [115]).

Считается, что K_{mod} наследуется как рецессивный признак, однако это окончательно не доказано. Так, Peloquin и соавт. [308] описали мужчину с нарушенным Kell-фенотипом. Двое из четверых его братьев также имели нарушение Kell-фенотипа, но у 7 детей и 13 внуков пробанда Kell-фенотип не был нарушен.

В другом наблюдении (Pehta и соавт. [306]) женщина K_{mod} имела брата с подобным слабым Kell-фенотипом.

Pool и соавт. [312] обнаружили слабые антигены Kp^a и k в шведской семье у 2 sibсов, имевших фенотип $K-k+Kp(a+b+w)$, и 3-го sibса, имевшего фенотип $K+k+wKp(a-b+)$. Указанные антигены выявили только с помощью адсорбции – элюции. Авторы полагали, что sibсы гетерозиготны по K^{mod} , а также по kKp^a или KKp^b . Как показали далее Pool и соавт. [312], из 70 образцов эритроцитов, типированных как $Kp(a-b-)$, в 13 образцах присутствовал слабый антиген Kp^b , выявляемый с помощью адсорбции – элюции анти- Kp^b -антител. Возможно, эти 13 человек являлись гетерозиготами по гену K^{mod} . Полученные Pool и соавт. данные указывают на то, что ген K^{mod} встречается часто. Однако тот факт, что он фенотипически себя почти не проявляет, свидетельствует в пользу рецессивного характера его наследования.

Lee и соавт. [237] исследовали интрон-экзонную область локуса *KEL*, включая 19 экзонов гена *KEL*, у 4 не связанных родством лиц, имевших K_{mod} -фенотип. С тем чтобы понять механизмы, с помощью которых мутации приводят к депрессии Kell-антигенов, авторы трансфектировали в Т-клетки 293 ДНК 4 пробандов и соответствующие участки ДНК здоровых лиц (контроль). Далее подсчитывали количество мутантных Kell-протеинов и Kell-протеинов дикого типа, экспрессированных на поверхности трансфектных клеток. Пробанды имели следующие точки мутаций:

$K_{mod}-1$ – гомозигота по замене G 1208 A, приводящей к замещению Ser 363 Asp;

$K_{mod}-2$ – гетерозигота: замена G 1208 A, приводящая к замещению Ser 363 Asp, и замена A 2150 G, приводящая к замещению Trp 677 Cis;

K_{mod} -3 – (предварительно типирован как K:–13) – гетерозигота: замена T 1106 C, приводящая к замещению Leu 329 Pro, и замена G 1716 A, приводящая к замещению Trp 532 Stop;

K_{mod} -4 – гетерозигота: замена G 2227 A, приводящая к замещению Gly 703 Arg, и молчащая мутация C 1839 T.

В Т-клетках 293 мутантные Kell-протеины транспортировались к поверхности в значительно меньшей степени по сравнению с Kell-протеином дикого типа. Мутации Gly 703 Arg и Leu 329 Pro, сопровождающие фенотип K_{mod} , в экспрессированном на поверхности Т-клеток 293 протеине были редки, мутации Trp 677 Cys и Ser 363 Asp отсутствовали. Авторы пришли к заключению, что обнаруженные ими точки мутаций затрудняют транспорт мутантных Kell-протеинов к клеточной поверхности, в связи с чем Kell-антигены на эритроцитах K_{mod} выражены крайне слабо.

Uchikawa и соавт. [374], обследовав 4 человек со слабыми Kell-антигенами, включая очень слабый K, нашли, что все были гомозиготны по *KEL*-мутации, кодирующей замену Thr 193 Arg.

Day и Mullins

Некоторые лица из числа обладателей фенотипа K_{mod} вырабатывают антитела со специфичностью, напоминающей анти-Ku [113, 115, 269, 308]. Однако в отличие от истинных анти-Ku-антител они не реагируют с другими образцами эритроцитов K_{mod} , что указывает на качественные различия антигенов, объединяемых под названием K_{mod} .

Один из таких фенотипов, Day, обнаружен Brown и соавт. [113] у 84-летней белой женщины. Фенотип Day оказался новым Kell-дефицитным фенотипом. Его нельзя было отнести ни к K_o , ни к McLeod, так как он включал слабо-выраженные антигены K, Kp^b , Js^b , K11, K12, K13, K14, K18, K19, K22, а также Ku и Kx. Родители женщины были двоюродными братом и сестрой, что, по-видимому, и обусловило столь необычный фенотип.

Другой фенотип из группы K_{mod} , получивший название Mullins, обнаружили Peloquin и соавт. [308] у 62-летнего пациента и 2 из 4 его братьев. Ни один из членов семьи в следующем поколении семьи Mullins не унаследовал этого фенотипа. Поскольку антитела, обнаруженные в сыворотке упомянутого пациента реагировали с эритроцитами, имевшими фенотип Day, было сделано заключение, что фенотип Mullins качественно отличается от ранее обнаруженных.

Allen

История обнаружения этого редко встречающегося фенотипа такова. В 1988 г. Norman и Daniels [298] обследовали донора крови и его сестру. Оба были $Kp(a+b+)$, но вопреки ожидаемой имели крайне низкую выраженность антигенов k, Kp^b , Js^b и K11. У мужчины, кроме того, была снижена экспрессия антигенов K12, K14, K18 и K19. Экспрессия Kp^a у обоих sibсов, наоборот, была повышена по сравнению с уровнем этого антигена на эритроцитах $Kp(a+b+)$

контрольных доноров. Дочь обследованного мужчины, считавшегося генетически Kp^a/Kp^b , унаследовала от отца Kp^a , однако подавленной экспрессии антигенов Kell и пара-Kell у нее не наблюдалось. На основании полученных данных авторы пришли к заключению, что низкая экспрессия антигенов Kell у мужчины и его сестры была обусловлена не геном K^o , поскольку оба сибса имели эритроциты $Kp(a+b+w)$, а другим геном – K^{mod} . Обследованный и его сестра были гетерозиготы по генам kKp^aJs^b и гену K^{mod} , который кодировал продукцию уменьшенного количества антигенов k, Kp^b , Js^b и других*. Этот необычный фенотип был назван фенотипом Allen в честь Фреда Аллена, известного иммуносеролога, много сделавшего для изучения серологии и генетики антигенов системы Kell и других антигенов эритроцитов.

Для фенотипа Allen характерно снижение экспрессии нескольких (но не всех) антигенов Kell. Слабо выражены антигены k, Rautenberg, Ku, Js^b , Cote, Bockman, Santini, Marshall, Sublett, Ikar. Другие антигены выражены нормально.

Leach

Антигены Kell слабо выражены на эритроцитах лиц с фенотипом Leach [149, 204]. Этот фенотип обусловлен влиянием на систему Kell другой системы групповых антигенов эритроцитов – Gerbich. Люди, эритроциты которых не имеют 2 или 3 наиболее частых антигенов Gerbich (фенотип Ge:–2,–3,+4 или Ge:–2,–3,–4), содержат в 3 раза меньшее количество антигена KEL1 на эритроцитах по сравнению с людьми, имеющими обычный фенотип по системе Gerbich – Ge:+2,+3,+4 [210]. О частичной сцепленности генов *KEL* и *Ge* свидетельствует следующее. У лиц Ge:–2,–3,–4, наряду с дефицитом антигена KEL1, отмечают дефицит гликофорина C. В то же время при фенотипе Ge:–2,+3,–4 экспрессия антигена KEL1 и концентрация гликофорина C не изменены. Указанное обстоятельство позволило предположить, что влияние гена *Ge* на ген *KEL* обусловлено тем, что Kell-протеин взаимодействует с частью молекулы гликофорина C, которая кодируется экзоном 3.

Моноклональные антитела к Kell-антигенам

Большинство полученных МКА к компонентам Kell-гликопротеина имели широкую направленность и реагировали с эритроцитами большинства встречающихся фенотипов, за исключением Kell-дефицитных: K_o , McLeod и K_{mod} . [128, 144, 179, 202, 302–304, 329].

Jaber и соавт. [211] получили мышинные МКА к K-гликопротеину с мол. массой 93 кДа, выделенному с помощью электрофореза в полиакриламидном геле из эритроцитов человека $K+k-$ и $K-k+$. Из эритроцитов K_o и McLeod компонент 93 кДа авторам выделить не удалось. Антитела не агглютинировали

* Эффект угнетения антигенов Kell в данном случае мог быть связан также с доминированием гена Kp^a , расположенного в позиции *цис*, над другими генами *KEL* (см. Kp^a -эффект).

нативные и энзимированные эритроциты и, по-видимому, были направлены к цитоплазматическим доменам К-гликопротеина. Мембранные протеины, выделенные из человеческих тромбоцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, моноцитов, а также эритроцитов животных, давали такие же результаты в методе с иммуноокрашиванием, однако при сравнительном анализе в иммуноблоте обнаружено, что эти антитела реагируют с другими эпитопами К-гликопротеина, не являющимися К-антигеном.

Jaber и соавт. [210] выделили человеческие МКА анти-К из супернатанта В-клеточной линии, трансформированной вирусом Эпштейна – Барр. Антитела реагировали с компонентом 93 кДа, присутствовавшим на эритроцитах К⁺, но не реагировали с эритроцитами К⁻ и К_o, поскольку они не содержали указанного компонента.

Parsons и соавт. [303] получили мышинные МКА (BRIC 203) со специфичностью анти-Кр^{bc}, которые реагировали с эпитопами Кр^b и Кр^c, но не Кр^a.

Nichols и соавт. [297] описали моноклональные антитела анти-К14 и анти-к. Анти-к-антитела получили Sonneborn и соавт. [350].

Tearina Chu и соавт. [367] получили МКА анти-Кр^a иммунизацией мышей плазмидами, трансфектированными Kell-ДНК человека.

Активные МКА анти-Js^b получили Chu, Yazdanbakhsh и соавт. [128] иммунизацией мышей клеточной линией мышью эритромиеломы (МЭЛ), экспрессирующей человеческий Kell-гликопротеин.

Некоторые МКА, идентифицированные предварительно как анти-Kell, реагировали с эритроцитами, обработанными АЕТ [276, 305].

В Российской Федерации также созданы [25, 26, 31–33] и серийно производятся в Гематологическом научном центре моноклональные реагенты анти-К и анти-к, которые с успехом применяют в практической работе. Разработан экспресс-метод определения фактора Kell на плоскости без подогрева с помощью композита, включающего поликлональные сыворотки анти-Kell и смесь конглютининов (декстрана и других коллоидных соединений) [64, 72].

Посредством слияния лимфоцитов периферической крови донора, искусственно иммунизированного энзимированными эритроцитами К⁺, и клеток мышью миеломы X-63, нам удалось получить гетерогибридому KEL1-D/D98, продуцирующую моноклональные анти-К (МКА анти-К) IgG-антитела, которые отличались от поликлональных анти-Kell (ПКА анти-К) IgG-антител, полученных от того же иммунного донора и двух других лиц, подвергшихся естественной иммунизации антигеном К вследствие беременности и гемотрансфузий.

МКА анти-К агглютинировали как энзимированные, так и нативные эритроциты К⁺ на плоскости при комнатной температуре в отличие от ПКА анти-К, которые обладали способностью агглютинировать только энзимированные эритроциты К⁺. Другие серологические параметры ПКА анти-К и МКА анти-К практически не отличались: они имели одинаковый титр – 1 : 32 ± 64

в непрямой пробе Кумбса, слабо реагировали в реакции конгломинации в пробирках с желатином, но в то же время выражено агглютинировали нативные эритроциты K⁺ на плоскости при комнатной температуре в комбинации с конгломутинами декстранового ряда.

Полученные данные свидетельствуют о своеобразии различий ПКА анти-K и МКА анти-K, а также о полиморфизме внутри такой серологически четко очерченной антигенной системы, как Kell-Cellano.

Клеточная линия, продуцирующая моноклональные анти-K-антитела, послужила основой промышленного производства тестовых реактивов для экспресс-определения фактора K и позволила устранить дефицит сывороток анти-K в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации.

Моноклональные антитела со специфичностью анти-Kx получены Nattab и соавт. [Transfus. Med., 2003, V. 13, № 1, P. 43–48]. Антитела анти-Km не созданы.

Методы определения

В 70–80-е годы прошлого столетия определение фактора Kell среди больших контингентов лиц было весьма затруднительно главным образом из-за дефицита типизирующих реагентов. В настоящее время это исследование не представляет сложности ни в организационном, ни в методическом аспекте.

Для определения антигена K и антител используют метод конгломинации с 10% желатином, метод агглютинации в солевой среде, непрямую пробу Кумбса [55], капиллярный метод [190], адсорбционные методы [3].

Выявление анти-K-антител также не представляет проблемы, однако следует иметь в виду, что анти-K-антитела реагируют слабее в среде с низкой ионной силой (LISS) [282, 285, 382]. В частности, Мергу и соавт. [282] установили, что в этой среде значительно меньше молекул анти-K связываются с эритроцитами, чем в солевом растворе.

В отдельных случаях анти-K-антитела не выявляются при использовании автоматизированных методов исследования [394], что, по-видимому, обусловлено их относительно низкой avidностью по сравнению с анти-D-антителами, к которым, в основном, адаптированы существующие методы выявления антител.

В последнее десятилетие созданы высокоактивные моноклональные реактивы IgM анти-Kell, позволяющие производить определение факторов Kell ускоренным методом на плоскости.

Описаны методы определения генотипа *K/k*, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для этого используют участки рестрикции *BsmI* (*BsaM1*) аллеля *K*, но не *k* [232, 239, 294]. Используются аллель-специфические праймеры [94, 196, 232], гибридизация аллель-специфических олигонуклеотидов [283].

У беременных женщин K-фенотип плода определяют используя амниоциты.

Молекулярно-генетические тесты не столь точны как серологические методы. Отмечены ложноположительные результаты при исследовании лиц с фенотипом K₀.

При анализе необычных форм Kell-антигенов сочетание методов молекулярной диагностики с серологическими методами может оказаться более информативным.

Список литературы

1. *Абаева Л.М., Донсков С.И.* Группы крови у чеченцев // Вестник службы крови России. – 2007. – № 1. – С. 15–16.
2. *Абдина А.С.* Группы крови у хакасов (гемотрансфузионные и этногенетические вопросы): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 19 с.
3. *Барсегянц Л.О.* Определение антигенов Келл-Челлано, Даффи, Лютеран, Кидд // Судебно-медицинское исследование вещественных доказательств. – М.: Медицина, 2005. – С. 127–129.
4. *Бахолдина В.Ю.* Антропология и популяционная генетика нивхов: дис. ... канд. биол. наук. – М., 1981. – 191 с.
5. *Башлай А.Г.* Изготовление сывороток для идентификации изоантигенов эритроцитов крови человека и методы их использования: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1978. – 19 с.
6. *Башлай А.Г.* Системы ABO, Rh-Hr и Kell-Cellano по данным о первичных донорах г. Москвы // Тр. VII. МКАЭН. – М., 1968. – Т. 1. – С. 491.
7. *Башлай А.Г., Донсков С.И., Мусатова В.С.* и др. Показатели аллоиммунизации к трансфузионно опасным антигенам эритроцитов // Трансфузиология и служба крови: тез. конф. – М., 17–19 ноября 1998 г. – С. 61.
8. *Башлай А.Г., Киссельгоф А.М.* Два случая выявления антител анти-Келл // Пробл. гематол. – 1966. – № 5. – С. 58–60.
9. *Бронникова М.А., Барсегянц Л.О.* К вопросу о наличии группового фактора Kell (K) в крови жителей Москвы // Суд.-мед. экспертиза. – 1960. – № 3. – Т. 3. – С. 52.
10. *Буренкова Л.В.* Аллоантигенные эритроцитарные маркеры человека, их значение в происхождении иммунологических конфликтов и особенности диагностики резус-иммунизации: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1982. – 39 с.
11. *Вербицкий М.Ш., Анненков Г.А., Башлай А.Г.* и др. Распределение изоантигенов генетических систем групп крови среди населения Абхазской Сванетии. II. Изоантигены систем Rh-Hr, K-k, Fu, Jk // Вопр. антропологии. – 1972. – Вып. 40. – С. 123.
12. *Гаджиев А.Г.* Исследование групп крови в популяции Дагестана // Вопр. антропологии. – 1964. – Вып. 17. – С. 120.
13. *Генофонд и геогеография народонаселения / под ред. Ю.Г. Рычкова: Т. 1. Генофонд населения России и сопредельных стран. – СПб.: Наука, 2000. – 611 с.*
14. *Герасимова Н.Д.* Распределение эритроцитарных антигенов и антител у онкологических больных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 16 с.
15. *Герасимова Н.Д., Мороков В.А., Донсков С.И. и др.* Частота аллоиммунизации гематологических и онкологических больных // Матер. I съезда гематологов России. – М., 2002. – С.17.
16. *Давыдова Г.М.* Популяционно-генетическое исследование манси: этногенез финно-угорских народов по данным антропологии. – М., 1974. – С. 96.
17. *Донсков С.И.* Групповые антигены эритроцитов системы KELL. // Клин. лаб. диагност. – 2003. – № 10. – С. 22, 35–40.
18. *Донсков С.И.* Группы крови системы Rhesus. Теория и практика. – М.: Калина, 2005. – 392 с.
19. *Донсков С.И.* Как обеспечить безопасность переливания эритроцитов // Вестник службы крови России. – 2006. – № 1. – С. 3–6.
20. *Донсков С.И.* Предупреждение посттрансфузионных осложнений, обусловленных фактором Келл и hr' (c) // Информ. бюлл. «Новое в трансфузиологии». – 1996. – Вып. 13. – С. 65–67.

21. *Донсков С.И.* Приостановить выдачу Келл-положительной крови в больницы – лучший способ предупреждения посттрансфузионных осложнений по фактору Келл // Информ. бюлл. «Новое в трансфузиологии». – 1993. – Вып. 2. – С. 21–23.
22. *Донсков С.И., Башлай А.Г., Кравчук О.А.* и др. Анализ сенсибилизации жителей Москвы к групповым антигенам эритроцитов за 2002 г. // Проблемы гематологии. – 2003. – № 2. – С. 38–39.
23. *Донсков С.И., Башлай А.Г., Мусатова В.С.* и др. Показатели аллоиммунизации к антигенам эритроцитов у жителей г. Москвы за 1999 г. // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: материалы научно-практической конференции. – СПб., 6–8 июня 2000 г. – С. 242.
24. *Донсков С.И., Башлай А.Г., Судейкина Н.Н., Зингерман Б.В.* Современный взгляд на концепцию совместимой крови // Вестник службы крови России – 2004. – № 1. – С. 15–20.
25. *Донсков С.И., Дубинкин И.В.* К истории создания моноклональных антител анти-Kell // Проблемы гематологии. – 2002. – № 4. – С. 44–48.
26. *Донсков С.И., Дубинкин И.В., Пискунова Т.М.* О различии анти-Kell антител, полученных от одного донора // Проблемы гематологии. – 2000. – № 2. – С. 20.
27. *Донсков С.И., Липатова И.С.* Аллоиммунизация антигенами эритроцитов – глобальный популяционный процесс // Вестник службы крови России. – 2001. – №3. – С. 18–24.
28. *Донсков С.И., Пискунова Т.М., Липатова И.С., Червяков В.И.* Случай спонтанного антителообразования к антигенам системы резус (возможный механизм феномена) // Вестник службы крови России. – 1998. – № 4. – С. 27–29.
29. *Донсков С.И., Порешина Л.П., Липатова И.С.* и др. Выявление противозэритроцитарных антител у лиц, не имевших антигенной стимуляции // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии. – СПб. – 2000. – С. 242–243.
30. *Доссе Ж.* (Dausset J). Иммуногематология / пер. с фр. Ю.И. Лорие / под ред. П.Н. Косякова. – М: Медгиз, 1959. – 638 с.
31. *Дубинкин И.В., Донсков С.И.* Моноклональные антитела для типирования антигена Челлано (KEL2) системы Келл // Проблемы гематологии. – 2005. – № 3. – С. 44–45.
32. *Дубинкин И.В., Донсков С.И., Лебедева Н.В., Пискунова Т.М.* Человеческие моноклональные антитела для типирования антигенов эритроцитов человека по системе Келл // Проблемы гематологии. – 2006. – № 1. – С. 27.
33. *Дубинкин И.В., Донсков С.И., Пискунова Т.М.* и др. Серологическая характеристика моноклональных антител к антигенам Rh-Hr, Келл // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины: материалы конф. – Киров, 2005. – С. 156–157.
34. *Захаров В.В., Афонин Н.И.* Безопасность гемотрансфузионной терапии // Вестник службы крови России. – 2006. – № 3. – С. 6–12.
35. *Захаров В.В., Оприщенко С.А., Афонин Н.И.* О мерах по предупреждению посттрансфузионных осложнений, обусловленных фактором Келл // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины: материалы конф. – Киров, 2005. – С. 158–160.
36. *Зеленцова В.Ф., Бурлаева Э.М.* Распределение групп крови системы АВО, резус и Келл у населения Республики Бурятия // Проблемы гематологии. – 2006. – № 1. – С. 32.
37. *Зеленцова В.Ф., Бурлаева Э.М.* Распределение групп крови системы АВО, резус и Келл у населения Республики Бурятия // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины: материалы конф. – Киров, 2005. – С. 49–51.
38. *Золотарева И.М., Башлай А.Г.* Серологические исследования в Якутии // Сов. этнография. – 1968. – № 1. – С. 46.
39. *Килина Г.А., Турсунбаев М. С.* (личное сообщение), 2007.

40. *Косяков П.Н., Муравьева Л.Н.* Антигены групп крови в онтогенезе // Бюл. exper. биол. – 1962. – № 6. – С. 52.
41. *Липатова И.С., Червяков В.И.* Редкий случай аллосенсибилизации к антигену E (rh⁺) системы Rhesus // Проблемы гематологии. – 1998. – № 2. – С.34.
42. *Лопатенок А.А., Будяков О.С.* Распределение антигенов в крови изосерологических систем АВО, резус (Rh), P, Kell, Gm среди некоторых национальностей Советского Союза // Науч. конф. суд. медиков: тез. докл. – Л., 1973. – С. 96.
43. *Меркулова Н.Н.* Распределение антигенов АВО, Rh-Hr, Kell у жителей Среднего Приобья // Трансфузиология и служба крови: тез. конф. 17–19 ноября 1998 г. – М., 1998. – С. 78.
44. *Меркулова Н.Н.* Распространенность, физиологические и иммуносерологические особенности естественных и иммунных групповых антител системы АВО у жителей среднего Приобья: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1999. – 35 с.
45. *Микулчиц А.И., Толочко Г.В., Левин В.И.* Распределение изоантигенов системы крови Келл-Челлано и Даффи у жителей Белоруссии // Здоровоохранение Белоруссии. – 1981. – № 7. – С. 22.
46. *Михайлова Н.М.* Перекрестные реакции антигенов и антител системы АВО: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 24 с.
47. *Михайлова Н.М., Васильев Н.И.* Распределение групп крови АВО, Rh, Kell у жителей Смоленской области // Вестник службы крови России. – 2002. – № 3. – С. 26–28.
48. *Мороков В.А.* Генетические маркеры эритроцитов среди субпопуляций коми // Проблемы гематологии. – 1989. – № 10. – С. 24–27.
49. *Мороков В.А.* Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных минорными антигенами эритроцитов (научное и методическое обоснование): автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М, 1992.
50. *Нагервадзе М.А., Диасамидзе А.О., Ахведиани Л.Т., Думбадзе Г.А., Донсков С.И.* Группы крови АВО, Rh-Hr, Kell, MN среди населения Аджарии // Вестник службы крови России. – 2007. – № 1. – С. 8–15.
51. *Нерсисян В.М.* Иммунологические маркеры крови армянской популяции (генные частоты в норме и патологии, изосенсибилизация при переливании крови и беременности): автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Ереван, 1985. – 42 с.
52. *Нерсисян В.М., Акопян Л.П., Мартиросян И.Г., Мусаелян Н.О.* Особенности антигенной структуры эритроцитарных систем Rh-Hr, MN, P, Duffy, Kidd, Kell-Chellano, Lewis, Lutheran, Diego у лиц армянской национальности // Иммунология. – 1984. – № 5. – С. 15.
53. *Нерсисян В.М., Акопян Л.П., Щербакова Л.Н.* Распределение некоторых групповых факторов крови системы АВО, резус, MN, Fy^a, K и P у армян г. Еревана // Вопр. антропологии. – 1971. – Вып. 38. – С.152.
54. *Об утверждении инструкции по применению компонентов крови: Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 25.11.02 г. № 363.*
55. *Об утверждении инструкций по иммуносерологии: Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации № 2 от 09.01.98 г. // Иммуносерология (нормативные документы) / сост. Башлай А.Г., Донсков С.И. – М.: ВНИИТИ, 1998. – 196 с.*
56. *Перевозчиков И.В., Гудкова Л.К., Башлай А.Г.* и др. Антропологические исследования в Хакасии // Вопр. антропологии. – 1986. – Вып. 77. – С. 79.
57. *Пискунова Т.М.* Распределение факторов Келл и Челлано среди населения Москвы // Пробл. гематол. – 1965. – № 2. – С. 54–56.
58. *Пискунова Т.М., Лазаренко Ю.П., Алдошкина Н.И., Донсков С.И.* Частота распределения антигенов Penney (Kp^a) и Rautenberg (Kp^b) системы у жителей Москвы // Проблемы гематологии. – 2001. – № 3. – С.60.

59. Рафиков Х.С., Белова И.Ю., Юмагужина Н.Х., Кузеев Р.Г. Структура популяции башкир в регионе Среднего Поволжья и Урала: Популяционно-генетические исследования народов Южного Урала. – Уфа, 1981. – С.3.
60. Рычков Ю.Г., Шереметьева В.А. Популяционная генетика народов севера Тихоокеанского бассейна в связи с проблемами истории и адаптации населения. III. Популяции азиатских эскимосов и чукчей побережья Берингова моря // Вопр. антропологии. – 1972. – Вып. 42. – С. 3.
61. Рычков Ю.Г., Шереметьева В.А., Таусик Т., Жукова О.В., Бородина С.Р. Генетика и антропология популяций таежных охотников-оленьеводов Сибири (эвенки Средней Сибири). III. Генетические маркеры и генетическая дифференциация в популяции эвенков Средней Сибири // Вопр. антропологии. – 1976. – Вып. 53. – С. 38.
62. Саламатина Н.В., Далакишвили С.М., Бакурадзе Н.А. и др. Распределение некоторых эритроцитарных антигенов и сывороточных белков в долгожительских группах абхазов. Феномен долгожительства. – М., 1982. – С. 141.
63. Скудицкий А.Е. Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных групповыми антигенами эритроцитов: автореф. дис. ... канд. мед наук. – М., 2001. – 25 с.
64. Способ приготовления сыворотки анти-Kell для экспресс-метода / Донсков С.И., Пискунова Т.М., Каландаров Р.С., Николаева Л.А., Алдошкина Н.И.: пат. № 2182710 РФ. № 20001106211; заявл. 12. 03. 01 г.
65. Суворов А.В., Никитин Е.Н., Зараев А.А. и др. Сравнительная характеристика распространенности эритроцитарных антигенов у финно-угорского населения // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины: материалы конф. – Киров, 2005. – С. 172–176.
66. Сукерник Р. И., Гольцова Т. В., Карафет Т. М. и др. Генетическая структура обособленной группы коренного населения Северной Сибири – нганасан (тавгийцев) Таймыра: I. История формирования, эритроцитарные и сывороточные системы крови, изоферменты // Генетика. – 1977. – Т. 13. – С. 1653.
67. Сукерник Р.И., Карафет Т.М., Абанина Т.А. и др. Генетическая структура двух обособленных популяций коренных жителей Сибири (северных алтайцев) по результатам изучения групп крови и изоферментов // Генетика. – 1977. – Т. 13. – С. 911.
68. Сукерник Р.И., Лемза С.В., Карафет Т.М., Осипова Л.П. (Sukernik R.I., Lemza S.V., Karaphet T.M., Osipova L.P.) Reindeer Chukchi and Siberian Eskimos. Studies on blood groups, serum proteins and red cell enzymes with regard to genetic heterogeneity // Amer. J. Phys. Anthropology. – 1981. – v. 55. – P. 121.
69. Таги-заде Р.К., Керимов А.А., Гасанов А.Р., Новрузова Л.Я., Донсков С.И. (Tagi-Zadeh R.K., Karimov A.A., Hasanov A.R., Novruzova L.Y., Donskov S.I.) Distribution of RH and KELL antigens and phenotypes of RBC among patients with homozygous beta-thalassemia in Azerbaijan // Regional Congress Europ of the ISBT, 2–6 July 2005. – Arhens, Greece, abstract nr. – P. 286.
70. Таги-заде Р.К., Керимов А.А., Новрузова Л.Я., Гасанов А.Р., Донсков С.И. Частота антигенов эритроцитов и противозритроцитарных антител у больных гомозиготной β-талассемией // Проблемы гематологии. – 2004. – № 4. – С. 30–34.
71. Таги-заде Р.К., Новрузова Л.Я., Керимов А.А., Донсков С.И. Распределение антигенов резус и Келл у азербайджанцев // Вестник службы крови России. – 2004. – № 4. – С. 20–21.
72. Тест-система для определения антигена Келл эритроцитов человека / Донсков С.И., Дубинкин И.В., Подгорная Т.В.: патент 2248805 РФ А 61 К 39/00, G 01 N 33/53; заявл. 17. 06. 03 г.
73. Умнова М.А., Лорие Ю.И., Бюр Л.С., Полянская А.М. Одновременная сенсibilизация к антигенам красной крови // Пробл. гематол. – 1961. – № 11. – С. 56–58.

74. Умнова М.А., Пискунова Т.М., Ичаловская Т.А. (Umnova M. A., Piskunova T. M., Ichalovskaya T.A.) Isosensitization to Kell, Cellano and Duffy Factors and the Distribution of these Factors among the Population // Proc. 9-th Congr. Int. Soc. Blood Transf. – Mexico, 1962. – Karger. – 1964. – P. 344–346.
75. Умнова М.А., Пискунова Т.М., Ичаловская Т.А. Сенсibilизация беременной фактором Келл и распределение этого фактора // Акушерство и гинекология. – 1963. – № 5. – С. 79–82.
76. Умнова М.А., Прокоп О., Пискунова Т.М. и др. Распределение различных факторов крови у населения Москвы // XII Междунар. конгр. антропол. этнограф. наук. – М., 1964. – 8 с.
77. Умнова М.А., Хорват А. Распределение групповых факторов Rh-Hr, MNSs, K-k и P у населения Венгрии // Вопр. антропологии. – 1965. – Вып. 20. – С. 135–137.
78. Хромова Е.А. Иммуносерологические особенности крови аборигенов Среднего Приобья: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2003. – 22 с.
79. Червяков В.И. Профилактика посттрансфузионных осложнений, обусловленных антигенами Kell и hr' (c): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 29 с.
80. Чимиддуламын Шарав. Групповые свойства крови у монголов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 1970. – 16 с.
81. Шереметьева В.А., Горшков В.А. Коряки Камчатки. Генетическая характеристика и формирование генофонда // Генетика – 1977. – Т. 12. – С. 1119.
82. Эрикссон А., Золотарева И.М., Козинцев А.Г. и др. Генетические исследования марийцев (черемисов): Новые исследования по антропологии марийцев. – М., 1979. – С. 7.
83. Эрикссон А., Франтс Р. Исследование групп крови у коми-зырян в СССР // Финно-угорский сборник. – М., 1982. – С. 79.
84. Abramson N., Schur P.H. The IgG subclasses of red cells antibodies and relationship to monocyte binding // Blood. – 1972. – V. 40. – P. 500.
85. Advani H., Zamor J., Judd W. J. et al. Inactivation of Kell blood group antigens by 2-aminoethylisothiuronium bromide // Brit. J. Haemat. – 1982. – V. 51. – P. 107–115.
86. Allen F.H., Krabbe S.M.R., Corcoran P.A. A new phenotype (McLeod) in the Kell blood-group system // Vox Sang. – 1961. – V. 6. – P. 555–560.
87. Allen F.H., Lewis S.J. Kp^a (Penney), a new antigen in the Kell blood group system // Vox Sang. – 1957. – V. 2. – P. 81–87.
88. Allen F.H., Lewis S.J., Fudenburg H. Studies of anti-Kp^b, a new antibody in the Kell blood group system // Vox Sang. – 1958. – V. 3. – P. 1–13.
89. Allen F.H., Rosenfield R.E. Notation for the Kell blood-group system // Transfusion. – 1961. – V. 1. – P. 305–307.
90. Allen F.H., Warsaw A.L. Blood group sensitization. A comparison of antigens K1 (Kell) and c (hr') // Vox Sang. – 1962. – V. 7. – P. 222.
91. Amara S.G., Kuhar M.J. Neurotransmitter transporters: recent progress // Ann. Rev. Neurosci. – 1993. – V. 16. – P. 73–93.
92. Anderson R.R., Sosler S.D., Kovach J., DeChristopher P.J. Delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-Js^a in an alloimmunized patient with a sickle cell syndrome // Amer. J. Clin. Path. – 1997. – V. 108. – P. 658–661.
93. Archer G.T., Cooke B.R., Mitchell K., Parry P. Hyper-immunisation des donneurs de sang pour la production de gamma-globulines anti-Rh(D) // Rev. Franc. Transfus. – 1969. – V. 12. – P. 341.
94. Avent N.D., Martin P.G. Kell typing by allele-specific PCR (ASP) // Brit. J. Haemat. – 1996 – V. 93. – P. 728–730.
95. Ballas S.K., Bator S.M., Aubuchon J.P. et al. Abnormal membrane physical properties of red cells in McLeod syndrome // Transfusion. – 1990. – V. 30. – P. 722–727.

96. *Bar Shany S., Ben Porath D., Levene C. et al.* K22, a 'new' para-Kell antigen of high frequency // *Vox Sang.* – 1982. – V. 42. – P. 87–90.
97. *Barrasso C, Baldwin M.L., Drew H., Ness P.M.* In vivo survival of K:18 red cells in a recipient with anti-K18 // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 258–259.
98. *Barrasso C., Eska P., Grindon A.J. et al.* Anti-k18: an antibody defining another high-frequency antigen related to the Kell blood group system // *Vox Sang.* – 1975. – V. 29. – P. 124–127.
99. *Beanie K.M., Heinz B., Korol S. et al.* Anti-K12 in the serum of two brothers: inheritance of the K:–12 phenotype // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1982. – V. 25. – P. 611–618.
100. *Beattie K.M., Shafer A.W., Sigmund K., Cisco S.* Mass screening of American Black donors to identify high incidence antigen-negative bloods [Abstract] // 19-th Congr. Int. Soc. Blood Transfus., 1986. – P. 312.
101. *Beck M.L., Marsh W.L., Pierce S.R. et al.* Auto-anti-Kp^b associated with weakened antigenicity in the Kell blood group system: a second example // *Transfusion.* – 1979. – V. 19. – P. 197–202.
102. *Belhacene N., Maulon L., Guerin S. et al.* Differential expression of the Kell blood group and CD 10 antigens: two related membrane metallopeptidases during differentiation of K562 cells by phorbol ester and hemin // *FASEB J.* – 1998. – V. 12. – P. 531–539.
103. *Bertelson C.J., Pogo A.O., Chaudhuri A. et al.* Localization of the McLeod locus (XK) within Xp21 by deletion analysis // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1988. – V. 42. – P. 703–711.
104. *Blancher A., Reid M.E., Socha W.W.* Cross-reactivity of antibodies to human and primate red cell antigens // *Transfus. Med. Rev.* – 2000. – V. 14. – P. 161–179.
105. *Bony V., Gane P., Bailly P., Cartron J.P.* Time-course expression of polypeptides carrying blood group antigens during human erythroid differentiation // *Brit. J. Haemat.* – 1999. – V. 107. – P. 263–274.
106. *Bove J.R., Johnson M., Francis B.J. et al.* Anti-K^w defining a new antigenic determinant // Program AABB 18th Ann. Meeting. – Florida, 1965. – P. 60.
107. *Bowman J.M., Harman F.A., Manning C.R., Pollock J.M.* Erythroblastosis fetalis produced by anti-k // *Vox Sang.* – 1989. – V. 56. – P. 187–189 and *Vox Sang.* – 1990. – V. 58. – P. 139.
108. *Branch D. R., Gaidulis L., Lazar G. S.* Human granulocytes lack red cell Kx antigen // *Brit. J. Haemat.* – 1986. – V.62. – P. 747–755.
109. *Branch D.R., Muensch H.A., Sy Siok Han A.L., Petz L.D.* Disulfide bonds are a requirement for Kell and Cartwright (Yt^a) blood group antigen integrity // *Brit. J. Haemat.* – 1983. – V. 54. – P. 573–578
110. *Branch D.R., Petz L.D.* A new reagent (ZZAP) having multiple applications in immunohematology // *Amer. J. Clin. Path.* – 1982. – V. 7. – P. 161–167.
111. *Branch D.R., Sy Siok Han A.L., Petz L.D.* Unmasking of Kx antigen by reduction of disulphide bonds on normal and McLeod red cells // *Brit. J. Haemat.* – 1985 – V. 59 – P. 505–512.
112. *Brendel W.L., Issitt P.D., Moore R.E. et al.* Temporary reduction of red cell Kell system antigen expression and transient production of anti-Kp^b in surgical patient // *Biotest Bull.* – 1985. – V. 2. – P. 201–206.
113. *Brown A., Berger R., Lasko D. et al.* The Day phenotype: a 'new' variant in the Kell blood group system // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1982. – V. 25 – P. 619–627.
114. *Brzica S.M., Rhodes K.H., Pineda A.A., Taswell H.E.* Chronic granulomatous disease and the McLeod phenotype: successful treatment of infection with granulocyte transfusions resulting in subsequent hemolytic transfusion reaction // *Mayo Clin. Proc.* – 1977. – V. 52. – P. –153.
115. *Byrne P.C., Deck M., Qyen R. et al.* Serological and biochemical studies on a previously undescribed K_{mod} individual [Abstract] // *Transfusion.* – 1993. – V. 33 (Suppl.). – P. 55S.

116. *Caine M.E., Mueller-Heubach E.* Kell sensitization in pregnancy // *Amer. J. Obstet. Gynec.* – 1986. – V. 154. – P. 85–90.
117. *Callender S., Race R.R.* A serological and genetical study of multiple antibodies formed in response to blood transfusion by a patient with lupus erythematosus diffuses // *Ann. Eugen.* – 1946. – V. 13. – P. 102–117.
118. *Callender S., Race R.R., Paykoc Z.V.* Hypersensitivity to transfused blood // *Brit. Med. J.* – 1945. – ii. – P. 83.
119. *Camara-Clayette V., Rahuel C., Lopez C.* et al. Transcriptional regulation of the KEL gene and Kell protein expression in erythroid and non-erythroid cells // *Biochem. J.* – 2001. – V. 356. – P. 171–180.
120. *Carbonnet F., Hattab C., Callebaut I.* et al. Kx, a quantitatively minor protein from human erythrocytes, is palmitoylated in vivo // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – V. 250. – P. 569–574.
121. *Carbonnet F., Hattab C., Cartron J. P., Bertrand O.* Kell and Kx, two disulphide-linked proteins of the human erythrocyte membrane are phosphorylated in vivo // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1998. – V. 247. – P. 569–575.
122. *Carbonnet F., Hattab C., Collec E.* et al. Immunochemical analysis of the Kx protein from human red cells of different Kell phenotypes using antibodies raised against synthetic peptides // *Brit. J. Haemat.* – 1997. – V. 96. – P. 857–863.
123. *Carstairs K., Ruthledge Harding S., Lue K.* et al. Anti-K9 in an untransfused McLeod individual [Abstract] // *Transfusion.* – 1988. – V. 28 (Suppl.). – P. 20S.
124. *Chester M.A., Johnson U., Lundblad A.* et al. Proceedings of the 2-nd International Workshop on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens., 1990. – P. 126–138.
125. *Chown B., Lewis M., Kaita H.* A 'new' Kell blood-group phenotype // *Nature.* – Lond., 1957. – V. 180. – P. 711.
126. *Chown B., Lewis M., Kaita H.* et al. The pedigrees of two people already reported as of phenotype K⁻, k⁻, Kp(a-b⁻) // *Vox Sang.* – 1961. – V. 6. – P. 620–623.
127. *Chown B., Lewis M., Kaita H., Philipps S.* Some blood group frequencies in a Caucasian population // *Vox Sang.* – 1963. – V. 8. – P. 378–381.
128. *Chu T.H., Yazdanbakhsh K., Qyen R.* et al. Production and characterization of anti-Kell, monoclonal antibodies using transfected cells, as the immunogen // *Brit. J. Haemat.* – 1999. – V. 106. – P. 817–823.
129. *Claperton A., Rose C., Gane P.* et al. . The Kell protein of the common K2 phenotype is a catalytically active metalloprotease, whereas the rare Kell K1 antigen is inactive. Identification of novel substrates for the Kell protein // *J. Biol. Chem.* – 2005. – V. 280. – N 22. – P. 21272–21283.
130. *Clark A., Monaghan W.P., Martin C.A.* Two additional examples of non-transfusion-stimulated anti-Kell // *Amer. J. Med. Tech.* – 1981. – V. 47. – P. 983–984.
131. *Collec E., Colin Y., Carbonnet F.* et al. Structure and expression of the mouse homologue of the XK gene // *Immunogenetics.* – 1999. – V. 50. – P. 16–21.
132. *Coombs R.R., Mourant A.E., Race R.R.* Detection of weak and «incomplete» Rh agglutinins: a new test // *Lancet.* – 1945. – V. 2. – P. 15.
133. *Coombs R.R., Mourant A.E., Race R.R.* In-vivo isosensitization of red cells in babies with haemolytic disease // *Lancet.* – 1946. – i. – P. 264–266.
134. *Corcoran P.A., Allen F.H., Lewis M., Chown B.* A new antibody, anti-Ku (anti-Peltz), in the Kell blood group system // *Transfusion.* – 1961. – V. 1. – P. 181–183.
135. *Costamagna L., Barbarini M., Viarengo G.L.* et al. A case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Kp^a // *Immunohematology.* – 1997. – V. 13. – P. 61–62.
136. *Croucher B.E.* Differential diagnosis of delayed transfusion reaction // *AABB: A seminar on laboratory management of hemolysis.*, 1979.

137. *Curmutte J., Bemiller L.* Chronic granulomatous disease with McLeod phenotype: an uncommon occurrence [Abstract] // *Transfusion.* – 1995. – V. 35 (Suppl.). – P. 60S.
138. *Dacus J.V., Spinnato J.A.* Severe erythroblastosis fetalis secondary to anti-Kp^b sensitization // *Amer. J. Obstet. Gynec.* – 1984. – V. 150. – P. 888–889.
139. *Danek A., Rubio J.P., Rampoldi L.* et al. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype // *Ann. Neurol.* – 2001. – V. 50. – P. 755–764.
140. *Daniels G.L.* Blood group antigens of high frequency: a serological and genetical study: PhD thesis. – University of London, 1980.
141. *Daniels G.L.* Kell and Kx blood group systems: Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – P. 295–323.
142. *Daniels G.L.* Kell related antibodies // *Rev Franc Transfus Immunoemat.* – 1988. – V. 31. – P. 395–405.
143. *Daniels G.L., Anstee D.J., Cartron J.P.* et al. Terminology for red cell surface antigens – Makuhari report // *Vox Sang.* – 1996. – V. 71. – P. 246–248.
144. *Daniels G.L.*, ed. Third International Workshop on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens // *Transfus. Clin. Biol.* – 1997. – V. 4. – P. 99–114.
145. *Daniels G.L., Green C.* Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78 (Suppl. 1). – P. 149–153.
146. *Daniels G.L., Hadley A.G., Green C.A.* Fetal anaemia due to anti-K may result from immune destruction of early erythroid progenitors [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1999. – V. 9 (Suppl.). – P. 16.
147. *Daniels G.L., Moulds J.J., Anstee D.J.* et al. ISBT working party on terminology for red cell surface antigens // *Vox Sang.* – 1993. – V. 65. – P. 77–80.
148. *Daniels G.L., Petty A.C., Reid M.* et al. Demonstration by the monoclonal antibody-specific immobilization of erythrocyte antigens assay that a new red cell antigen belongs to the Kell blood group system // *Transfusion.* – 1994. – V. 34. – P. 818–820.
149. *Daniels G.L., Shaw M.A., Judson P.A.* et al. A family demonstrating inheritance of the Leach phenotype: a Gerbich-negative phenotype associated with elliptocytosis // *Vox Sang.* – 1986. – V. 50. – P. 117–121.
150. *Daniels G.L., Weinauer F., Stone C.* et al. A combination of effects of rare genotypes at the XK and KEL blood group loci results in absence of Kell system antigens from the red blood cells // *Blood.* – 1996. – V. 88. – P. 4045–4050.
151. *Darnborough J., Dunsford I.* Неопубликованное сообщение, 1959. Цит. по Race R. R., Sanger R. *Blood Groups in Man.* – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – P. 303.
152. *De Saint-Basile G., Bohler M.C., Fischer A.* et al. Xp21 DNA microdeletion in a patient with chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa, and McLeod phenotype // *Hum. Genet.* – 1988. – V. 80. – P. 85–89.
153. *Derrington M.M., Soothill J.F.* An immunochemical study of the proteins of the amniotic fluid and of maternal and foetal serum // *J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth.* – 1961. – V. 68. – P. 755.
154. *Dichupa P.J., Anderson C., Chown B.* A further search for hypothetical Kp of the Kell-system // *Vox Sang.* – 1969. – V. 17. – P. 1–4.
155. *Dinning G., Doughty R.W., Collins A.K.* A further example of IgM anti-K2 (Cellano) // *Vox Sang.* – 1985. – V. 48. – P. 317–318.
156. *Doelman C.J., Westermann W.E., van Voorst tot Voorst E., Miedema K.* An anti-K apparently induced by *Enterococcus faecalis* in a 30-year-old man // *Transfusion.* – 1992. – V. 32. – P. 790.
157. *Donovan L., Tripp K.L., Zuckerman J.E., Konugres A.A.* Hemolytic disease of the newborn due to anti-Js^a // *Transfusion.* – 1973. – V. 13. – P. 153.
158. *Dotti M. T., Battisti C., Malandrini A.* et al. McLeod syndrome and neuroacanthocytosis with a novel mutation in the XK gene // *Mot Disord.* – 2000. – V. 15. – P. 1282–1285.

159. *Eby C.S., Cowan J.L., Ramos R.R., Chaplin H.* In-vivo and in-vitro studies of anti-Kp^b allo-antibody [Abstract] // Joint Congr. Int. Soc. Blood. Transfus. and Amer. Assoc. Blood Banks. – 1990. – P. 156.
160. *Eicher C., Kirkley K., Porter M., Kao Y.* A new low frequency antigen in the Kell system: K24 // Transfusion. – 1985. – V. 27. – P. 36–40.
161. *El Nemer W., Colin Y., Collec E.* et al. Analysis of deletions in three McLeod patients: exclusion of the XS locus from the Xp21.1-Xp21.2 region // Eur. J. Immunogenet. – 2000. – V. 27. – P. 29–33.
162. *Eveland D.* Autoanti-Js^b enhanced by polyethylene glycol [Abstract] // Joint. Congr. Int. Soc. Blood Transfus. and Amer. Assoc. Blood Banks, 1990. – P. 156.
163. *Fikrig S.M., Phillipp J.C. D., Smithwick E.M.* et al. Chronic granulomatous disease and McLeod syndrome in a Black child // Pediatrics. – 1980. – V. 66. – P. 403–404.
164. *Ford D.S., Knight A.E., Smith F.* A further example of Kp^a/K^o exhibiting depression of some Kell group antigens // Vox Sang. – 1977. – V. 32. – P. 220–223.
165. *Francke U., Ochs H.D., de Martinville B.* et al. Minor Xp21 chromosome deletion in a male associated with expression of Duchenne muscular dystrophy, chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa, and McLeod syndrome // Amer. J. Hum. Genet. – 1985. – V. 37. – P. 250–267.
166. *Frank S., Schmidt R.P., Baugh M.* Three new antibodies to high-incidence antigenic determinants (anti-El, anti-Dp, and anti-So) // Transfusion. – 1970. – V. 10. – P. 254–257.
167. *Frey D., Machler M., Seger R.* et al. Gene deletion in a patient with chronic granulomatous disease and McLeod syndrome: fine mapping of the Xk gene locus // Blood. – 1988. – V. 71. – P. 252–255.
168. *Furuhjelm U., Nevanlinna H.R., Nurkka R.* et al. Evidence that the antigen U1^a is controlled from the Kell complex locus // Vox Sang. – 1969. – V. 16. – P. 496–499.
169. *Furuhjelm U., Nevanlinna H.R., Nurkka R.* et al. The blood group antigen U1^a (Karhula) // Vox Sang. – 1968. – V. 15. – P. 118–124.
170. *Galey W. R., Evan A. P., Van Nice P. S.* et al. Morphology and physiology of the McLeod erythrocyte. I. Scanning electron microscopy and electrolyte and water transport properties // Vox Sang. – 1978. – V. 34. – P. 152–161.
171. *Garratty G., Sattler M.S., Petz L.D., Flannery E.P.* Immune hemolytic anemia associated with anti-Kell and a carrier state for chronic granulomatous disease // Rev. Franc. Transfus. Immunohemat. – 1979. – V. 22. – P. 529–549.
172. *Garretta M., Gener J., Muller A.* Analyse de 280000 determinations du facteur Kell sur les equipements Groupamatic // Rev. Franc. Transfus. Immunohemat. – 1978. – V. 2. – P. 379–386.
173. *Gavin J., Daniels G.L., Yamaguchi H.* et al. The red cell antigen once called Levay is the antigen Kp^c of the Kell system // Vox Sang. – 1979. – V. 36. – P. 31–33.
174. *Giblett E.R.* A critique of the theoretical hazard of inter vs. intra-racial transfusion // Transfusion. – 1961. – V. 1. – P. 233–238.
175. *Giblett E.R.* Js, a 'new' blood group antigen found in Negroes // Nature. – 1958. – V. 181. – P. 1221–1222.
176. *Giblett E.R., Chase J.* Js^a a 'new' red cell antigen found in Negroes; evidence for an eleventh blood group system // Brit. J. Haemat. – 1959. – V. 5. – P. 319–326.
177. *Giblett E.R., Klebanoff S. J., Pincus S.H.* et al. Kell phenotypes in chronic granulomatous disease: a potential transfusion hazard // Lancet. – 1971. – i. – P. 1235–1236.
178. *Glaubenskleee C.S., Evan A.P., Galey W.R.* Structural and biochemical analysis of the McLeod erythrocyte membrane. I. Freeze fracture and discontinuous polyacrylamide gel electrophoresis analysis // Vox Sang. – 1982. – V. 42. – P. 262–271.

179. *Goossens D., Champomier F., Rouger P., Salmon C.* Human monoclonal antibodies against blood group antigens: preparation of a series of stable EBV immortalized B clones producing high levels of antibody of different isotypes and specificities // *J. Immunol. Methods.* – 1987. – V. 101. – P. 193–200.
180. *Gordon M.C., Kennedy M.S., O'Shaughnessy R.W., Waheed A.* Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Js^b // *Vox Sang.* – 1995. – V. 69. – P. 140–141.
181. *Gorlin J.B., Kelly L.* Alloimmunisation via previous transfusion places female Kp^b-negative recipients at risk for having children with clinically significant hemolytic disease of the newborn // *Vox Sang.* – 1994. – V. 66. – P. 46–8.
182. *Grant S.R., Kilby M.D., Meer L.* et al. The outcome of pregnancy in Kell alloimmunisation // *Brit. J. Obstet. Gynec.* – 2000. – V. 107. – P. 481–485.
183. *Greenwalt T.J., Walker R.H., Argall C.I.* et al. Js^b of the Sutter blood group system // *Proc. 9-th Congr. int. Soc. Blood Transf.* – Mexico, 1962. – P. 235–237.
184. *Grove-Rasmussen M., Huggins C.E.* Selected types of frozen blood for patients with multiple blood group antibodies // *Transfusion.* – 1973. – V. 13. – P. 124.
185. *Guevin R.M., Taliano V., Waldmann O.* The Cote serum (anti-K11), an antibody defining a new variant of the Kell system // *Vox Sang.* – 1976. – V. 31 (Suppl. 1). – P. 96–100.
186. *Guevin R.M., Taliario V., Waldmann O.* The Cote serum, an antibody defining a new variant in the Kell system // *Amer. Ass. Blood Banks, Program: 24-th Annual Meeting, 1971.* – P. 100.
187. *Hamilton H.B., Nakahara Y.* The rare Kell blood group phenotype K^o in a Japanese family // *Vox Sang.* – 1971. – V. 20. – P. 24–28.
188. *Hanaoka N., Yoshida K., Nakamura A.* et al. A novel frameshift mutation in the McLeod syndrome gene in a Japanese family // *J. Neurol. Sci.* – 1999. – V. 165. – P. 6–9.
189. *Hardie R.J., Pullon H.W. H., Harding A.E.* et al. Neuroacanthocytosis: a clinical, haematological and pathological study of 19 cases // *Brain.* – 1991. – V. 114. – P. 13–49.
190. *Hardman J.T., Beck M.L.* Hemagglutination in capillaries: correlation with blood group specificity and IgG subclass // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 343–346.
191. *Hardy J., Napier J.A.* Red cell antibodies detected in antenatal tests on Rhesus positive woman in south and mid Wales 1948–1978 // *Brit. J. Obstet. Gynaec.* – 1981. – V. 88. – P. 91–100.
192. *Hare V., Wilson M.J., Wilkinson S., Issitt P.D.* A Kell system antibody with highly unusual characteristics [Abstract] // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 613.
193. *Harrison J.* The 'naturally occurring' anti-E // *Vox Sang.* – 1970. – V. 19. – P. 123.
194. *Hawley W.C., Blanda E., Kennedy M.S.* (abstract) // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 521.
195. *Heisto H., Guevin R. M., Taliano V.* et al. Three further antigen-antibody specificities associated with the Kell blood group system // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 179–180.
196. *Hessner M.J., McFarland J G., Endean D.J.* Genotyping of KEL1 and KEL2 of the human Kell gene blood group system by the polymerase chain reaction with sequence-specific primers // *Transfusion.* – 1996. – V. 36. – P. 495–499.
197. *Heyworth P.G., Curnutte J.T., Rae J.* et al. Hematologically important mutations: X-linked chronic granulomatous disease (second update) // *Blood Cells Mol. Dis.* – 2001. – V. 27. – P. 16–26.
198. *Ho M., Chelly J., Carter N.* et al. Isolation of the gene for McLeod syndrome that encodes a novel membrane transport protein // *Cell.* – 1994. – V. 77. – P. 869–880.
199. *Ho M.E., Chalmers R.M., Davis M.B.* et al. A novel point mutation in the McLeod syndrome gene in neuroacanthocytosis // *Ann. Neurol.* – 1996. – V. 39. – P. 672–675.
200. *Ho M.F., Monaco A.P., Blonden L.A. J.* et al. Fine mapping of the McLeod locus (XK) to a 150–380 kb region in Xp21 // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1992. – V. 50. – P. 317–330.
201. *Hughes-Jones N.C., Gardner B.* The Kell system studied with radioactively-labelled anti-K // *Vox Sang.* – 1971. – V. 21. – P. 154–158.
202. *Inglis G., Fraser R.H., McTaggart S.* et al. Monoclonal antibodies to high incidence Kell epitopes: characterization and application in automated screening of donor samples // *Transfus. Med.* – 1994. – V. 4. – P. 209–212.

203. *Issitt P.D.* On the incidence of second antibody populations in the sera of women who have developed anti-Rh antibodies // *Transfusion.* – 1965. – V. 5. – P. 355.
204. *Issitt P.D., Anstee D.J.* *Applied Blood Group Serology.* – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – P. 609–653.
205. *Issitt P.D., Combs M.R., Bredenhoeft S.J.* et al. Lack of clinical significance of «enzyme-only» red cell alloantibodies // *Transfusion.* – 1993. – V. 33. – P. 284–293.
206. *Issitt P.D., Combs M.R., Bumgarner D.J.* et al. Studies of antibodies in the sera of patients who have made red cell autoantibodies // *Transfusion.* – 1996. – V. 36. – P. 481–486.
207. *Issitt P.D., McKeever B.G., Moore V.K., Wilkinson S.L.* Three examples of Rh-positive, good responders to blood group antigens // *Transfusion.* – 1973. – V. 13. – P. 316.
208. *Issitt P.D., Pavone B.G.* Critical re-examination of the specificity of auto-anti-Rh antibodies in patients with a positive direct antiglobulin test // *Brit. J. Haemat.* – 1978. – V. 38. – P. 63.
209. *Ito K., Mukumoto Y., Konishi H.* An example of ‘naturally occurring’ anti-Js^a (K6) in a Japanese female // *Vox Sang.* – 1979. – V. 37. – P. 350–351.
210. *Jaber A., Blanchard D., Goossens D.* et al. Characterization of blood group Kell (K1) antigen with a human monoclonal antibody // *Blood.* – 1989. – V. 73. – N 6. – P. 1597–1602.
211. *Jaber A., Loirat M., Willem C.* et al. Characterization of murine monoclonal antibodies directed against the Kell blood group glycoprotein // *Brit. J. Haemat.* – 1991. – V. 79. – P. 311–315.
212. *Jarkowski T.L., Hinshaw C.P., Beattie K.M., Silberberg B.* Another example of anti-Js^a // *Transfusion.* – 1962. – V. 2. – P. 423.
213. *Jones J., Reid M.E., Oyen R.* et al. A novel common Kell antigen, TOU, and its spatial relationship to other Kell antigens // *Vox Sang.* – 1995. – V. 69. – P. 53–60.
214. *Jongeneel C.V., Bouvier J., Bairoch A.* A unique signature identifies a family of zinc-dependent metallopeptidases // *FEBS Lett.* – 1989. – V. 242. – P. 211–214.
215. *Jongerus J.M., Daniels G.L., Overbeeke M.A.M.* et al. A new low-incidence antigen in the Kell blood group system VLAN (KEL25) // *Vox Sang.* – 1996. – V. 71. – P. 43–47.
216. *Judd W.J.* *Methods in Immunohematology* // Montgomery Scientific Publications. – 2-nd. – 1994. – 476 p.
217. *Judd W.J., Walter W.J., Steiner E.A.* Clinical and laboratory findings on two patients with naturally occurring anti-Kell agglutinins // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 184–188.
218. *Judson P.A., Anstee D.J.* Comparative effect of trypsin and chymotrypsin on blood group antigens // *Med. Lab. Sci.* – 1977. – V. 34. – P. 1–6.
219. *Jung H.H., Hergersberg M., Kneifel S.* et al. McLeod syndrome: a novel mutation, predominant psychiatric manifestations, and distinct striatal imaging findings // *Ann. Neurol.* – 2001. – V. 49. – P. 384–392.
220. *Kaita H., Lewis M., Chown B., Card E.* A further example of the Kell blood group phenotype K⁻, k⁻, Kp(a-b-) // *Nature.* – 1959. – V. 183. – P. 1586.
221. *Kanel G.C., Davis I., Bowman J.E.* ‘Naturally-occurring’ anti-K1: possible association with mycobacterium infection // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – N 4. – P. 472–473.
222. *Kawakami T., Takiyami Y., Sakoe K.* et al. A case of McLeod syndrome with unusually severe myopathy // *J. Neuro. Sci.* – 1999. – V. 166. – P. 36–39.
223. *Kelley C.M., Karwal M.W., Schlueter A.J., Olson J.D.* Outcome of transfusion of K:11 erythrocytes in a patient with anti-K11 antibody // *Vox Sang.* – 1998 – V. 74. – P. 205–208.
224. *Khamlichi S., Bailly P., Blanchard D.* et al. Purification and partial characterization of the erythrocyte Kx protein deficient in McLeod patients // *Eur. J. Biochem.* – 1995. – V. 228. – P. 931–934.
225. *Kikuchi M., Endo N., Seno T.* et al. A Japanese family with two Kp(a-b-c+) members, presumed genotype Kp^c/K^o // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 254–255.
226. *Kline W.E., Sullivan C.M., Bowman R.J.* A rare example of weakened expression of the Kell (K1) antigen // *Vox Sang.* – 1984. – V. 47. – P. 170–173.

227. Kluge A., Jungfer H. Anti-K2 (Cellano) blood group antibodies: typing as IgG and IgA with a review of their clinical significance // *Blut*. – 1970. – V. 21. – P. 357–365.
228. Kohan A.I., Reybaud J.F., Salamone H.J. et al. Management of a severe transfusional problem in a patient with alloantibody to Kp^b (K4) // *Vox Sang.* – 1990. – V. 59. – P. 216–217.
229. Kornstad L., Heistö H. The frequency of formation of Kell antibodies in recipients of Kell-positive blood // *Proc. 6-th Congr. Europ. Soc. Haemat.* – Copenhagen, 1957. – P. 754.
230. Kuypers F.A., van Linde-Sibenius Trip M., Roelofsen B. et al. The phospholipid organisation in the membranes of McLeod and Leach phenotype erythrocytes // *FEBS Lett.* – 1985. – V. 184. – P. 20–44.
231. Lee S. Molecular basis of Kell blood group phenotypes // *Vox Sang.* – 1997. – V. 73. – P. 1–11 and *Vox Sang.* – 1998. – V. 74. – P. 58.
232. Lee S., Bennett P.R., Overton T. et al. Prenatal diagnosis of Kell blood group genotypes: KEL1 and KEL2 // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – V. 175. – P. 455–459.
233. Lee S., Lin M., Mele A. et al. Proteolytic processing of big endothelin-3 by the Kell blood group protein // *Blood*. – 1999. – V. 94. – P. 1440–1450.
234. Lee S., Naime D., Reid M., Redman C. The KEL24 and KEL24 alleles of the Kell blood group system // *Transfusion*. – 1997. – V. 37. – P. 1035–1038.
235. Lee S., Reid M.E., Redman C.M. Point mutations in KEL exon 8 determine a high-incidence (RAZ) and a low-incidence (KEL25, VLAN) antigen of the Kell blood group system // *Vox Sang.* – 2001. – V. 81. – P. 259–263.
236. Lee S., Russo D.C.W., Pu J. et al. The mouse Kell blood group gene (Kel): cDNA sequence, genomic organization, expression, and enzymatic function // *Immunogenetics*. – 2000. – V. 52. – P. 53–62.
237. Lee S., Russo D.C., Reid M., Redman C. Mutations that diminish expression of Kell surface protein and lead to the K_{mod} RBC phenotype // *Transfusion*. – 2003. – V. 43. – N 8. – P. 1121–1225.
238. Lee S., Russo D.C.W., Reiner A.P. et al. Molecular defects underlying the Kell null phenotype // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276. – P. 27281–2729.
239. Lee S., Wu X., Reid M. et al. Molecular basis of the Kell (Kl) phenotype // *Blood*. – 1995. – V. 85. – P. 912–916.
240. Lee S., Wu X., Reid M., Redman C. Molecular basis of the K:6,-7 [Js(a+b-)] phenotype in the Kell blood groups system // *Transfusion*. – 1995. – V. 35. – P. 822–825.
241. Lee S., Wu X., Son S. et al. Point mutations characterize KEL10, the KEL3, KEL4, and KEL21 alleles, and the KEL17 and KEL11 alleles // *Transfusion*. – 1996. – V. 36. – P. 490–494.
242. Lee S., Zambas E.D., Green E. D., Redman C. Organization of the gene encoding the human Kell blood group protein // *Blood*. – 1995. – V. 85. – P. 1364–1370.
243. Lee S., Zambas E.D., Marsh W.L., Redman C.M. Molecular cloning and primary structure of Kell blood group protein // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 1991. – V. 88. – P. 6353–6357.
244. Lee S., Zambas E.D., Marsh W.L., Redman C.M. The human Kell blood group gene maps to chromosome 7q33 and its expression is restricted to erythroid cells // *Blood*. – 1993. – V. 81. – P. 2804–2809.
245. Leggat H.M., Gibson J.M., Barren S.L., Reid M.M. Anti-Kell in pregnancy // *Brit. J. Obstet. Gynec.* – 1991. – V. 98. – P. 162–165.
246. Levene C., Rudolphson Y., Shechter Y. A second case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Js^a // *Transfusion*. – 1980. – V. 20. – P. 714–715.
247. Levene C., Sela R., DaCosta Y., Manny N. Clinical significant of anti-K22 [Abstract]. 20th Congr // *Int. Soc. Blood. Transfus.* – 1988. – P. 295.
248. Levine P. The influence of the ABO system on hemolytic disease // *Hum. Biol.* – 1958. – V. 30. – P. 14.
249. Lewine P., Backer M., Wigod M., Ponder R. A new human hereditary blood property (Cellano) present in 99,8 % of all bloods // *Science*. – 1949. – V. 109. – P. 464–467.

250. *Lewis M, Chown B, Kaita H.* Inheritance of blood group antigens in a largely Eskimo population sample // *Amer. J. Hum. Gene.* – 1963. – V. 15. – P. 203–208.
251. *Lewis M., Kaita H., Chown B.* The inheritance of the Kell blood groups in a Caucasian population sample // *Vox Sang.* – 1969. – V. 17. – P. 221–223.
252. *Lewis M., Kaita H., Duncan D., Chown B.* Failure to find hypothetical K^a (KKp^a) of the Kell blood group system // *Vox Sang.* – 1960. – V. 5. – P. 565–567.
253. *Lombardo J.M., Britton S.J., Hannon G., Terry D.* K₀ in a sister and brother, a family study // *Abstracts AABB and ISH Meeting.* – Washington, 1972. – P. 59.
254. *Longster G.H., Major K.E.* Anti-K (K1) in ascitic fluid // *Vox Sang.* – 1975. – V. 28. – P. 253.
255. *Lowe R.F., Musengezi A.T., Moores P.* Severe hemolytic disease of the newborn associated with anti-Js^b // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 466–468.
256. *Manny N., Levene C., Harel N.* et al. The second example of anti-K22 and a family genetically informative for and K²² // *Vox Sang.* – 1985. – V. 49. – P. 135–137.
257. *Manny N., Levene C., Sela R.* et al. Autoimmunity and the Kell blood groups: auto-anti-Kp^b in a Kp(a+b-) patient // *Vox Sang.* – 1983. – V. 45. – P. 252–256.
258. *Marsh W.L.* Letter // *Vox Sang.* – 1979. – V. 36. – P. 375–376.
259. *Marsh W.L., Marsh N.J., Moore A.* et al. Elevated serum creatine phosphokinase in subjects with MacLeod syndrome // *Vox Sang.* – 1981. – V. 40. – P. 403–411.
260. *Marsh W.L., DiNapoli J., Qyen R.* et al. Delayed hemolytic transfusion reaction caused by the second example of anti-K19 // *Transfusion.* – 1979. – V. 19. – P. 604–608.
261. *Marsh W.L., DiNapoli J., Qyen R.* Auto-immune hemolytic anemia caused by anti-K13 // *Vox Sang.* – 1979. – V. 36. – P. 174–178.
262. *Marsh W.L., Jensen L., Oyen R.* et al. Anti-K13 and the K:-13 phenotype: a blood-group variant related to the Kell system // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 34–40.
263. *Marsh W.L., Mueller K.A., Johnson C.L.* Use of AET-treated cells in the investigation of Kell related autoimmunity [Abstract] // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 419.
264. *Marsh W.L., Nichols M.E., Qyen R.* et al. Naturally occurring anti-Kell stimulated by *E. coli* enterocolitis in a 20-day-old child // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 149–154.
265. *Marsh W.L., Qyen R., Alicea E.* et al. Autoimmune hemolytic anemia and the Kell blood groups // *Amer. J. Hematol.* – 1979. – V. 7. – P. 155–162.
266. *Marsh W.L., Qyen R., Nichols M.E.* Kx antigen, the McLeod phenotype, and chronic granulomatous disease: further studies // *Vox Sang.* – 1976. – V. 31. – P. 356–362.
267. *Marsh W.L., Qyen R., Nichols M.E., Allen F.H.* Chronic granulomatous disease and the Kell blood groups // *Brit. J. Haemat.* – 1975. – V. 29. – P. 247–262.
268. *Marsh W.L., Redman C.M.* Recent developments in the Kell blood group system // *Transfusion Med. Rev.* – 1987. – V. 1. – P. 4–20.
269. *Marsh W.L., Redman C.M.* The Kell blood group system: a review // *Transfusion.* – 1990. – V. 30. – P. 158–167.
270. *Marsh W.L., Redman C.M., Kessler L.A.* et al. K23: a low-incidence antigen in the Kell blood group system identified by biochemical characterization // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 36–40.
271. *Marsh W.L., Schnipper E.F., Johnson C.L.* et al. An individual with McLeod syndrome and the Kell blood group antigen K (K1) // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 336–338.
272. *Marsh W.L., Stroup M., Macilroy M.* et al. A new antibody, anti-K12, associated with the Kell blood group system // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 200–205.
273. *Marsh W.L., Taswell M.F., Oyen R.* et al. Kx antigen of the Kell system and its relationship to chronic granulomatous disease. Evidence that the Kx gene is X-linked // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – N 3. – P. 527.
274. *Mastroberardino L., Spindler B., Pfeiffer R.* et al. Amino-acid transport by heterodimers of 4F2hc/CD98 and members of the permease family // *Nature.* – 1998. – V. 395. – P. 288–291.

275. *Mazzara R., Lozano M., Salmeron J. M.* et al. Transfusion of incompatible RBCs to a patient with alloanti-Kp^b // *Transfusion.* – 2001. – V. 41. – P. 611–614.
276. *McDowell M.A., Mann J.M., Milakovic K.* Kell-like antibody in a Kell positive patient [Abstract] // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 389.
277. *McGinniss M.H., Dean A.* Expression of red cell antigens by K562 human leukemia cells before and after induction of hemoglobin synthesis by hemin // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 105–109.
278. *McGinniss M.H., MacLowry J.D., Holland P.V.* Acquisition of K1-like antigen during terminal sepsis // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 28–30.
279. *McKenna D.S., Nagaraja H.N., O'Shaughnessy R.* Management of pregnancies complicated by anti-Kell isoimmunization // *Obstet. Gynecol.* – 1999. – V. 93. – P. 667–673.
280. *McNeil C., Newman M.* Неопубликованное сообщение, 1966. Цит. по Race R. R., Sanger R. *Blood Groups in Man.* – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – P. 303.
281. *Merry A.H., Thomson E.E., Anstee D.J., Stratton F.* The quantification of erythrocyte antigen sites with monoclonal antibodies // *Immunology.* – 1984. – V. 51. – P.793–800.
282. *Merry A.H., Thomson E.E., Lagar J.* et al. Quantitation of antibody binding to erythrocytes in LISS // *Vox Sang.* – 1984. – V. 47. – P. 125–132.
283. *Mifsud N.A., Haddad A.P., Sparrow R.L., Condon J.A.* Use of the polymerase chain reaction-sequence specific oligonucleotide technique for the detection of the K1/K2 polymorphism of the Kell blood groups system // *Blood.* – 1997. – V. 89. – P. 4662–4663.
284. *Mollison P.L., Engelfriet C.P., Contreras M.* *Blood Transfusion in Clinical Medicine.* – 10-th ed. – Oxford: BSP, 1997. – 1033 p.
285. *Molthan L., Strohm P.L.* Hemolytic transfusion reaction due to anti-Kell undetectable in low-ionstrength solutions // *Amer. J. Clin. Path.* – 1981. – V. 75. – P. 629–631.
286. *Moore S.B., Taswell H.F., Pineda A.A.* Delayed hemolytic transfusion reactions. Evidence of the need for an improved pretransfusion compatibility test // *Amer. J. Clin. Path.* – 1980. – V. 74. – P. 94–97.
287. *Morgan P., Bossom E.L.* 'Naturally occurring' anti-Kell (K1): two examples // *Transfusion.* – 1963. – V. 3. – P. 397–398.
288. *Morton N.E., Krieger H., Steinberg A. G., Rosenfield R.E.* Genetic evidence confirming the localization of Sutter in the Kell blood-group system // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P. 608–613.
289. *Moulds J.J., Moulds M.K.* Inactivation of Kell blood group antigens by 2-aminoethylisothiuronium bromide // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 274–275.
290. *Mourant A.E., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K.* *The Distribution of the Human Blood Groups and Other Polymorphisms,* 2-nd ed. – London: Oxford University Press, 1976.
291. *Mukumoto Y., Konishi H., Ito K.* et al. An example of naturally occurring anti-Kell (K1) in a Japanese male // *Vox Sang.* – 1978. – V. 35. – P. 275–276.
292. *Muller A., Andre-Liardet J., Garretta M.* et al. Observations sur un anticorps rare. 1^{er} anti-Gerbich // *Rev Franc Transfus.* – 1973. – V. 16. – P. 251–257.
293. *Mullis N. C., Harris D. F., Roberts C.* et al. Intravascular hemolysis caused by anti-K2 [Abstract] // *Transfusion.* – 1999. – V. 39 (Suppl.). – P. 475.
294. *Murphy M.T., Fraser R.H., Goddard J.P.* Development of a PCR-based diagnostic assay for the determination of KEL genotype in donor blood samples // *Transfus. Med.* – 1996. – V. 6. – P. 133–137.
295. *Murphy M.T., Morrison N., Miles J. S.* et al. Regional chromosome assignment of the Kell blood group locus (KEL) to chromosome 7q33-q35 by fluorescence in situ hybridization: evidence for the polypeptide nature of antigenic variation // *Hum. Genet.* – 1993. – V. 91. – P. 585–588.

296. *Nagervadze M., Tskvitinidze S., Donskov S.* Characteristics of distribution of some erythrocytic group ABO, RH, KELL, MN system antigens and alleles among pulmonary tuberculous patients // Proc. Georgian Acad. Sci. Biol. Ser. B. – 2009. – V. 7. – N 1–2. – P. 47–53
297. *Nichols M.E., Rosenfield R.E., Rubenstein P.* Monoclonal anti-K14 and anti-K2 // Vox Sang. – 1987. – V. 52. – P. 231–235.
298. *Norman P.C., Daniels G.L.* Unusual suppression of Kell system antigens in a healthy blood donor // Transfusion. – 1988. – V. 28. – P. 460–462.
299. *Nunn H.D., Giles C.M., Dormandy K.M.* A second example of anti-Ku in patient who has the rare Kell phenotype, K_o // Vox Sang. – 1966. – V. 11. – P. 611–619.
300. *Okubo Y., Yamaguchi H., Seno T.* et al. The first example of anti-UI^a and UI(a+) red cells found in Japan // Transfusion. – 1986. – V. 26. – P. 215.
301. *Ottensosser F., Mellone O., Biancalana A.* Fatal transfusion reaction due to the Kell factor // Blood. – 1953. – V. 8. – P.1029–1033.
302. *Paire-Dante J., Martel F., Montcharmont P.* et al. Generation of a human lymphoblastoid cell line producing anti-Kell monoclonal antibodies // Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cells and Related Antigens // P. Rouger, C. Salmon, eds. – Paris: Arnette, 1989. – P. 293–295.
303. *Parsons S.F., Gardner B., Anstee D.J.* Monoclonal antibodies against Kell glycoprotein: serology, immunochemistry and quantitation of antigen sites // Transfus. Med. – 1993 – V. 3. – P. 137–142.
304. *Parsons S.F., Judson P.A., Anstee D.J.* BRIC 18: a monoclonal antibody with a specificity related to the Kell blood group system // J. Immunogenet. – 1982 – V. 9 – P. 377–380.
305. *Parsons S.F., Judson P.A., Spring F.A.* et al. Antibodies with specificities related to the Kell blood group system // Rev. Franc. Transfus. Immunohemat. – 1988 – V. 31. – P. 401–405.
306. *Pehta J.C., Johnson C.L., Ciller R.L.* et al. Evidence that K_{mod} is an inherited condition [Abstract] // Transfusion. – 1989. – V. 29 (Suppl.). – P. 15S.
307. *Pehta J.C., Valinsky J., Redman C., Marsh W.L.* Biochemical and flow cytometric analysis of the second example of anti-K18 [Abstract] // Joint Congr. Int. Soc. Blood Transfus. and Amer. Assoc. Blood Banks, 1990. – P. 57.
308. *Peloquin P., Yochum G., Hagy L.* et al. The Mullins phenotype: another RBC phenotype characterized by weak Kell antigens [Abstract] // Transfusion. – 1988. – V. 28 (Suppl.). – P. 19S.
309. *Pereira A., Monteagudo J., Rovira M.* et al. Anti-K1 of the IgA class associated with *Morganella morganii* infection // Transfusion. – 1989. – V. 29. – P. 549–551.
310. *Perry A.C., Daniels G.L., Tippett P.* Application of the MAIEA assay to the Kell blood group system // Vox Sang. – 1994. – V. 66. – P. 216–224.
311. *Pollack W., Gorman J.G., Hager H.J.* et al. Antibody-mediated immune suppression to the Rh factor: Animal models suggesting mechanism of action // Transfusion. – 1968. – V. 8. – P. 134.
312. *Poole J., Hustinx H., Rodriguez M.* K_{mod} incidence and inheritance [Abstract] // Transfus. Med. – 1995. – V. 5 (Suppl. 1). – P. 28.
313. *Puig N., Carbonell F., Marty M.L.* Another example of mimicking anti-Kp^b in a Kp(a+b-) patient // Vox Sang. – 1986. – V. 51. – P. 57–59.
314. *Purohit D.M., Taylor H.L., Spivey M.A.* Hemolytic disease of the newborn due to anti-Js^b // Amer. J. Obstet. Gynec. – 1978. – V. 131. – P. 755–756.
315. *Purohit K.R., Weber J.L., Ward L.J., Keats B.J.* Kell blood group locus is close to the fibrosis locus on chromosome 7 // Hum. Genet. – 1992. – V. 89. – P. 457–458.
316. *Oyen R., Reid M.E., Rubenstein P., Ralph H.* A method to detect McLeod phenotype red blood cells // Immunohematology. – 1996. – V. 12. – P. 160–163.

317. *Race R.R.* A summary of present knowledge of human blood-groups, with special reference to serological incompatibility as a cause of congenital disease // *Brit. Med. Bull.* – 1946. – V. 4. – P. 188–193.
318. *Race R.R., Sanger R.* The Kell Blood Groups: Blood groups in man. – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – P. 283–310.
319. *Ratcliff D., Fiorenza S., Culotta E.* et al. Hydrops fetalis (HF) and a material hemolytic transfusion reaction associated with anti-Js^b. [Abstract] // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 534.
320. *Redman C.M., Avellino G., Pfeffer S.R.* et al. Kell blood group antigens are part of a 93000-Dalton red cell membrane protein // *J. Biol. Chem.* – 1986. – V. 261. – P. 9521–9525.
321. *Redman C.M., Huima T., Robbins E.* et al. Effect of phosphatidylserine on the shape of McLeod red cell acanthocytes // *Blood.* – 1989. – V. 74. – P. 1826–1835.
322. *Redman C.M., Lee S.* Kell blood group system and the McLeod syndrome // *Blood Cell Biochemistry. Molecular Basis of Human Blood Group / J.P. Cartron and P. Rouger, eds.* – New York and London: Plenum Press, 1995. – P. 227–242.
323. *Redman C.M., Lee S., Huinink T.B.* et al. Comparison of human and chimpanzee Kell blood group systems // *Transfusion.* – 1989. – V. 29. – P. 486–490.
324. *Redman C.M., Marsh W.L.* The Kell blood group systems and the McLeod phenotype // *Sem. Hematol.* – 1993. – V. 30. – P.209–218.
325. *Redman C.M., Marsh W.L., Mueller K.A.* et al. Isolation of Kell-active protein from the red cell membrane // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 176–177.
326. *Redman C.M., Marsh W.L., Scarborough A.* et al. Biochemical studies on McLeod phenotype red cells and isolation of Kx antigen // *Brit. J. Haemat.* – 1988. – V. 68. – P. 131–136.
327. *Reid M.E., Qyen R., Redman C.M.* et al. K12 is located on the Kell blood group protein in proximity to K/k and Js^a/Js^b // *Vox Sang.* – 1995. – V. 68. – P. 40–45.
328. *Reiner A.P., Sayers M.H.* Hemolytic transfusion reaction due to interdonor Kell incompatibility // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1990. – V. 4. – P. 862–864.
329. *Rouger P., Anstee D., Salmon C.* et al. First International Workshop on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1988. – V. 31. – P. 381–418.
330. *Rowe G.P., Tozzo G.G., Poole J., Liew Y.W.* The elucidation of a Kell-related autoantibody using ZZAP-treated red cells // *Immunohematology.* – 1989. – V. 5. – P. 79–82.
331. *Russo D., Lee S., Redman C.* Intracellular assembly of Kell and XK blood group proteins // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1999. – V. 1461. – P. 10–18.
332. *Russo D., Qyen R., Powell V.I.* et al. First example of anti-Kx in a person with the McLeod phenotype and without chronic granulomatous disease // *Transfusion.* – 2000. – V. 40. – P. 1371–1375.
333. *Russo D., Redman C., Lee S.* Association of XK and Kell blood group proteins // *J. Biol. Chem.* – 1998. – V. 273. – P. 13950–13956.
334. *Russo D., Wu X., Redman C.M., Lee S.* Expression of Kell blood group protein in non-erythroid tissues // *Blood.* – 2000. – V. 96. – P. 340–346.
335. *Sabo B., McCreary J., Gellerman M.* et al. Confirmation of K¹¹ and K¹⁷ as alleles in the Kell blood group system // *Vox Sang.* – 1975. – V. 29. – P. 450–455.
336. *Sabo B., McCreary J., Harris P.* Anti-Dp is anti-K14 // *Vox Sang.* – 1982. – V. 43. – P. 56.
337. *Sabo B., McCreary J., Stroup M.* et al. Another Kell-related antibody, ant-K19 // *Vox Sang.* – 1979. – V. 36. – P. 97–102.
338. *Sakuma K., Suzuki H., Ohto H., Tsuneyama H., Uchikawa M.* First case of hemolytic disease of the newborn due to anti-UI³ antibodies // *Vox Sang.* – 1994. – V. 66. – P. 293–294.
339. *Sanger R., Bertinshaw D., Lawler S.D., Race R.R.* Les groupes sanguins humains Kell: frequences geniques et recherches genetiques // *Rev. Hemat.* – 1949. – V. 4. – P. 32–35.
340. *Savalonis J.M., Kalish R.I., Cummings E.A.* et al. Kell blood group activity of gram-negative bacteria // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 229–232.

341. *Schenkel-Brunner H.* Kell System: Human Blood Groups. Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity. – 2-nd. ed. – Wien, NY: Springer-Verlag, 2000. – P. 485–503.
342. *Schierman L.W., McBride R.A.* Adjuvant activity of erythrocyte isoantigens // *Science.* – 1967. – V. 156. – P. 658.
343. *Schneider J., Preisler O.* Investigation of the serological prophylaxis of Rh sensitization // *Blut.* – 1965. – V. 12. – P. 4–8.
344. *Seyfried H., Gorska B., Maj S.* et al. Apparent depression of antigens of the Kell blood group system associated with autoimmune acquired haemolytic anaemia // *Vox Sang.* – 1972. – V. 23. – P. 528–536.
345. *Sharp D., Rogers S., Dickstein B.* et al. Successful transfusion of K₀ blood to a Km-Kx-patient with anti-Km [Abstract] // *Transfusion.* – 1988. – V. 28 (Suppl.). – P. 37S.
346. *Simmons R.T., Young N.A.* The rare Kell blood group K–k-Kp(a–b–) or K₀ with anti-Ku antibody found in Australian women // *Med. J. Aust.* – 1968. – V. 2. – P. 1040–1041.
347. *Singleton B.K., Green C.A., Renaud S.* et al. McLeod syndrome: a Swiss family with a novel exon deletion in the XK gene [Abstract] // *Transfus. Med.* – 2000. – V. 10 (Suppl. 1). – P. 30.
348. *Skradski K., Reid M.E., Mount M.* et al. A novel variant of the human blood group K1 antigen // *Vox Sang.* – 1994. – V. 66. – P. 68–71.
349. *Smolenick J., Anderson N., Poole G.D.* Hydrops fetalis caused by anti-Kp^a, an antibody not usually detected in routine screening [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1994. – V. 4 (Suppl. 1). – P. 48.
350. *Sonneborn H.H., Uthemann H., Pfeffer A.* Monoclonal antibody specific for human blood group k (cellano) // *Biotest Bulletin* – 1983. – V. 4. – P. 328–330.
351. *Southcott M.J.G., Tanner M.J.A., Anstee D.J.* The expression of human blood group antigens during erythropoiesis in a cell culture system // *Blood.* – 1999. – V. 93. – P. 4425–4435.
352. *Spielmann W., Teixidor D., Renninger W., Matznetter T.* Blutgruppen und Lepra bei mocambiquanischen Volkerschaften // *Humangenetik.* – 1970. – V. 10. – P. 304–317.
353. *Springer G.F., Williamson P., Readler B.I.* Blood group active gram-negative bacteria and higher plants // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1962. – V. 97. – P. 104.
354. *Stanfield G.M., Horvitz H.R.* The ced-8 gene controls the timing of programmed cell deaths in *C. elegans* // *Mol. Cell.* – 2000. – V. 5. – P. 423–33.
355. *Stern K.* Multiple differences in red cell antigens and isoimmunization // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 179.
356. *Strange J.J., Kenworthy R.J., Webb A.J., Giles C.M.* Wk^a (Weeks), a new antigen in the Kell blood group system // *Vox Sang.* – 1974. – V. 27. – P. 81–86.
357. *Stroup M., MacIlroy M., Walker R., Aydelotte J.V.* Evidence that Sutter belongs to the Kell blood group system // *Transfusion.* – 1965. – V. 5. – P. 309–314.
358. *Sullivan C.M., Kline W.E., Rabin B.I.* et al. The first example of autoanti-Kx // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 322–324.
359. *Supple S.G., Hand H.J., Barnett M.H., Pollard J.D.* A spontaneous novel XK gene mutation in a patient with McLeod syndrome // *Brit. J. Haemat.* – 2001. – V. 115. – P. 369–372.
360. *Swanson J., Park B., McCullough J.* Kell phenotypes in families of patients with X-linked chronic granulomatous disease // *Abstracts AABB and Meeting.* – Washington, 1972. – P. 26.
361. *Swash M., Schwartz M.S., Carter N.D.* et al. Benign X-linked myopathy with acanthocytes (McLeod syndrome): its relationship to X-linked muscular dystrophy // *Brain.* – 1983. – V. 106. – P. 717–733.
362. *Symmans W.A., Shepherd C.S., Marsh W.L.* et al. Hereditary acanthocytosis associated with the McLeod phenotype of the Kell blood group system // *Brit. J. Haemat.* – 1979. – V. 42. – P. 575–583.
363. *Taddie S.J., Barrasso C., Ness P.M.* A delayed transfusion reaction caused by anti-K6 // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 68–69.
364. *Tang L.L., Redman C.M., Williams D., Marsh W.L.* Biochemical studies on McLeod phenotype erythrocytes // *Vox Sang.* – 1981. – V. 40. – P. 17–26.

365. *Taswell H.F., Pineda A.A., Moore S.B.* Hemolytic transfusion reactions: frequency and clinical and laboratory aspects // AABB: A seminar on immune-mediated cell destruction, 1981.
366. *Taylor H. L.* Anti-K12 in a Black? // *Transfusion.* – 1979. – V. 19. – P. 787–788.
367. *Tearina Chu T-H., Halverson G.R., Yazdanbakhsh K.* et al. A DNA-based immunization protocol to produce monoclonal antibodies to blood group antigens // *Brit. J. Haemat.* – 2001. – V. 113. – P. 32–36.
368. *Tegoli J., Sausais L., Issitt P. D.* Another example of a ‘naturally-occurring’ anti-K1 // *Vox Sang.* – 1967. – V. 12. – P. 305–7.
369. *Thomas M. J., Konugres A.A.* An anti-K2 (Cellano) serum with unusual properties // *Vox Sang.* – 1966 – V. 11. – P. 227–229.
370. *Tippett P.* Some recent developments in the Kell and Lutheran systems: Human Blood Groups, 5-th Int. Convoc. Immunol. – Buffalo NY. Basel: Karger, 1977. – P. 401–409.
371. *Turner A.J., Isaac R.E., Coates D.* The neprilysin (NEP) family of zinc metallopeptidases: genomics and function // *Bioessays.* – 2001. – V. 23. – P. 261–269.
372. *Uchida K., Nakajima K., Shima H.* et al. The first example of the McLeod phenotype in a Japanese baby with Chronic granulomatous disease // *Transfusion.* – 1992. – V. 32. – P. 691.
373. *Uchikawa M., Onodera T., Tsuneyama H.* et al. Different point mutations in the same codon of KEL:-14 phenotype [Abstract] // *Transfusion.* – 1999. – V. 39 (Suppl.). – P. 50S.
374. *Uchikawa M., Onodera T., Tsuneyama H.* et al. Molecular basis of unusual K_{mod} phenotype with K+^{wk}–[Abstract] // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78 (Suppl.1). – P. 11.
375. *Ueyama H., Kumamoto T., Nagao S.* et al. A novel mutation in the McLeod syndrome gene in a Japanese family // *J. Neurol. Sci.* – 2000. – V. 176. – P. 151–154.
376. *Usategui-Gomes M., Morgan P.F., Toolan H.W.* A comparative study of amniotic fluid, maternal sera and cord sera by disc electrophoresis // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1966. – V. 123. – P. 547–551.
377. *Van der Hart M., Szaloky A., van Loghem J.J.* A «new» antibody associated with the Kell blood group system // *Vox Sang.* – 1968. – V. 15. – P. 456–458.
378. *Vaughan J.I., Manning M., Warwick R.M.* et al. Inhibition of erythroid progenitor cells by anti-Kell antibodies in fetal alloimmune anemia // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – V. 338. – P. 798–803.
379. *Vaughan J.I., Warwick R., Letsky E.* et al. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization // *Amer. J. Obstet. Gynec.* – 1994. – V. 171. – P. 247–252.
380. *Vengelen-Tyler V., Gonzalez B., Garratty G.* et al. Acquired loss of red cell Kell antigens // *Brit. J. Haemat.* – 1987. – V. 65. – P. 231–234.
381. *Viggiano E., Clary N.L., Ballas S. K.* Autoanti-K antibody mimicking an alloantibody // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 329–332.
382. *Voak D., Downie M., Haigh T., Cook N.* Improved antiglobulin tests to detect difficult antibodies: detection of anti-Kell by LISS // *Med. Lab. Sci.* – 1982. – V. 39. – P. 363–370.
383. *Wagner T., Berer A., Lanzer G., Geissler K.* Kell is not restricted to erythropoietic lineage but is also expressed on myeloid progenitor cells // *Brit. J. Haemat.* – 2000. – V. 110. – P. 409–411.
384. *Wagner T., Bernaschek G., Geissler K.* Inhibition of megakaryopoiesis by Kell-related antibodies // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – V. 343. – P. 72.
385. *Waheed A., Kennedy M.S.* Delayed hemolytic transfusion reaction caused by anti-Js^b in a Js(a+b+) patient // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 161–162.
386. *Walker R.H., Argall C.I., Steane E.A.* et al. Anti-Js^b, the expected antithetical antibody of the Sutter blood group system // *Nature.* – 1963. – V. 197. – P. 295–296.
387. *Walker R.H., Argall C.I., Steane E.A.* et al. Js^b of the Sutter blood group system // *Transfusion.* – 1963. – V. 3. – P. 94–99.
388. *Wallace M.E., Bouysou C., de Jongh D.S.* et al. Anti-K14: an antibody specificity associated with the Kell blood group system // *Vox Sang.* – 1976. – V. 30. – P. 300–304.
389. *Wallas C., Simon R., Sharpe M.A., Byler C.* Isolation of a Kell-reactive protein from red cell membranes // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 173–176.

390. *Walsh T.J., Daniels G.L., Tippett P.* A family with unusual Kell genotypes // *Forensic. Sci. Int.* – 1981. – V. 18. – P. 161–163.
391. *Watt J.M., Chatfield S.Y., Moffitt P.* Transfusion against anti-Kp^b [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1992. – V. 2. – P. 171.
392. *Weiner C.P., Widness J.A.* Decreased fetal erythropoiesis and hemolysis in Kell hemolytic anemia // *Amer. J. Obstet. Gynec.* – 1996. – V. 174. – P. 547–551.
393. *Wendel S., Fontao-Wendel R., Levi J.E.* et al. A McLeod phenotype detected by random screening for K:-4 [Kp(b-)] blood donors in Brazil // *Transfusion* – 2004. – V. 44. – N 11. – P. 1579–1587.
394. *West N.C., Jenkins J.A., Johnston B.R., Modi N.* Interdonor incompatibility due to anti-Kell antibody undetectable by automated antibody screening // *Vox Sang.* – 1986. – V. 50. – P. 174–176.
395. *White W., Washington E.D., Sabo B.H.* et al. Anti-Km in a transfused man with McLeod syndrome // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1980. – V. 23. – P. 305–317.
396. *Wiener A.S., Sonn-Gordon E.B.* Reaction transfusionnelle hemolytique intra-group due a un hemagglutinogene jusqu'ici non decrit // *Rev. Hemat.* – 1947. – V. 2. – P. 1–10.
397. *Williamson L.M., Poole J., Redman C.M.* et al. Transient loss of proteins carrying Kell and Lutheran red cell antigens during consecutive relapses of autoimmune thrombocytopenia // *Brit. J. Haemat.* – 1994. – V. 87. – P. 805–812.
398. *Wimer B.M., Marsh W.L., Taswell H.F., Galey W.R.* Haematological changes associated with the McLeod phenotype of the Kell blood group system // *Brit. J. Haemat.* – 1977. – V. 36. – P. 219–224.
399. *Win N., Kaye T., Mir N.* et al. Autoimmune haemolytic anaemia in infancy with anti-Kp^b specificity // *Vox Sang.* – 1996. – V. 71. – P. 187–188.
400. *Winkler M.M., Beattie K.M., Cisco S.L.* et al. The K_{mod} blood group phenotype in a healthy individual // *Transfusion.* – 1989. – V. 29. – P. 642–645.
401. *Wren M.R., Issitt P.D.* The monocyte monolayer assay and in vivo antibody activity [Abstract] // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 548.
402. *Wright J., Cornwall S.M., Matsina E.* A second example of hemolytic disease of the newborn due to anti-Kp^b // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P. 218–221.
403. *Yamaguchi H., Okubo Y., Seno T.* et al. A «new» allele, Kp^c, at the Kell complex locus // *Vox Sang.* – 1979. – V. 36. – P. 29–30.
404. *Yazdanbakhsh K., Lee S., Lu Q., Reid M.E.* Identification in a defect in the intracellular trafficking of a Kell blood group variant // *Blood.* – 1999. – V. 94. – P. 310–318
405. *Yu L.-C., Twu Y.-C., Chang C.-Y., Lin M.* Molecular basis of the Kell-null phenotype: a mutation at the splice site of human KEL gene abolishes the expression of Kell blood group antigens // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276. – P. 10247–10252.
406. *Zelinski T., Coghlan G., Myal Y.* et al. Assignment of the Kell blood group locus to chromosome 7q. Cytogenet // *Cell Genet.* – 1991. – V. 58. – P. 1927.
407. *Zettner A., Bove J.R.* Hemolytic transfusion due to interdonor incompatibility // *Transfusion.* – 1963. – V. 3. – P. 48–51.

Глава 6.

Система MNS

Общие сведения, классификация

Система MNS (до 1982 г. MN, или MNSs) была открыта второй по счету, в 1927 г., почти 3 десятилетия спустя после открытия системы ABO. Примечательно, что в открытии этой системы участвовал первооткрыватель групп крови человека Карл Ландштейнер. Он и его ученик Филипп Левин, иммунизируя кроликов, впервые получили гемагглютинирующие сыворотки, открывавшие 2 новых, ранее неизвестных антигена эритроцитов крови человека. Вновь открытые факторы авторы обозначили буквами M и N. Закономерность реагирования сывороток анти-M и анти-N указывала на антитетичную связь выявляемых с их помощью антигенов. Когда отрицательно реагировала одна сыворотка, обязательно давала положительные реакции другая (реципрокные отношения). В некоторых образцах эритроцитов были оба фактора – M и N. Клетки, не содержавшие антигена M, неизменно оказывались N-положительными и, наоборот, практически все N-отрицательные эритроциты агглютинировались сыворотками анти-M. Исследования семей подтвердили первоначальное предположение о том, что антигены M и N ведут себя как серологически определяемые продукты аллельных генов *M* и *N* (Chown и соавт. [43], Cleghorn [45], Wiener и соавт. [263]). Так была открыта групповая система MN, которая на протяжении последующих 20 лет считалась диаллельной системой, представленной только двумя антигенами.

Получение специфических антисывороток иммунизацией кроликов не требовало больших затрат, и в последующие десятилетия тестирование эритроцитов крови людей по факторам M и N было широко внедрено в различных областях. Антропологи подробно изучили распределение антигенов M и N среди представителей различных рас и этнических групп (Ж. Доссе [2], Т.А. Ичаловская и Т.М. Пискунова [3], П.Н. Косяков [4], А.К. Туманов, В.В. Томилин [9], Mourant и соавт. [173], Race, Sanger [191]). Судебные медики вплоть до настоящего времени применяют кроличьи сыворотки анти-M и анти-N для экспертизы вещественных доказательств, исключения отцовства или материнства и подмены детей (П.Н. Косяков [4], Прокоп, Гёллер [7], А.К. Туманов, В.В. Томилин [9]). Помимо ксеногенных (полученных от животных) анти-M- и анти-N-антител используют сыворотки аллогенного происхождения.

В клинической трансфузиологии антигены M и N не имеют столь большого значения, как ABO (М.А. Умнова [1], Mollison и соавт. [166]). Анти-M- и анти-N-антитела, как правило, не вызывают серьезных посттрансфузионных

осложнений. При разногруппной по системе MN беременности аллоиммунизация происходит редко, ГБН протекает в легкой форме или совсем не развивается.

Последующие открытия в системе MN произошли лишь спустя 2 десятилетия, когда были обнаружены антигены S и s, которые оказались антигенными по отношению друг к другу точно так же, как факторы M и N. Установлено также, что обе пары антигенов (MN и Ss) взаимосвязаны (Chown и соавт. [43], Heiken [91], Sanger и соавт. [219, 220, 222]). Далее был открыт антиген U, который, за редким исключением, содержится практически у всех людей (Allen и соавт. [12], Wiener и соавт. [261, 262]). Таким образом система MN усложнилась. Разные группы исследователей обозначали ее как MNS, MNSs или MNSsU. Официальное, утвержденное ISBT, обозначение этой системы – MNS.

До 1990 г. открыто много других ассоциированных с MN антигенов, редко встречающихся у европейцев (табл. 6.1). Их находили, главным образом, у представителей негроидной и монголоидной рас. Посемейные исследования подтвердили ассоциативную связь редких факторов с антигенами M, N, S и s. Позднее было установлено, что некоторые из редких антигенов также взаимосвязаны. Попытки систематизировать данные серологических, в том числе посемейных, исследований позволили выделить в системе MN подсистему Мильтенбергер – коллекцию редко встречающихся связанных между собой антигенов (Gleghorn [44, 46]). Первые 4 класса антигенов, выделенные Gleghorn в 1966 г., дополнились 7 новыми антигенами, отличающимися друг от друга серологически (Daniels [56], Issitt, Anstee [113], Reid, Lomas-Francis [202]). Антигены, причисленные к подсистеме, обнаруживали преимущественно у монголоидов (Metaxas-Buehler и соавт. [163], Nguen Thi Huingh и соавт. [174]). Выделение подсистемы Мильтенбергер не вызвало возражений у иммуносерологов. Однако в последнее десятилетие в связи с использованием молекулярно-генетических методов исследования стало очевидно, что подразделение антигенов системы MNS на классы и подсистемы неточно, и дальнейшая детализация подсистем нецелесообразна (Dahr [53], Reid, Tippett [209], Tippett и соавт. [247]). Обозначения гибридных гликофоринов, обуславливающих антигенные различия, по-видимому, в скором будущем претерпят изменения.

С 1970-х годов антигены системы MNS изучали биохимическими (Dahr [52, 54, 55]), а затем молекулярно-генетическими методами, с помощью которых установлено, что система MNS полиморфна и сопоставима по своей сложности только с системой Rh (Akane и соавт. [10], Issitt, Anstee [113], Fukuda [72], Huang и соавт. [97, 99, 101–107]).

В настоящее время система MNS представлена 46 антигенами (см. табл. 6.1). Некоторые антигены, ассоциированные с системой MN, являются продуктом гликозилирования гликофоринов под действием генов, не зависящих от локуса MN. Установлены количественные варианты некоторых факторов. В связи с этим такие антигены, как Hu, M₁, Tm и Sj, не получили статуса антигенов системы MNS с присвоением соответствующего обозначения в номенклатуре ISBT;

количественные варианты ($M_2, N_2, S_2, S^u, S^B, U^z$) в систему MNS также не включены (Daniels [56], Morton и соавт. [170], Reid, Lomas-Francis [202]).

Таблица 6.1

Антигены системы MNS

Обозначение			Год открытия	Частота, %	
авторское	традиционное	ISBT		европеоиды	негроиды
M	M	MNS1	1927	78	74
N	N	MNS2	1927	72	75
S	S	MNS3	1947	57	30
s	s	MNS4	1951	88	93
Henshaw	He	MNS6	1951	< 1	3
Miltenberger	Mi ^a	MNS7	1951	< 1	< 1
U	U	MNS5	1953	> 99,9	99,7
M ^c	M ^c	MNS8	1953	< 0,1	< 0,1
Gr, Verweyst	Vw	MNS9	1954	< 0,1	< 0,1
Gilfeather	M ^g	MNS11	1958	< 0,01	< 0,01
Verdergaal	Vr	MNS12	1958	< 0,1	< 0,1
Murrel	Mur	MNS10	1961	< 0,1	< 0,1
M ^e	M ^e	MNS13	1961	0,5	1
Martin	Mt ^a	MNS14	1962	0,25	< 0,1
Stones	St ^a	MNS15	1962	0,1	< 0,1
Ridley	Ri ^a	MNS16	1962	< 0,1	< 0,1
Caldwell	Cl ^a	MNS17	1963	< 0,1	< 0,1
Nyberg	Ny ^a	MNS18	1964	< 0,1	< 0,1
Orris	Or	MNS31	1964	< 0,1	< 0,1
Hutchinson	Hut	MNS19	1966	< 0,1	< 0,1
Hill	Hil	MNS20	1966	< 0,1	< 0,1
Armstrong	M ^v	MNS21	1966	0,6	
Kamhuber	Far	MNS22	1968	< 0,1	< 0,1
En ^a	En ^a TS	MNS28	1969	> 99,9	> 99,9
En ^a TS	En ^a FS		1969	> 99,9	> 99,9
En ^a FS	En ^a FR		1969	> 99,9	> 99,9
En ^a FR	N'	MNS30	1977	> 99,9	99,9
Anek	Hop	MNS26	1977	< 0,1	< 0,1
Raddon/Lane	Nob	MNS27	1977	< 0,1	< 0,1
Dryer	s ^D	MNS23	1978	< 0,1	< 0,1

Обозначение			Год открытия	Частота, %	
авторское	традиционное	ISBT		европеоиды	негроиды
Mitchel	Mit	MNS24	1980	0,12	< 0,1
Dantu	Dantu	MNS25	1982	< 0,1	0,5
Os ^a	Os ^a	MNS38	1983		
En ^a KT	En ^a KT	MNS29	1986	> 99,9	> 99,9
DANE	DANE	MNS32	1991	0,4	
SAT	SAT	MNS36	1991	0,01	
TSEN	TSEN	MNS33	1992		
MINY	MINY	MNS34	1992		
MUT	MUT	MNS35	1992	< 0,1	< 0,1
MARS (Marsden)	MARS	MNS43	1992	< 0,1	< 0,1
ERIK	ERIK	MNS37	1993		
ENEH	ENEH	MNS40	1993	> 99,9	> 99,9
ENEP	ENEP	MNS39	1995	> 99,9	> 99,9
HAG	HAG	MNS41	1995		
ENAV(AVIS)	ENAV	MNS42	1996	> 99,9	
ENDA	ENDA	MNS44	2005	> 99,9	> 99,9
ENEV	ENEV	MNS45	2006	> 99,9	> 99,9
MNTD	MNTD	MNS46	2006	< 0,1	

Основные антигены и фенотипы

Как указывалось выше, антитела против антигенов М и N впервые были получены иммунизацией кроликов эритроцитами людей. Позднее были найдены антитела анти-М и анти-N аллогенного происхождения (А. Майский, Л. Кучера [5], А.А. Михайлова, Т.А. Ичаловская [6], А.Е. Скудицкий [8], Alperin и соавт. [13], Ballas и соавт. [20], Beattie и соавт. [22], Chapman и соавт. [39], Duguid и соавт. [65], Furlong и соавт. [73], Immel и соавт. [110], Као и соавт. [128]).

В 1947 г. Walsh и соавт. [257] описали антитела к антигену, связанному как с фактором М, так и N. Антитела получили обозначение анти-S от названия города, где были обнаружены – Сидней, Австралия. Четыре года спустя, в 1951 г., Levine и соавт. [145] нашли сыворотку с антителами к антигену, антигенному антигену S. Она реагировала положительно со многими образцами эритроцитов, но S-отрицательные клетки неизменно давали положительную реакцию. Так был открыт фактор s, обозначенный строчной буквой из-за его антигенной связи с антигеном S.

Распределение фенотипов MNS

Фенотип	Частота (в %) среди	
	европеоидов	негроидов
M+N-S+s-	6	2,1
M+N-S+s+	14	7
M+N-S-s+	8	15,5
M+N-S-s-	< 0,01	0,4
M+N+S+s-	4	2,2
M+N+S+s+	24	13
M+N+S-s+	22	33,4
M+N+S-s-	< 0,01	0,4
M-N+S+s-	1	1,6
M-N+S+s+	6	4,5
M-N+S-s+	15	19,2
M-N+S-s-	< 0,01	0,7

При обследовании представителей различных рас и этнических групп выявлены особенности в распределении антигенов M, N, S и s (табл. 6.2). В большинстве изученных популяций частота гена *M* составила 50–60 %, *N* – 40–50 %. Частота гена *M* оказалась выше среди жителей стран Балтии и европейской части России [2–4, 7, 9, 43, 45, 173, 191, 219–222]. Этот ген реже выявляли (около 2 %) среди островитян Тихого океана и австралийских аборигенов. Частота гена *S* оказалась низкой среди жителей Дальнего Востока и у австралийских аборигенов (Mourant и соавт. [173]).

Посемейные исследования показали, что антигены MN и Ss фенотипически и генетически связаны между собой и являются продуктами двух частично сцепленных генных локусов – *MN* и *Ss* (Cleghorn [43, 45], Mourant и соавт. [173], Race, Sanger [191], Sanger и соавт. [220]).

В рандомизированных выборках чаще встречается генный комплекс *Ns*, несколько реже – *Ms*, а комплекс *MS* – еще реже. Наиболее редким был гаплотип *NS*. Эти 4 генных комплекса найдены у представителей практически всех изучавшихся популяций (Mourant и соавт. [173]).

Гликофорины А и В

Антигены MNS располагаются в структурах, известных как гликофорины А (GPA, MN-сиалогликопротеины, CD235A) и В (GPB, Ss-сиалогликопротеины, CD235B) (Dahr и соавт. [52, 54, 55]). Гликофорины представляют собой трансмембранные пептиды, терминальная карбоксильная группа которых обращена внутрь клетки (С-участок), а аминная группа (N-участок) выступает над эритроцитарной мембраной (Chasis и соавт. [40]). Существует 2 типа

присоединения полисахаридных группировок к полипептидной части: посредством О- и N-связи. Эти участки обозначают как О- и N-гликаны (Chasis и соавт. [40], Daniels [56]). Последние представлены сложными полисахаридными цепями, связанными с пептидной цепью через аминокислоты аспарагина, чаще с N-ацетилгалактозамином (Chasis и соавт. [40], Dahr [54]). Последовательность Asn/...n-Thr/Ser, где позицию ...n может занимать любая аминокислота, кроме пролина, является участком N-гликозилирования. Гликофорин А имеет один N-гликан, гликофорин В и Е не содержат N-гликаны. О-гликаны меньше по размеру и гликозилированы через гидроксильные группы, образованные серином или треонином. Углеводные цепи присоединены к экстрацеллюлярным участкам гликофорина А и В (Chasis и соавт. [40], Dahr [54]).

Гликофорин А – одно из наиболее представительных в количественном отношении веществ в структуре эритроцитарной мембраны (Chasis и соавт. [40], Dahr [54]). В его состав входит 131 аминокислота. На экстрацеллюлярный участок, N-домен, приходится 72 аминокислоты, на гидрофобный трансмембранный домен – 23 аминокислоты, на терминальный цитоплазматический, или С-домен, – 36 аминокислот.

Гликофорин В имеет меньшую массу (72 аминокислоты). Он также представлен тремя доменами: экстрацеллюлярным, N-терминальным, имеющим 44 аминокислоты; гидрофобным трансмембранным, имеющим 20 аминокислот, и коротким терминальным цитоплазматическим С-доменом, состоящим из 8 аминокислот (Chasis и соавт. [40], Daniels [56]).

Экстрацеллюлярные домены обоих гликофоринов, А и В, интенсивно гликозилированы.

Молекула гликофорина А содержит один N- и от 15 до 21 О-гликанов, при этом О-гликаны представлены разветвленной цепью тетрасахаридов, состоящей из сиаловой кислоты, галактозы и N-ацетилгалактозамина (Chasis и соавт. [40], Issitt, Anstee [113]).

Степень гликозилирования гликофоринов у разных лиц неодинакова. Строение О-гликанов гликофорина А во многом сходно с таковым гликофорина В. Так, первые 26 аминокислотных остатков в экстрацеллюлярном домене гликофорина А с N-серологической активностью такие же, как и на гликофоре В (Blumenfeld и соавт. [29], Booth [31], Chasis и соавт. [40], Dahr [54], Schenkel-Brunner [223]). Этим объясняется N-антигенная активность гликофорина В, которую обозначают как 'N' для ее дифференциации от антигена N, находящегося на молекуле гликофорина А (Issitt, Anstee [113], Judd и соавт. [127]). Трансмембранные домены гликофоринов А и В также практически идентичны между собой (Chasis и соавт. [40], Daniels [56], Schenkel-Brunner [223]).

Антигены М и N несет гликофорин А, антигены S и s расположены на гликофоре В (Schenkel-Brunner [223]). Количество молекул гликофорина А на 1 эритроцит составляет 800 тыс.–1 млн, гликофорина В – 170–250 тыс. (Schenkel-Brunner [223]).

Антигены М, N и антитела к ним

Серологически выявляемая М-антигенная активность обусловлена присутствием серина в позиции 1 и глицина в позиции 5 на экстрацеллюлярном домене гликофорина А (Dahr и соавт. [55]). На N-положительных клетках в этих позициях находятся лейцин и глютаминовая кислота соответственно (рис. 6.1). В экспрессии антигенов важную роль играют О-гликаны и сиаловые кислоты. Позиции 2–4 пептидной цепи гликофорина А гликозилированы (Dahr и соавт. [55], Issitt, Anstee [113], Schenkel-Brunner [223]).

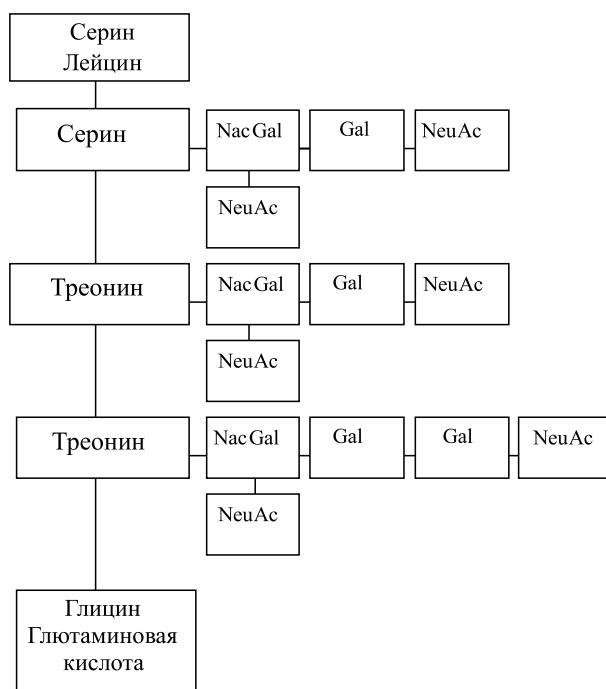


Рис. 6.1. Строение терминальных участков гликофорина А.

Нередко антитела анти-М и анти-N обнаруживают у лиц, не имевших беременностей и гемотрансфузий (Garratty [78], Као и соавт. [128]). Такие антитела естественные, часто представляют собой IgM и реагируют при комнатной температуре как агглютинины. Описаны IgG-антитела той же специфичности (Garratty [78], Issitt, Anstee [113]). Многим антителам, особенно анти-М, свойствен эффект дозы. Эритроциты гомозигот *M/M* и *N/N* реагируют с антителами анти-М и анти-N сильнее, чем эритроциты гетерозигот. Большинство образцов указанных антител не обладает способностью активировать комплемент. Считается, что антитела анти-М и анти-N, относящиеся к холодным, не имеют клинического значения, поскольку не способны вызвать гемолиз эритроцитов *in vivo* (Garratty [78], Issitt, Anstee [113]). Случаи ГБН (Duguid и соавт. [65], Stone и соавт. [234], Teleschi и соавт.

[246]) и трансфузионные реакции (Alperin и соавт. [13], Ballas и соавт. [20], Furlong и соавт. [73], Sancho и соавт. [217]), обусловленные указанными антителами, редки.

В отечественной литературе имеется 2 сообщения об аллоиммунизации антигеном М в результате беременности. Выраженных клинических проявлений ГБН при этом не наблюдали (А.А. Михайлова, Т.А. Ичаловская [6], А.Е. Скудицкий [8]).

Антитела анти-М обнаруживали у детей и взрослых, перенесших бактериальные инфекции (Као и соавт. [128]). Антитела выявляли у беременных, дети которых, как позже выяснилось, не имели антигена М. Анти-М-антитела иногда сопутствовали другим антителам (Rh, Kell, Kidd, Duffy) у гематологических больных, получивших многочисленные переливания компонентов крови (А. Майский, Л. Кучера [5], Gales и соавт. [77]).

Помимо естественных и аллоиммунных антител описаны аутоантитела анти-М и анти-N (Chapman и соавт. [39], Garratty и соавт. [79], Immel и соавт. [110], Sacher и соавт. [215]). В некоторых случаях течение аутоиммунной гемолитической анемии, обусловленной этими антителами, было тяжелым (Garratty и соавт. [79], Immel и соавт. [110]).

Различают рН-зависимые и глюкозозависимые антитела анти-М и анти-N (Beattie и соавт. [22], Reid и соавт. [200]). В отличие от обычных антител, для которых кислотность среды не столь существенна, рН-зависимые анти-М и анти-N-антитела наиболее активно реагируют с эритроцитами, несущими соответствующий антиген, при значении рН 6,5. Глюкозозависимые антитела проявляют свое действие лишь с эритроцитами, инкубированными в растворе глюкозы. Установлено, что активность некоторых образцов антител анти-М и анти-N ингибируется растворами мальтозы и маннита, но остается неизменной в присутствии фруктозы, рибозы, галактозы, лактозы и сахарозы. Такие антитела выявляли главным образом у больных сахарным диабетом.

У больных почечной недостаточностью, находившихся на гемодиализе, обнаруживали особые антитела анти-N, реагирующие с эритроцитами, обработанными формальдегидом (Dzik и соавт. [66], Howell и соавт. [96], McLeish и соавт. [157], Sandler и соавт. [218], White и соавт. [259]). Такие антитела были обозначены как анти-N_{form}. Дальнейшие исследования показали, что анти-N_{form}-антитела образовались в результате модификации мембраны эритроцитов больных следами формальдегида в гемодиализной системе (стерилизацию систем для гемодиализа проводили с использованием формальдегида).

Анти-N-подобную специфичность имеют лектины растительного происхождения – *Vicia graminea* (А.К. Туманов, В.В. Томилин [9], Prigent [190]).

К настоящему времени получено большое количество образцов моноклональных антител анти-М и анти-N (Lisowska [149], Reid и соавт. [201]). Последние с успехом используют для фенотипирования эритроцитов, однако некоторые из них, в частности анти-М, не строго специфичны и в высоких

концентрациях реагируют с эритроцитами M-N+, т. е. диспецифичны. Для придания им анти-M-специфичности прибегают к их разведению, что вполне приемлемо для рутинного анализа, но не для метода адсорбции – элюции. На активность моноклональных анти-M- и анти-N-антител влияют рН среды и температурные условия постановки реакции. Поликлональные антитела анти-M и анти-N алло- и ксеногенного происхождения менее зависимы от этих условий.

Протеолитические ферменты, применяемые в практике иммуносерологических лабораторий (папаин, фицин, бромелин, протеаза), разрушают антигены M и N, в связи с чем энзимные пробы при работе с антителами анти-M и анти-N не используют (Hirsch и соавт. [93], Issitt, Anstee [113], Race, Sanger [191], Reid и соавт. [201]).

Антигены S, s и антитела к ним

Специфичность антигенов S и s обусловлена заменой одной аминокислоты в экстрацеллюлярной части гликофорина B, в позиции 29 (Chasis и соавт. [40], Dahr [54]). На цепях, несущих S-антигенную активность, эту позицию занимает метионин, на цепях, несущих s-антигенную активность, – треонин. Полагают, что важную роль в экспрессии указанных антигенов играет гликозилирование цепей гликофорина B в позициях 25, 34 и 35. Вместе с тем S- и s-антигенную активность связывают с терминальными пентапептидными участками гликофоринов A и B (Daniels [56], Issitt, Anstee [113], Reid, Lomas-Francis [202]).

Антитела анти-S и анти-s встречаются реже по сравнению с анти-M- и анти-N-антителами. Они имеют, как правило, аллогенное происхождение (Sanger [191]). Их обнаруживают у лиц, подвергавшихся гемотрансфузиям, и у женщин, имевших беременности. Описан также случай естественных анти-S-антител (Constantoulis и соавт. [47]).

Большинство образцов антител к антигенам S и s относится к классу IgG, некоторые содержат фракцию IgM (Garratty [78]). Антитела непосредственно вызывают агглютинацию эритроцитов S+ нередко при температуре ниже 37 °С. В отличие от антител к антигенам M и N агглютинины анти-S эффектом дозы не обладают. Отдельные образцы анти-S-антител рН-зависимы и реагируют наиболее интенсивно при рН 6,0. Многие образцы анти-S содержали также специфические антитела к редким антигенам эритроцитов других групповых систем: анти-Wr^a, анти-Sw^a и др., отнесенных в настоящее время к системе Diego. Большинство из описанных в литературе образцов антител анти-s были IgG, они проявляли активность при 37 °С и лучше всего выявлялись непрямой антиглобулиновой пробой (Beck и соавт. [23]). Естественные анти-s-антитела крайне редки (Lalezari и соавт. [135]).

Протеолитические ферменты, обычно применяемые в иммуносерологии, разрушают антигены S и s.

Антиген S разрушается следовым количеством хлора (Long и соавт. [151]). Известен способ обработки эритроцитов гипохлоритом натрия с целью

ингибиции S-антигенной активности. Его используют для дифференциации антител анти-S с антителами другой специфичности (Judd [124]).

Антитела анти-S и анти-s часто выявляют как сопутствующие одновременно с антителами других групповых систем: анти-D, анти-E, анти-c, анти-C^w, анти-K, анти-Fy^a и анти-Jk^a (Gales и соавт. [77]). Описаны аутоантитела анти-S (Fabijanska-Mitek и соавт. [68], Johnson и соавт. [122]).

Антитела к антигенам S и s относят к клинически значимыми (Drachmann и соавт. [64], Giblett и соавт. [81], Levine и соавт. [144]). Описаны случаи тяжелой ГБН, обусловленной антителами анти-S и анти-s, с летальным исходом (Giblett и соавт. [81]). Поиск совместимых доноров затруднен из-за высокой частоты антигенов S и s. Одновременное присутствие у реципиента других антител еще более осложняет подбор.

Гены, кодирующие гликофорины

Синтез гликофоринов контролируют гены *GYPА*, *GYPВ* и *GYPE*, расположенные на хромосоме 4 (4q28.2–q31.1).

Ген *GYPА* имеет размер 40 тыс. пн и состоит из 7 экзонов (табл. 6.3, рис. 6.2). Экзон 1 контролирует синтез большей части лидер-пептида. Экзон 2 величиной 30 тыс. пн контролирует оставшуюся часть лидер-пептида и первые 26 аминокислот экстрацеллюлярного домена. Экзоны 3 и 4 кодируют экстрацеллюлярный домен, 5 – трансмембранный. Экзон 6 и небольшая часть экзона 7 контролируют синтез цитоплазматического домена гликофорина А, другая, большая часть экзона 7, не транслируется.

Таблица 6.3

Структура генов *GYPА*, *GYPВ* и *GYPE*

GYPА		GYPВ		GYPE	
A1	5'UT, -19 - -8	B1	5'UT, -8 - -19	E1	5'UT, -19 - -8
A2	-7-26	B2	-7-26	E2	-7-26
A3	27-58	ΨВ3	Псевдоэкзон	ΨЕ3	Псевдоэкзон
A4	59-71	B4	27-39	ΨЕ4	Псевдоэкзон
A5	72-100	B5	40-71	E5	27-58
A6	101-126	B6	72, 3'UT	E6	59, 3' UT
A7	127-131, 3'UT				

Ген *GYPВ* состоит из 6 экзонов, среди которых 1 представляет собой псевдоэкзон (см. рис. 6.2). Экзоны 1 и 2 *GYPВ* почти идентичны экзонам 1 и 2 гена *GYPА*. Экзон 4 *GYPВ*, имеющий высокую степень гомологии с экзонам 4 *GYPА*, кодирует антигены S и s. Экзоны 5 и 6 кодируют С-терминальную цепь, часть экзона 6 не транслируется (Storry и соавт. [237]). Псевдоэкзон ΨВ3 не транслируется из-за мутации в участке сплайсинга, поэтому гликофорин В не содержит фрагмента пептидной цепи, имеющегося на гликофореине А в позиции 27–58. Трансляция псевдоэкзона ΨВ3 происходит в редких случаях, когда в

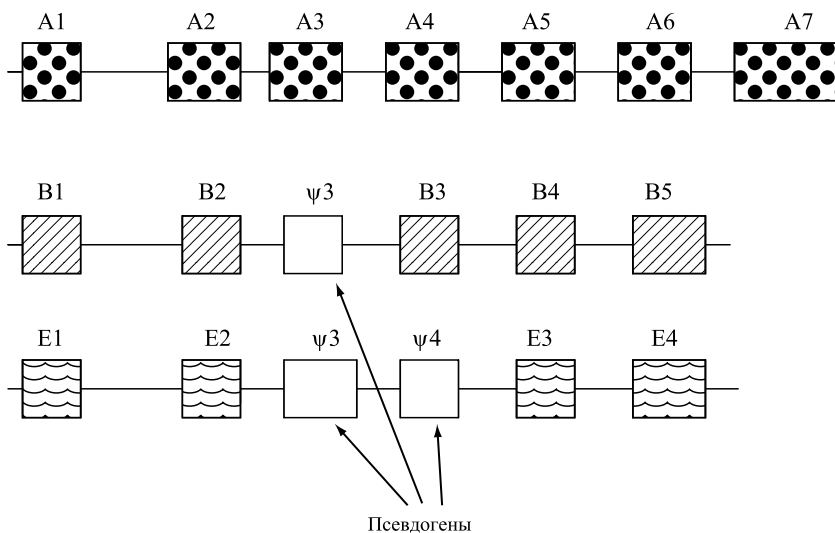


Рис. 6.2. Структура генов гликофорина А, В и Е.

него в результате рекомбинации включен фрагмент *GYP A* с активным участком сплайсинга (Storry и соавт. [237]).

Ген *GYPE* включает 4 экзона и 2 псевдоэкзона, обозначаемые буквой Ψ (см. рис. 6.2). Он непосредственно не кодирует каких-либо серологически определяемых продуктов на мембране эритроцитов, однако, как полагают ряд авторов, участвует в рекомбинации генов, что приводит к возникновению новых антигенных свойств (Fukuda [72], Huang и соавт. [97], Khalid и соавт. [130], Palasajornsuk [182]).

Гены *GYP A*, *GYP B* и *GYPE* более чем на 90 % гомологичны. Различия между ними выявлены в транскрибуемых участках. Исследование, выполненное Kudo и соавт. [134], позволило установить, что продуктом гена *GYPE* является пептидная цепь из 78 аминокислот. Экстрацеллюлярный домен гликофорина Е, несущий антигены М, S или s, имеет мол. массу 17 000 и включает 58 аминокислот с 11 О-гликанами.

Три гена расположены в последовательности 5' *GYP A* - *GYP B* - *GYP B* - 3' и гомологичны от фланкирующего участка 5' до повторяющейся последовательности *Alu* (Huang и соавт. [97]).

Полиморфизм антигенов системы MNS обусловлен как точковыми мутациями (заменой одного нуклеотида) (табл. 6.4, рис. 6.3), так и более сложными генетическими феноменами: делецией одного или более экзонов, гибридизацией различных участков генов *GYP A*, *GYP B* с фрагментами гена *GYPE* (табл. 6.5). В ряде случаев наблюдали кроссинговер, имеющий неполный характер (Huang и соавт. [97, 99, 101–107]).

Молекулярная основа полиморфизма антигенов системы MN

Антиген	Замена аминокислот	Экзоны	Замена нуклеотидов
Гликофорин А			
ENEN/Vw/Hut	Thr 28 Met/Lys	3	C 140 T T 140 A
Vr	Ser 47 Tyr	3	C 197 A
Mt ^a	Thr 58 Ile	3	C 230 T
Ri ^a	Glu 57 Lys	3	G 226 A
Ny ^a	Asp 27 Glu	3	T 138 A
Or	Arg 31 Trp	3	T 148 C
ERIK	Gly 59 Arg	4	G 232 A
Os ^a	Pro 54 Ser	3	C 217 T
ENEP/HAG	Ala 65 Pro	4	G 250 C
ENAV/MARS	Glu 63 Lys	4	C 244 A
Гликофорин В			
S/s	Met 29 Thr	4	T 143 C
M ^v	Thr 3 Ser	2	C 65 G
s ^D	Pro 39 Arg	4	C 173 G
Mit	Arg 35 His	4	G 161 A
Нулевые фенотипы			
M ^k	Делеция в <i>GYP A</i> (экзоны 2–7), <i>GYP B</i> (экзоны 1–5) и <i>GYPE</i> (экзон 1)		
En(a–)	Делеция в <i>GYP A</i> (экзоны 2–7) и <i>GYP B</i> (экзон 1)		
S–s–U–	Делеция в <i>GYP B</i> (экзоны 2–4) и <i>GYPE</i> (экзон 1)		

Рекомбинации иногда затрагивают псевдоэкзоны и фрагменты интронов *GYP A*, *GYP B* и *GYPE*, в результате чего вновь появившаяся генетическая структура может создавать антигенные варианты (Huang и соавт. [97]). Обнаружены варианты гибридных генов: *GYP(A-B-A)*, *GYP(B-A-B)*, *GYP(B-A-B-A)*, *GYP(A-E-A)* и др. Их трансляция приводит к заменам аминокислот в различных позициях. Вновь образовавшиеся пептидные цепи одного и того же типа, например *GYP(A-B-A)*, могут отличаться друг от друга. Отдельные фрагменты цепей гликофоринов с измененной последовательностью аминокислот оказываются иммуногенными. Фенотипически это проявляется в виде качественно новых, как правило, редких антигенов системы MNS, которые распознаются специфическими антителами (Huang и соавт. [97, 99, 101–107]). Новые последовательности аминокислот влияют на гликозилирование гликофоринов, что приводит к появлению новых редких специфичностей и сказывается на экспрессии антигенов M, N, S и s. Один из вариантов гибридизации генов приведен на рис. 6.4.

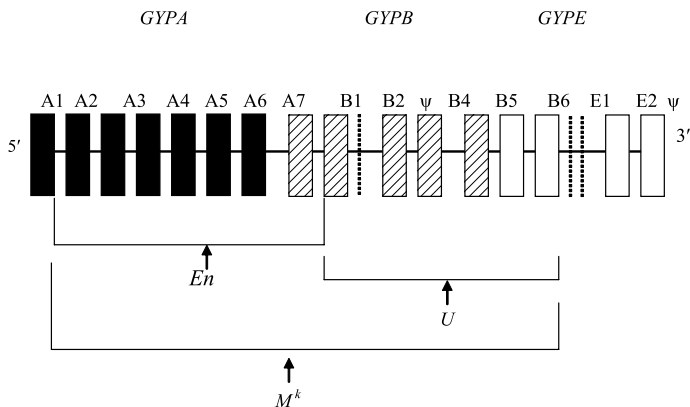


Рис. 6.3. Генетическая основа нулевых фенотипов MNS. Стрелки указывают на участки генов гликофоринов, подвергшиеся делеции (по Daniels [56]). Ψ – псевдогены гликофоринов В и Е.

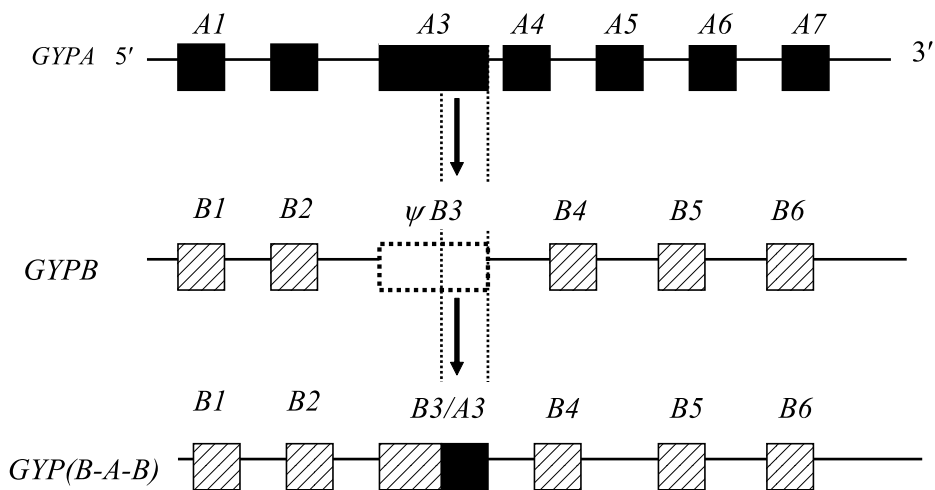


Рис. 6.4. Рекомбинация локусов *GYPA* и *GYPB* с образованием гибридного гена *GYP(B-A-B)*. Черными прямоугольниками обозначены экзоны гена гликофорина А, заштрихованными – гена гликофорина В. Белый прямоугольник, обранный пунктиром, – псевдоэкзон ΨB3, частично вовлеченный в гибридный продукт B3/A3.

Подсистема Мильтенбергер (варианты гликофориннов и ассоциированных с ними редких антигенов MNS)

Типы Мильтенбергер	Типы гликофорина	Присутствие в гликофорине антигенов												
		Mt ^a	Vw	Hut	Mur	MUT	Hil	TSEN	MINY	Hop	Nob	DANE		
		MNS	MNS	MNS	MNS	MNS	MNS	MNS	MNS	MNS	MNS	MNS	MNS	MNS
Mi.I	GP.Vw	+	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mi.II	GP.Hut	+	0	+	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0
Mi.III	GP.Mur	+	0	0	+	+	+	0	0	0	0	0	0	0
Mi.IV	GP.Hop	+	0	0	+	+	0	+	+	+	0	0	0	0
Mi.V	GP.Hil	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0	0
Mi.VI	GP.Bun	+	0	0	+	+	+	0	+	+	0	0	0	0
Mi.VII	GP.Nob	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
Mi.VIII	GP.Joh	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	0
Mi.IX	GP.Dane	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+
Mi.X	GP.HF	+	0	0	+	+	+	0	+	0	0	0	0	0
Mi.XI	GP.JL	0	0	0	0	0	0	+	+	0	0	0	0	0

Примечание. + антиген присутствует, 0 – отсутствует.

Гликофориндефицитные фенотипы

Низкое содержание гликофоринов А и В на эритроцитах обусловлено частичной или полной делецией генов *GYPА* и *GYPВ*.

GPA-дефицитные фенотипы

En(a-)

В 1969 г. Darnborough и соавт. [63] обнаружили в сыворотке крови беременной женщины, англичанки по происхождению, антитела к антигену очень высокой частоты. Исследователи обратили внимание на необычное реагирование эритроцитов женщины и некоторых членов ее семьи. В серологических тестах эритроциты проявляли повышенную агглютинабельность и напоминали клетки, предварительно обработанные протеолитическими ферментами. Авторы предположили, что эти эритроциты, подобно энзимированным, лишены определенного поверхностно расположенного оболочечного вещества, названного ими клеточным конвертом (cell envelope). Новый антиген и выявляющие его антитела обозначены En^a и анти- En^a соответственно.

Лица редкого фенотипа En(a-) с наличием антител анти- En^a вскоре были найдены другими исследователями (Furuhjelm и соавт. [75], Gahmberg и соавт. [76], Inglis и соавт. [111], Issitt и соавт. [116], Moulds и соавт. [171], Tanner и соавт. [244]), в том числе среди японцев (Okubo и соавт. [179]), пакистанцев (Rarmi и соавт. [192]), финнов (Walker и соавт. [255]) и во француско-канадской семье (Taliano и соавт. [243]).

В основе возникновения редкого фенотипа En(a-) могут лежать разные причины. Одна из них – гомозиготность по редкому гену *En*, отличающемуся сочетанной делецией экзонов 2–7 гена *GYPА* и экзона 1 гена *GYPВ*. В результате такой делеции на эритроцитах отсутствует гликофорин А (cell envelope).

Позднее установлено (Daniels [56]), что лица En(a-), выявленные Darnborough и соавт. [63], имели генотип *GYP(A-B)/M^k*.

Для дифференциации генных нарушений, приводящих к возникновению фенотипа En(a-), ген *En* предложено обозначать как *En(UK)* и *En(Fin)* – ген *En* английского и ген *En* финского типов соответственно (Schenkel-Brunner [223], Walker и соавт. [256]).

На эритроцитах En(a-) отсутствуют антигены, ассоциированные с антигеном M, за исключением антигенов S и s, которые выражены нормально.

Эритроциты En(a-) не содержат антигенов Wr^a и Wr^b системы Diego, т. е. они одновременно En(a-) и $Wr(a-b-)$ (Issitt и соавт. [116]).

Эритроциты En(a-) имеют, как указано выше, характерную особенность. Они, подобно энзимированным эритроцитам, непосредственно агглютинируются в солевой среде сыворотками анти-D, анти-C, анти-c, анти-E, анти-e и другими, содержащими неполные IgG-антитела. Эритроциты обычных людей (En+) такую способность не проявляют, их мембрана экранирована гликофоридами

и становится доступной для агглютинирующего действия неполных антител только после обработки протеолитическими ферментами.

Ген *En* редкий, известно лишь несколько несвязанных родством индивидов, имеющих генотип *En/En* [75, 76, 111, 116, 171, 179, 192, 244, 255].

M^k

Символ *M^k* предложен в 1964 г. Heiken и соавт. [92] для обозначения молчащего аллеля в локусе *MN*. В присутствии гена *M^k* синтеза антигенов M, N, S и s не происходит. Найдены лица гетеро- и гомозиготные по гену *M^k* (Hodson и соавт. [94], Metaxas и соавт. [159, 162, 163], Okubo и соавт. [178], Tokunaga и соавт. [248]).

На эритроцитах гомозигот *M^k/M^k* гликофорины A и B отсутствуют. В серологических реакциях эритроциты *M^k* ведут себя так же, как и эритроциты *En(a-)* (Metaxas и соавт. [159], Norling и соавт. [176]).

Присутствие редких генов *M^k* и *En* может быть причиной ошибок при экспертизе спорного родства. Как правило, супружеская пара M × N, не может иметь детей M и N, а супружеская пара S × s не может иметь детей S и s, поскольку генотип лиц, имеющих фенотип M, N, S и s, расценивается как *M/M*, *N/N*, *S/S* и *s/s*. Присутствие молчащего гена у одного из родителей может сопровождаться феноменом, именуемым судебными медиками как противоположная гомозиготность. Родители *M/-* × *N/N* могут иметь ребенка N, а родители *S/-* × *s/s* – ребенка s, что может послужить основанием для исключения родства родителя M и S.

Все лица *M^k* и *En(a-)* были соматически здоровы, каких-либо аномалий эритроцитов у них не выявлено (Walker и соавт. [255]).

Причиной возникновения гена *M^k* является сочетанная делеция экзонов 2–7 гена *GYP A*, экзонов 1–6 гена *GYP B* и экзона 1 гена *GYP E* (Huang и соавт. [97], Reid [199]).

Обозначение анти-*En^a* является собирательным и распространяется на антитела, направленные к различным участкам гликофорины A. В зависимости от устойчивости антигенного субстрата к действию трипсина и фицина антитела анти-*En^a* подразделяют на анти-*En^aTS* (трипсинчувствительные), анти-*En^aFS* (фицинчувствительные) и анти-*En^aFR* (фицинрезистентные).

Аллоиммунные анти-*En^a*-антитела описаны как причина посттрансфузионной гемолитической реакции (Postoway и соавт. [189]). Аутоантитела анти-*En^a* обнаруживали у больных аутоиммунной гемолитической анемией.

GPB-дефицитные фенотипы

U-

Антиген U описали в 1953 г. Wiener и соавт. [262], обнаружившие соответствующие анти-U-антитела. Обозначение U (universal) было дано этому антигену из-за его универсальной встречаемости среди представителей разных рас. У 1 % негроидов этот антиген отсутствовал (Hoekstra и соавт. [95], Lowe и соавт. [152], Wiener и соавт. [262]).

В 1954 г. Wiener и соавт. [262] нашли 2-й образец антител анти-U. Серологические реакции показывали, что антиген, открываемый указанными антителами, ассоциирован с системой MNS. Все U-отрицательные лица не имели также антигенов S и s. Стало очевидным, что фактор U – еще один серологический продукт локуса Ss (Wiener и соавт. [262]).

Антитела анти-U имеют, как правило, иммунное происхождение и считаются клинически значимыми, поскольку были причиной как трансфузионных реакций, так и ГБН, в ряде случаев с летальным исходом (Giblett и соавт. [81], Pillay [184], Rothman и соавт. [211, 212], Smith и соавт. [231], Taliano [242], Wiener и соавт. [262]).

В отличие от антител к антигенам M, N, S и s анти-U-антитела сохраняют свою активность и специфичность в тестах с энзимированными эритроцитами. Эффекта дозы у антигена U не отмечено (Issitt и соавт. [117]).

Лица, не имеющие антигена U (все фенотипы S-s-), встречаются почти исключительно в негроидных популяциях (Allen и соавт. [12], Francis и соавт. [71], Hoekstra и соавт. [95], Reid и соавт. [208], Sanger и соавт. [222], Wiener и соавт. [261]). Фенотип S-s-U- среди европеоидов регистрируют крайне редко (Mooges и соавт. [168], Sondag-Thull и соавт. [232]). Примерно 42 % негроидов S-s- содержат слабый антиген U (U^{var}), обнаруживаемый адсорбцией – элюцией (Allen и соавт. [12], Francis и соавт. [71], Reid и соавт. [208], Storry и соавт. [239]).

Проблема поиска совместимой крови для реципиентов с антителами анти-U актуальна для стран, где диаспора негроидов значительна по численности. Так, в США наиболее частыми запросами в регистр редких доноров Американского Красного Креста являются заявки на U-отрицательную кровь. Например, с сентября 1995 г. по август 1996 г. запросов на U-отрицательную кровь было почти в 4 раза больше, чем заявок на эритроциты редких фенотипов Vel- и Yt(a-) – 49 и 13 соответственно. При лечении ГБН, обусловленной антителами анти-U, из-за редкой встречаемости U-отрицательных доноров в США прибегают к обменному переливанию U-положительной крови. Для получения удовлетворительного клинического эффекта достаточно 2–4 доз донорской крови (Reid и соавт. [208]).

При сравнительном изучении образцов анти-U-антител выявлена их гетерогенность. Для обозначения вариантов антигена U и анти-U-антител предложены обозначения U^A , U^B , $U^X U^Z$ (Issitt, Anstee [113], Mentor и соавт. [158], Read и соавт. [193], Storry и соавт. [238]). Результаты дальнейших исследований показали, что перечисленные антигены и соответственно антитела отличаются друг от друга по количественным, но не качественным параметрам (Issitt [112]).

Помимо аллоиммунных, описаны также аутоантитела анти-U (Bell и соавт. [24], Chiofolo и соавт. [42], Kessey и соавт. [129], Marsh и соавт. [155], Nugent и соавт. [177], Roush и соавт. [214], Sacher и соавт. [216]). Эритроциты S-s-U- лишены гликофорина B, клетки S-s- U^{var} + содержат его в следовых количествах (Blanchard [26]).

Фенотип S-s-U- является следствием делеции экзонов 2–6 *GYPB* и 1 *GYPE* (Huang и соавт. [101], Reid, Lomas-Francis [202]). Возникновение фенотипа S-s-U^{var}+ связывают с эффектом *GYPB*-подобного гена, экзон 2 которого содержит кодон для антигена He (MNS6) (Huang и соавт. [99]). Этот фенотип обозначают как GP.He(P₂) (см. *Гибридные гликофорины*).

Варианты антигенов M и N

Специфичность и экспрессия антигенов M и N обусловлена последовательностью аминокислот в пептидных цепях гликофорина A, а также характером гликозилирования 5 терминальных аминокислотных остатков (Dahr и соавт. [52, 54, 55]).

M^g (Gilfeather)

Впервые редкий антиген M^g и антитела к нему описали Allen и соавт. в 1958 г. [11]. Эритроциты больного по фамилии Gilfeather агглютинировались сывороткой крови одного из доноров. Позднее лица, имеющие антиген M^g, были найдены среди представителей итальянской диаспоры в Швейцарии (обследовано 6530 доноров) и Бельгии (6300 обследованных) (Metaxas и соавт. [160, 161]). Интересно, что 3 из 4 итальянцев M^g+ были выходцами с острова Сицилия (Brocteur [34]). Двоих человек M^g+ выявили среди 9000 жителей Индии (Joshi и соавт. [123], двоих среди американцев (Winter и соавт. [264]). Несмотря на исключительную редкость гена M^g, найден 1 человек, гомозиготный по этому гену – M^g/M^g (Issitt и Anstee [113]).

Специфичность антигена M^g обусловлена валином в позиции 6 и метионином в позиции 8 гликофорина A. Экспрессию антигена обеспечивает гибридный гликофорин GPA^N(1-4)-GPB(5)-GPA(6-13). Характер мутации в контролирующем гене *GYP(A^N-B-A)* окончательно не расшифрован (Furthmayr и соавт. [74], Green и соавт. [86], Reid, Lomas-Francis [202]).

Антитела анти-M и анти-N как ксеногенные (кроличьи), так и аллогенные (полученные от человека) с антигеном M^g не реагируют.

Эритроциты M^g+ несут еще 1 редко встречающийся антиген – DANE (MNS32). В противоположность исключительной редкости антигена M^g естественные антитела к нему встречаются очень часто: примерно в 1 случае на 70 образцов сывороток крови здоровых лиц. Большинство антител представляет собой IgM и непосредственно агглютинирует эритроциты в солевой среде. Анти-M^g-антитела, относящиеся к IgG, проявляли активность при 37 °C в непрямом антиглобулиновом тесте. Трансфузионных реакций и ГБН, обусловленных анти-M^g-антителами, не описано. Антитела анти-M^g были получены также иммунизацией кроликов (Ikin [108]).

Как и в случаях с *En* и *M^k*, присутствие редкого гена M^g может привести к ошибкам при экспертизе спорного отцовства. У родителей M^g/M × N/N возможно рождение детей с генотипом M^g/N. Эритроциты таких лиц имеют группу

M-N+. Поскольку генотипы лиц с группами M+N- и M-N+ судебные медики обычно интерпретируют как M/M и N/N, отцовство может быть ошибочно исключено (Прокоп, Гёллер [7]).

M^c (Common)

Несмотря на то что антиген M^c внесен в номенклатуру ISBT под индексом MNS8, специфические антитела, распознающие его, не выделены. Этот антиген идентифицируют как промежуточный между M и N, поскольку он реагирует с определенными образцами антител анти-M и анти-N.

M^c как редкий аллель M и N впервые обнаружен в 1953 г. у членов английской семьи. Эритроциты M^c+ агглютинировались большинством сывороток анти-M, в то время как с сыворотками анти-N реагировали редко (Figur и соавт. [70]). В результате посемейных исследований идентифицированы гаплотипы M^cs и M^cS (Daniels [56]).

Характер реагирования эритроцитов M^c+ в серологических тестах удалось объяснить в 1981 г. McDougall и соавт. [156] и Furrthmaуr и соавт. [74]. Исследователями была расшифрована последовательность аминокислот в терминальной части гликофорина A лиц M^c+. Оказалось, что в положении 1 присутствует серин (формирующий M-антиген), в то время как позицию 5 занимает глутаминовая кислота (формирующая N-антиген). Антиген M^c присущ особому гликофору – GPA^M(1-4)-GPB(5)-GPA(6-13), его синтез контролирует гибридный ген *GYP(A-B-A)*.

Лица с фенотипом M^c выявлены только среди европеоидов. Поскольку специфические анти-M^c-антитела отсутствуют, соответственно нет данных о частоте этого антигена у европеоидов и представителей других рас.

He (Henshaw)

Антиген получил свое обозначение по имени мужчины, у которого он был впервые обнаружен, – Henshaw. Антитела анти-He были найдены как дополнительный компонент в иммунной кроличьей сыворотке анти-M. Позднее были получены моноспецифические сыворотки анти-He иммунизацией кроликов эритроцитами Henshaw (Ikin и соавт. [109], MacDonald и соавт. [153]).

Marsh и соавт. [155] описали анти-He-антитела аллогенного происхождения. Получено также несколько образцов моноклональных анти-He-антител (Reid и соавт. [201], Rouger и соавт. [213]).

Антиген He выявляли с частотой 2,0–3,08 % почти исключительно в негроидных популяциях (Nijenhuis и соавт. [175]). Ген *He* в разных семьях был ассоциирован с разными гаплотипами: *MS*, *Ms*, *Ns*, однако в пределах одной семьи сцепление гена *He* наблюдали с одним и тем же гаплотипом. Антиген He антигенен по отношению к антигену 'N' (MNS30), имеющемуся почти у всех лиц S+ и s+ (Greenwalt [87]).

Антиген He присутствует у 23–25 % лиц (исключительно негроидной расы), имеющих редкий фенотип S-s-U^{var}+ (Francis и соавт. [71]). Эритроциты таких

лиц содержат пониженное количество гликофорина В. Данных о клинической значимости антител анти-He нет.

Вещество He формируется под действием варианта гена *GYPB*, в котором короткий сегмент, включающий часть экзона 2 заменен гомологичным участком гена *GYPА* (Huang и соавт. [99]) (см. *Гибридные гликофорины*).

M^e

В 1961 г. Wiener и Rosenfield [260], изучая сыворотку, полученную от иммунизированного кролика, обнаружили, что, помимо M-положительных эритроцитов, она агглютинировала некоторые образцы N+. Последующие исследования показали, что эритроциты M⁻, реагирующие с антителами сыворотки содержали антиген He. Антитела анти-M и анти-He не удавалось разделить перекрестной адсорбцией. Позднее Levene и соавт. [143] нашли анти-M- и анти-M^e-антитела, которые могли быть разделены адсорбцией эритроцитами M+He⁻ и M⁻He⁺.

Биохимические исследования позволили объяснить результаты серологических тестов. Антиген He является продуктом аллелей *S* и *s*. Антиген M на гликофоре A детерминирован глицином в позиции 5. Вариант Ss-сиалогликопротеина, несущий антиген He, детерминирован триптофаном в позиции 1. Моноклональные антитела анти-M, реагирующие с эритроцитами M⁻He⁺, распознают глицин в положении 1. Некоторые образцы этих антител способны выявить глициновый остаток на гликофоре B в позиции 5 (Dahr и соавт. [52, 54, 55]). Фенотипически это выражается наличием антигена He.

ENEV

Антитела, открывающие часто встречающийся антиген ENEV, описаны Lomas-Francis и соавт. [150] в 2005 г. Они найдены у больного с редким фенотипом MNS:-45. Молекулярно-генетическими исследованиями установлено, что обладатель антител был гомозиготным по точковой мутации, которая привела к замене валина на глицин в положении 81 внутри цепи гликофорина A. Данных о клиническом значении антител анти-ENEV нет.

MNTD

Антитела к редкому антигену MNTD выявлены в 2006 г. Uchikawa и соавт. [250] у здоровых лиц – японских доноров. Среди указанного контингента эти антитела встречались с частотой 0,02 % и, по-видимому, имели естественное происхождение. Молекулярно-генетическими исследованиями было показано, что лица MNTD+ являются гетерозиготами по точковой мутации внутри гена *GYPА*. Последняя приводит к замене треонина на аргинин в положении 36 внутри цепи гликофорина A.

Подсистема Мильтенбергер

Подсистема Мильтенбергер представляет собой серию редких антигенов и фенотипов, ассоциированных с антигенами системы MNS и друг с другом. Антитела, реагирующие с антигенами подсистемы, иногда дают перекрестные реакции (Chandanyingyong и соавт. [36–38], Giles и соавт. [84]). Систематизация антигенов Мильтенбергер начата в 1966 г. с выделения первых четырех классов антигенов, вошедших в указанную подсистему (Cleghorn [44]). В последующие десятилетия идентифицировано еще 7 классов подсистемы (Akane и соавт. [10], Anstee и соавт. [16], Blackall и соавт. [25], Blanchard и соавт. [27], Broadberry и соавт. [32, 33], Chandanyingyong и соавт. [36–38], Crossland и соавт. [51], Dahr [53], Giles и соавт. [84], Johe и соавт. [121], Langley и соавт. [141], Skov и соавт. [229], Vengelen-Tyler и соавт. [254], Webb и соавт. [258]).

Редкие антигены, входящие в подсистему, присутствовали преимущественно у монголоидов (Akane и соавт. [10], Baldwin и соавт. [19], Judd и соавт. [125], Konugres и соавт. [131], Kornstad и соавт. [132], Lewis и соавт. [146], Lin и соавт. [147], Lin-Chu и соавт. [148], Metaxas-Buhler и соавт. [163], Nguen Thi Huingh и соавт. [174]).

Выделение классов в подсистеме Мильтенбергер основывалось на различиях, улавливаемых серологическими методами, другие методы исследования в те годы не применяли. В настоящее время ряд специалистов считают способ обозначения антигенов Мильтенбергер устаревшим и не находят целесообразным выделение в ней новых классов (Dahr [53], Reid и соавт. [209], Tippett и соавт. [247]). Предложен другой способ обозначения гликофоринов: после аббревиатуры GP пишут сокращенное имя первого пробанда (табл. 6.6). Например, старое обозначение Mi.III пишут как GP.Mur, обозначение GP(B-A-B)Mur соответствует варианту гликофорина, обозначение *GYP(B-A-B)Mur* – варианту гена, контролирующего фенотипические проявления (Reid и соавт. [209]).

Гибридные гликофорины и ассоциированные с ними антигены

В 1978 г. Anstee и соавт. [17], изучая серологические свойства антигена GP.Nil (Mi.V), предположили, что он является фенотипическим проявлением гена, образовавшегося в результате кроссинговера между *GYP A* и *GYP B*. При этом, как полагали авторы, образуются 2 новых гибридных аллеля: *GYP(A-B)* и *GYP(B-A)*, контролирующих синтез реципрокных гликофоринов, – GP(A-B) и GP(B-A) соответственно.

Последующие серологические и молекулярно-генетические исследования, проведенные Huang и соавт. [97, 99, 101–107], подтвердили предположение указанных выше авторов. Гибридные гликофорины были обнаружены и подразделены на типы Leroge и анти-Leroge.

Иногда образуются более сложные гибридные гены: *GYP(A-B-A)* и *GYP(B-A-B)*. Полагают, что такая рекомбинация является результатом повторного

кроссинговера (Huang и соавт. [102]). Новые последовательности приводят к заменам аминокислот в различных участках пептидных цепей гликофоринов, что соответственно сопровождается появлением новых антигенов и их сочетаний (табл. 6.6 и 6.7). Включение в структуру *GYPB* активных сайтов сплайсинга из *GYPА* делает возможной трансляцию псевдоэкзона ЧВЗ гена *GYPB* (Huang и соавт. [103], Reid, Lomas-Francis [202]). В других случаях рекомбинация способствует образованию стоп-кодонов, прерывающих считывание генетической информации. Фенотипически это проявляется в виде ослабленных антигенов и нулевых фенотипов, таких как M^k и En(a-)UK.

Таблица 6.6

Гибридные гликофорины и ассоциированные с ними антигены системы MNS

Гибридный ген	Гликофорин	Ассоциированные антигены	
<i>GYP(A-B)</i>	GP(A-B)	GP.Hil (Mi.V), GP.JL (Mi.IX), GP.TK	Hil, MINY TSEN, MINY SAT
<i>GYP(B-A)</i>	GP(B-A)	GP. (Sch) GP.Dantu	St ^a Dantu
<i>GYP(A-B-A)</i>	GP(A-B-A)	GP.Mg GP.KI	M ^g Hil
<i>GYP(B-A-B)</i>	GP(B-A-B)	GP.Mur (Mi.III) GP.Bun (Mi.VI) GP.HF (Mi.X) GP.Hop (Mi.IV)	Mi ^a , Mur, Hil, MINY Mt ^a , Mur, MUT, Hop, Hil, MINY Mt ^a , MUT, Hil, MINY Mi ^a , Mur, MUT, HOP, TSEN, MINY
<i>GYP(B-A-B)</i> <i>GYP(A-B-A)</i>	GP(A-B) GP(A-B-A) GP(A-A)	GP.He GP.Cal GP.Vw (Mi.I) GP.Hut (Mi.II) GP.Nob (Mi.VII) GP.Jon (Mi.VIII) GP.DANE (Mi.IX) GP.Zan. (M ^z)	He He, St ^a Mi ^a , Vw Mi ^a , Hut, MUT Nob Nob, Hop Mur, DANE, ENDA St ^a
<i>GYPА 179G > A</i>	GPA GP(A-A)	GP.EBH GP.EBH	ERIK St ^a
<i>GYP(A-j)</i>	GP(A-A)	GP.Mar	St ^a

Фенотипы, генотипы и варианты гибридных гликофоринов

Фенотип	Генотип	Вариант гликофоринов
GP.Hil	<i>A1-A2-A3-B4-B5-B6</i>	GP(A ¹⁻⁵⁸ -B ^{s59-104})Hil
GP.JL	<i>A1-A2-A3-B4-B5-B6</i>	GP(A ¹⁻⁵⁸ -B ^{s59-104})JL
GP.TK	<i>A1-A2-A3-A4-B5-B6</i>	GP(A ¹⁻⁷⁰ -B ⁷¹⁻¹⁰⁴)TK
GP.MEP En(a-)UK	<i>A1-A2B2-Ψ-B4-B5-B6</i>	GP(A-B)MEP
GP.Mur	<i>A1...-A7-B1-B2-BΨA3B4-B5-B6</i>	GP(B ¹⁻⁴⁸ -A ⁴⁹⁻⁵⁷ -B ^{s58-103})Mur
GP.Hop	<i>A1...-A7-B1-B2-BΨA3B4-B5-B6</i>	GP(B ¹⁻⁵⁰ -A ⁵¹⁻⁵⁷ -B ^{s58-103})Hop
GP.Bun	<i>A1...-A7-B1-B2-BΨA3B4-B5-B6</i>	GP(B ¹⁻⁵⁰ -A ⁵¹⁻⁵⁷ -B ^{s58-103})Bun
GP.HF	<i>A1...-A7-B1-B2-BΨA3B4-B5-B6</i>	GP(B ¹⁻³⁴ -A ³⁸⁻⁵⁸ -B ^{s59-104})HF
GP.He	<i>A1...-A7-B1-B2-B2A2BΨ-B4-B5-B6</i>	GP(A ^{Hel-26} -B ²⁷⁻⁷²)He
GP.He(P ₂)	<i>A1...-A7-B1-B2-B2A2BΨ-B4-B5-B6</i>	GP(A ^{Hel-26} -B ²⁷⁻³⁹ -new ⁴⁰⁻⁸¹) He(P ₂)
GP.He(GL)	<i>A1...-A7-B1-B2-B2A2BΨ-B4-B5-B6</i>	GP(A ^{Hel-26} -B ²⁷⁻⁷²)He GP(A ^{Hel-26} -B ²⁷⁻⁵⁴)He(GL)
GP.Dane	<i>A1-A2-A3BΨA3-A4...-A7-B1...-B6</i>	GP(A ¹⁻³⁴ -B ³⁵⁻⁴⁰ -A ⁴¹⁻¹³¹)Dane
GP.Vw	<i>A1-A2-A3BΨA3-A4...-A7-B1...-B6</i>	GP(A ¹⁻²⁷ -B ^{Met28} -A ²⁹⁻¹³¹)Vw
GP.Hut	<i>A1-A2-A3BΨA3-A4...-A7-B1...-B6</i>	GP(A ¹⁻²⁷ -B ²⁸ -A ²⁹⁻¹³¹)Hut
GP.Nob	<i>A1-A2-A3BΨA3-A4...-A7-B1...-B6</i>	GP(A ¹⁻⁴⁸ -B ⁴⁹⁻⁵² -A ⁵³⁻¹³¹)Nob
GP.Jon	<i>A1-A2-A3BΨA3-A4...-A7-B1...-B6</i>	GP(A ¹⁻⁴⁸ -B ⁴⁹ -A ⁵⁰⁻¹³¹)Jon
GP.Sat	<i>A1...-A3-A4B4-A5...-A7-B1...-B6</i>	GP(A ¹⁻⁷¹ -B ⁷²⁻⁷⁴ -A ⁷⁵⁻¹³⁴)Sat
GP.KI	<i>A1...-A3-A4B4A4-A5...-A7-B1...-B6</i>	GP(A ¹⁻⁶⁰ -B ⁶¹⁻⁶² -A ⁶³⁻¹³¹)KI
GP.Dantu	<i>NE: A1...-A7-B1...B4-A5...-A7-B1...-B4-A5-7</i> <i>Ph: A1...-A7-B1...-B4-A5...-A7</i> <i>MD: A1...-A7-B1...-B4-A5...-A7-B1...-B6</i>	GP(B ¹⁻³⁸ -A ³⁹⁻⁹⁹)Dantu
GP.Sch	<i>A1...-A7-B1-B2-Ψ-A4...-A7-B1...-B6</i>	GP(B ¹⁻²⁶ -A ²⁷⁻⁹⁹)Sch
GP.Zan	<i>A1-A2-BΨ-A4...-A7-B1...-B6</i>	GP(B ¹⁻²⁶ -A ²⁷⁻⁸⁶)Zan
GP.EBH	<i>A1...-A7-B1-...B6</i>	GP(A ¹⁻²⁶ -A ²⁷⁻⁹⁹)EBH.t2St ^a GPA ^{Arg59} EBH.t1 ERIK
GP.Mar	<i>A1-A2-EΨ-A4...-A7-B1...-B5</i>	GP(A ¹⁻²⁶ -A ²⁷⁻⁹⁹)Mar
GP.Cal	<i>A1...A7-B1-B2A2-BΨ-A4...-A7-B1...-B6</i>	GP(A ^{Hel-26} -A ²⁷⁻⁹⁹)Cal

Антигены GP(A-B) (группа Lepore)

Рекомбинантные А-В-гликофорины GP.Mug (Mi.III) и GP.Hil (Mi.V) содержат антигены Mug (MNS10) и Hil (MNS20), которые идентифицируются соответствующими антителами – анти-Mug и анти-Hil. Экспрессия антигенов M или N на эритроцитах Mug+ и Hil+ ослаблена, отсутствует антиген 'N' (MNS30). В то же время выраженность антигена s повышена. Найдены варианты А-В-гликофорина (GP.Hil) с необычным антигеном S, выявляемым лишь некоторыми образцами антител. Позднее было установлено, что все несущие антиген S гибридные А-В-гликофорины экспрессируют еще один редкий антиген – TSEN (MNS33) (Reid и соавт. [204]). Молекулярно-генетические исследования последних лет позволили подразделить ген *GYP(A-B)* на аллели *GYP(A-B)Hil* и *GYP(A-B)JL*. Помимо гибридизации эти гены претерпели точковую мутацию в экзоне 4 с заменой треонина на метионин в положении 29 (Huang и соавт. [101], Reid и соавт. [204]). Аминокислотная замена в этом участке определяет специфичность антигенов S и s.

Гибридный гликофорин А-В несет также редкий антиген SAT (MNS36), открытый в 1991 г. Daniels и соавт. [60]. Этот гликофорин обозначен GP(A-B)TK. В отличие от других гибридных А-В-гликофоринов, описанных выше, GP(A-B)TK не экспрессирует антигены S, s и U. Молекулярно-генетический анализ позволил установить, что контролирующий этот гликофорин ген образовался в результате слияния экзонов 1–4 *GYPА* и 5–6 *GYPВ* и кроссинговера внутри интрона 4. Таким образом, антитела анти-SAT распознают вновь образовавшуюся последовательность аминокислот Ser-Glu-Pro-Ala-Pro-Val, кодируемую частью экзонов 4 *GYPА* и 5 *GYPВ*. Возникновение указанной редкой антигенной детерминанты Daniels и соавт. [60] связывают также со вставкой в молекулу гликофорина А последовательности Ala-Pro-Val.

Другим проявлением гибридного гена *GYP(A-B)* является гликофорин-А-дефицитный фенотип En(a-). Он является результатом неполного кроссинговера между участком *GYPА*, кодирующим антиген M, и фрагментом *GYPВ*, контролирующим экспрессию фактора S (Huang и соавт. [105, 107]). Некоторые образцы антител анти-M, распознающие серин в положении 1, реагируют с эритроцитами лиц En(a-)UK (Daniels [56]).

В отличие от GP(A-B) рекомбинантные гликофорины GP(B-A) несут другие антигены, которые отнесены в группу анти-Lepore [см. *Антигены GP(B-A)*].

Антигены GP(B-A-B)

Эритроциты, несущие гибридные гликофорины GP.Mug и GP.Bun, содержат антигены Mug, Hil, MUT, MINY и отличаются друг от друга по наличию редкого антигена Нор (MNS26), открытого в 1977 г. Reid и Lomas-Francis [202]. Эритроциты, несущие GP.Bun, имеют фенотип Нор+, а эритроциты, несущие GP.Mug, – фенотип Нор-. Оба фенотипа ассоциированы с антигеном s.

Последний отличается от обычного антигена s, поскольку некоторые высокоактивные образцы антител анти-s не выявляют его на эритроцитах M_ur⁺. Посемейные исследования показали, что гликофорин GP.M_ur синтезируется при гаплотипах N_s и M_s, а гликофорин GP.B_un – только при гаплотипе M_s (Daniels [56], Reid, Lomas-Francis [202]).

Известны также 3 других гибридных В-А-В-гликофорина.

Первый из них, обозначенный как GP.Нор, отличается от гликофоринов GP.M_ur и GP.B_un тем, что на нем отсутствует антиген H_{il} (MNS20), однако имеется TSEN (MNS33).

Второй гликофорин, получивший обозначение GP.HF, включает антигены MUT (MNS35) и MINY (MNS34), в то время как факторы M_ur (MNS10), Hut (MNS19), Нор (MNS26) и TSEN (MNS33) отсутствуют. Он ассоциирован с гаплотипом M_s.

Третий редкий гликофорин – GP.K_ip, найденный в Германии и Австралии, напоминает GP.M_ur. Отличия проявляются в реакции с антителами анти-Нор и анти-Nob: указанных антигенов эритроциты, несущие гликофорин GP.K_ip, не содержат. Редкий (менее 0,01 %) антиген Nob (MNS27) был идентифицирован с помощью антител, выделенных из сывороток анти-Нор (Reid, Lomas-Francis [202]).

Серологически определяемым продуктом некоторых гибридных генов GP(B-A-B) является антиген He (Henshaw, MNS6), описанный выше. Гибридные гены GP(B-A-B), как полагают Reid и соавт. [203], возникают вследствие вставок фрагментов GYPA различной длины в ген GYPB (см. табл. 6.7).

Антитела анти-M_ur нередко присутствуют в сыворотках анти-M_i^a в качестве компонента, который может быть выделен адсорбцией эритроцитами M_i^a+M_ur⁻. В некоторых случаях эти антитела выявляли и как моноспецифические (Blackall и соавт. [25]). Они вызывали посттрансфузионные реакции и ГБН (Broadberry и соавт. [33]). В связи с этим в некоторых странах Юго-Восточной Азии, где антиген M_ur не является редким, эритроциты M_ur⁺ включены в скрининговые панели для выявления антител анти-M_ur (Broadberry и соавт. [33]).

Антигены GP(A-B-A)

DANE и ENDA

Гликофорин GP.Dane (M_i.IX) содержит антигены M_ur (MNS10) и DANE (MNS32). Последний обнаружен Skov и соавт. в 1991 г. у членов четырех датских семей. Изучение молекулярной структуры антигена DANE показало, что небольшой фрагмент молекулы GPA заменен сегментом GPB, что, вероятно, явилось результатом кроссинговера небольших фрагментов GYPA и GYPB. Фрагмент GYPB, включающий псевдоэкзон ΨB3, заменяет некоторые участки GYPA, при этом образуются 2 гибридных фрагмента внутри экзона 3.

Последовательность аминокислотных остатков гликофорина А в положениях 35–41 (Ala-Ala-Thr-Pro-Arg-Ala-His) заменена на Pro-Ala-His-Thr-Ala-Asn гликофорина В (Daniels [56], Reid, Lomas-Francis [202]). Последовательность, происходящая из псевдоэкзона ΨВ3 *GYPB*, кодирует антиген Mur (MNS10). Во фрагменте, происходящим из *GYPА*, выявлена точковая мутация: Pe46 *GYPА* на Asn45 из *GYPB*. Этим и объясняется появление антигена DANE, а также реагирование анти-DANE-антител с эритроцитами M^{g+}.

Известен лишь 1 образец аллогенных антител анти-DANE, полученных от мужчины, не подвергавшегося гемотранфузиям.

В 2005 г. появилось сообщение Velliquette и соавт. [253] об обнаружении антител к часто встречающемуся антигену ENDA, получившему обозначение MNS44. Носитель антител анти-ENDA имел редкий фенотип ENDA–DANE+. Один из унаследованных им генов оказался редким аллелем *M^k*, другой имел гибридную природу *GYP(A-B-A)* и был почти полностью идентичен *GP.Dane*, за исключением кодона одной аминокислоты. Гибридный гликофорин содержал изолейцин в положении 65, гликофорин GP.Dane – аспарагин в положении 64 (Daniels и соавт. [58], Huang и соавт. [106]).

Vw и ENEH

Антитела анти-Vw, позволяющие идентифицировать редкий антиген Vw (Mi.I, MNS9), найдены в 1954 г. Van der Hart и соавт. [251]. Антиген назван по фамилии аллоиммунизированной родильницы (Gr. Verweyst). Антитела обусловили положительную прямую реакцию Кумбса у новорожденного, однако клинических проявлений ГБН не вызывали. Антиген Vw выявляли с частотой 0,5–0,6 % в большинстве европейских популяций, на Юго-Западе Швейцарии он встречался несколько чаще (1,43 %) (Darnborough [62]). Наличие антигена Vw на гликофоре А связывают с метионином в положении 28. Фактор Vw экспрессирован на гликофоре GPA(1–27)-GPB(28)-GPA(29–131), который контролируется гибридным геном *GYP(A-ΨB-A)* (см. табл. 6.7). Выявлена точковая мутация, приводящая к замене Thr 28 Met.

Посемейные исследования выявили ассоциацию антигена Vw с гаплотипами *Ns*, *NS*, *Ms* и *MS* в порядке убывания. Описана женщина, гомозиготная по гену *Vw*, с фенотипом Vw+M–N+S–s+. В результате повторных беременностей у нее образовались антитела к часто встречающемуся антигену ENEH (MNS40), который находится в антитетичных отношениях с Vw и Hu (MNS19). Упомянутый образец анти-ENEH-антител является единственным.

Аллоиммунные антитела анти-Vw относятся к IgM и IgG. Они активны при комнатной температуре как агглютинины, а также реагируют в непрямой антиглобулиновой пробе, комплементсвязывающей активностью не обладают. Описаны случаи посттрансфузионных реакций и ГБН иногда с тяжелыми клиническими проявлениями, причиной которых были анти-Vw-антитела (Gorlin и соавт. [85], Molthan [167], Rearden и соавт. [195], Taylor и соавт. [245]).

Антитела анти-Vw встречаются примерно у 1 % здоровых лиц (Giles [82]). Их часто находят у больных аутоиммунной гемолитической анемией.

Hut (Mi.II)

Специфические антитела, впервые описанные Giles в 1982 г., выявляли редкий антиген Hut (Hutchinson, MNS19), свойственный фенотипу GP.Hut. (Giles [82]). Эритроциты этой редкой группы (частота 0,06 % в рандомизированной выборке) реагируют с антителами анти-MUT (MNS35) (Reid, Lomas-Francis [202]). Посемейные исследования выявили ассоциацию антигена Hut с гаплотипами *MS*, *Ns* и *Ms* в порядке убывания, он ни разу не сочетался с гаплотипом *NS*.

Как и GP.Vw, GP.Hut является фенотипическим проявлением замены небольшого фрагмента *GYPА* на гомологичный сегмент *GYPВ*.

Антитела анти-Hut, так же как и анти-Vw, нередко присутствуют в виде отделяемой фракции в сыворотках анти-Mi^a (Giles и соавт. [84]). Они описывались в качестве причины ГБН. Детальное изучение специфичности разных образцов анти-Hut-антител показало, что часть из них в действительности открывает антиген MUT (MNS35). Антигены Hut и MUT отличаются друг от друга: найдены фенотипы Hut+MUT- (GP.Dane) и Hut-MUT+(GP.HF).

Nob (Mi.VII) и Jon (Mi.VIII)

Редко встречающийся антиген Nob, идентифицируемый анти-Nob-антителами, присутствует на эритроцитах, несущих гликофорины GP.Nob и GP.Jon. Последние различают по реакции с анти-Nop-антителами. Эритроциты, несущие GP.Jon, агглютинируются сывороткой анти-Nop, тогда как эритроциты, несущие GP.Nob, не агглютинируются этой сывороткой. Анти-Nop-антитела слабо реагируют также с эритроцитами, содержащими GP.Bun (Mi.VI).

Антиген Nob выявляли с частотой 0,06 % среди доноров англичан (Giles и соавт. [84]).

Посемейными исследованиями показано, что ген, обуславливающий синтез GP.Nob, наследуется с гаплотипом *MS*, в одной семье он передавался с гаплотипом *Ms*. Ген, обуславливающий синтез GP.Jon, передавался с гаплотипом *Ns*.

Антигенная специфичность гликофоринов GP.Nob и GP.Jon обусловлена заменой Arg 49 Thr внутри цепи гликофорина A, этот участок подвергается O-гликозилированию.

Кодоны, обуславливающие размещение аминокислот в определенных позициях (Thr49 и Ser52) на гликофореине GP-A.Nob, происходят из псевдоэкзона нормального гена *GYPВ*. Во многом сходные перемещения (включение небольшого по длине фрагмента *GYPВ* в *GYPА*) приводят к формированию фенотипа GP.Jon (Reid, Lomas-Francis [202]).

Большинство найденных образцов антител анти-Nob и анти-Nop имело

естественное происхождение: получены от лиц, не имевших гемотрансфузий или беременностей. Данных об их клиническом значении нет.

Антигены GP(A-B-A)KI и GP(A-B-A)Sat

Эритроциты, несущие гликофорин GP(A-B-A)KI, впервые найдены у донора-чеха и его сестры. Они содержали редкий антиген Hil (MNS20), при этом отсутствовал редкий фактор MINY (MNS34). Большинство других Hil-положительных образцов несет также и антиген MINY. Секвенирование геномной ДНК первого пробанда выявило 2 нуклеотидные замены внутри *GYP A*. Результатом оказались замены аминокислот (Arg 61 Thr, Val1 62 Gly) с образованием последовательности Pro-Glu-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu-Thr-Gly-Gln-Leu, распознаваемой антителами анти-Hil (Daniels [56]).

Антиген Sat (MNS36), идентифицируемый антителами анти-Sat, возникает в результате вставки в пептидную цепь гликофорина A небольшого сегмента гликофорина B (Daniels [56]).

Hil, TSEN, MINY и Mur

Некоторые редкие антигены системы MNS являются общими для гибридных (рекомбинантных) вариантов гликофоринов GP(A-B) и GP(B-A-B). К таким общим антигенам, присутствующим на GP(A-B) и GP(B-A-B), относят Hil (MNS20), TSEN (MNS33) и MINY (MNS34) (Reid и соавт. [204, 205]). Контролирующие их гены картированы в области слияния *GYP(A-B)* внутри интрона 3. Фактор Hil экспрессируется совместно с антигеном s, TSEN – совместно с антигеном S. Антиген MINY с антигенами S и s не связан.

Образование гликофоринов, экспрессирующих перечисленные выше редкие антигены, обусловлено слиянием экзона 3 *GYP A* и экзона 4 *GYP B*.

Гликофорины GP(A-B)Hil, GP(B-A-B)Mur, GP(B-A-B)Bun и GP(B-A-B)HF содержат треонин в позиции 29, что свойственно нормальному гликофोरину B. Эритроциты, несущие эти гликофорины, имеют фенотип Hil+TSEN-MINY+ и содержат необычный антиген s (Poole и соавт. [188]).

Гликофорины GP(A-B)JL и GP(B-A-B)Hор содержат метионин в позиции 29. Эритроциты, несущие эти гликофорины, имеют фенотип Hil-TSEN+MINY+ и необычный антиген S.

Гликофорины GP(B-A-B)Mur, GP(B-A-B)Hор и GP(B-A-B)Bun несут продукт псевдоэкзона ΨВЗ *GYP B*, активированного фрагментом слившегося с ним *GYP A*. Все эти структуры экспрессируют антиген Mur. Установлено, что анти-Mur-антитела распознают фрагмент полипептидной цепи с последовательностью аминокислот Asp-Thr-Tyr-Pro-Ala-His-Thr-Ala-Asn-Glu-Val-Ser-Glu в позиции 32–44.

GP(A-B-A)Dane содержит последовательность аминокислот Pro-Ala-His-Thr-Ala-Asn, а контролирующий ген – кодоны, происходящие из *GYP B*-псевдоэкзона ΨВЗ.

Выявлено несколько образцов сывороток, содержащих анти-Hil-антитела. В одном случае они явились причиной ГБН (Ellisor и соавт. [67]). Антитела к другим антигенам, свойственным указанным гликофоринам, вырабатываются

очень редко. Известно 5 образцов антител анти-TSEN и 1 – анти-MINY. Данные об их клиническом значении отсутствуют.

Mi^a

Впервые антитела анти-Mi^a были описаны Chown и соавт. [44] в 1951 г. Авторы полагали, что антитела распознают определенный фенотип в подсистеме Мильтенбергер. Позднее было установлено, что они являются смесью антител к нескольким антигенам: Vw, Mur, Hut, и MUT (Blackall и соавт. [25], Chandanyingyong и соавт. [36, 37], Metaxas-Buhler и соавт. [159, 163], Mohn и соавт. [165], Webb и соавт. [258]). Высказывались сомнения относительно существования собственно антигена Mi^a. Однако в последние годы получены 2 образца мышиных моноклональных анти-Mi^a-антител, позволивших идентифицировать антиген Mi^a как самостоятельный. Антиген Mi^a встречается очень редко (менее 0,01 %) у европейцев, однако среди китайцев и представителей других монголоидных популяций в Юго-Восточной Азии его частота достигает 15 %. Антитела анти-Mi^a описаны в качестве причины ГБН и посттрансфузионных гемолитических реакций [41, 167].

Антигены GP(B-A) (группа анти-Lepore)

Dantu

После того как был установлен генный механизм образования гибридных гликофоринов, стало ясно, что гены *GYP(A-B)* и *GYP(B-A)* могут кодировать синтез гликофоринов GP(A-B) и GP(B-A), содержащих антигенные антигены. Группы таких антигенов вскоре были обнаружены и обозначены как Lepore [см. *Антигены GP(A-B)*] и анти-Lepore.

Одним из первых антигенов группы анти-Lepore был открыт редко встречающийся антиген Dantu (MNS25), который выявляли преимущественно у негроидов (Contreras и соавт. [49], Moores и соавт. [169]). Позднее установлена гетерогенность фенотипа Dantu+ и выделены его типы: Ph, NE и MD (Mooges и соавт. [169], Ridgwell и соавт. [210]). Фенотип Dantu+NE+ обусловлен слиянием экзонов 1–4 *GYPB* с экзонами 5–7 *GYP A* и их дупликацией. При фенотипе Dantu+Ph+ дупликация отсутствует. Фенотип Dantu+MD+ возникает при слиянии экзонов 1–4 *GYPB* с 5–7 *GYP A*, рекомбинантный фрагмент гена встроен между нормальными *GYP A* и *GYPB* (см. табл. 6.7).

Известно несколько образцов антител анти-Dantu. Они присутствовали в сыворотках, содержащих антитела к другим редким антигенам MNS. Фракцию анти-Dantu иногда обнаруживали в сыворотках анти-S и анти-s. В большинстве случаев анти-Dantu-антитела были естественного происхождения. Посттрансфузионные реакции и ГБН, вызванные этими антителами, не описаны.

St^a (Stones) и ERIK

Антиген St^a (Stones), названный по имени человека, у которого впервые выявлены идентифицирующие этот антиген антитела, описан в 1962 г. Cleghorn [46]. Антитела анти-St^a присутствовали в полиспецифических сыворотках, а также в сыворотках анти-S.

Частота этого антигена у европеоидов менее 0,1 %, у монголоидов – 2–6 % (Broadberry и соавт. [32], Madden и соавт. [154]). Описан гомозиготный (St^a/St^a) индивид.

Антиген St^a экспрессирован на нескольких вариантах гликофоринов (см. табл. 6.7): GP.Sch, GP.Zan, GP.He, GP.Mar, кодируемых гибридными генами *GYP(B-A)*, *GYP(A-ΨB-A)* и *GYP(A-ΨE-A)* (Blumenfeld и соавт. [28], Anstee и соавт. [14, 16], Blanchard и соавт. [27], Cartron и соавт. [35], Huang и соавт. [98, 100], Rearden и соавт. [194, 196, 197]).

При секвенировании фрагментов *GYP*A выявлены замены, сказывающиеся на последовательности аминокислот в гликофореине. Псевдогены *ΨB* и *ΨE*, активированные сплайсингом, нарушают считывание некоторых участков экзона 3. Показано, что транскрипты полной длины кодируют антиген ERIK (MNS37), неполной длины – антиген St^a.

Антиген ERIK, открытый в 1993 г., синтезируется при замене Gly 59 Arg в гликофореине A (Daniels и соавт. [61]).

Клинического значения антитела анти-St^a и анти-ERIK не имеют.

Другие антигены системы MN

HAG и ENEP

Редко встречающийся антиген HAG (MNS41) антитетичен часто встречающемуся антигену ENEP (MNS39). Оба антигена открыты в 1995 г. Poole и соавт. [186] и названы по именам пробандов. Специфичность этих антигенов обусловлена заменой Ala 65 Pro в результате точковой мутации G 250 C в экзоне 4 *GYP*A.

Анти-HAG-антитела обнаружены в нескольких сыворотках, содержащих антитела к другим редко встречающимся антигенам. Указанные антитела относились к классу IgG (Poole и соавт. [186]).

Анти-ЕНЕP-антитела выявлены у мужчины, получавшего гемотрансфузии (Reid и соавт. [207]).

Анти-ЕНЕP- и анти-HAG-антитела не описаны как причина посттрансфузионных реакций и ГБН.

MARS (Marsden) и ENAV (AVIS)

Еще одну пару, находящуюся в антигенной связи, образуют антигены MARS (MNS43) и ENAV (MNS42), открытые Moulds и соавт. [171, 172], Jarolim и соавт. [120] в 1992–1996 годах. Первый антиген относят к редко, второй – к часто встречающимся. Их специфичность обусловлена точковой мутацией (С 244 А) в экзоне 4 *GYPА*, приводящей к замене Glu 63 Lys (Jarolim и соавт. [120]).

Антиген MARS (не найденный у европейцев, японцев, тайцев, перуанцев, мексиканцев) присутствует у 15 % индейцев племени Чоко (Chostaw) – коренных жителей Южной Америки (Moulds и соавт. [172]).

Подобно другим антителам к редким антигенам системы MNS, анти-MARS-антитела были найдены в сыворотках, содержащих полиспецифические антитела, в том числе к другим редко встречающимся антигенам. Данных о клиническом значении антител MARS и ENAV не опубликовано.

Vr (Verdegaal)

В 1958 г. голландские исследователи Van der Hart и соавт. [252] обнаружили новый редкий антиген системы MN, названный по фамилии семьи, среди членов которой были найдены как антитела, так и антиген, ими выявляемый. Женщина, у которой были антитела, родила трех Vr-положительных детей, ни у одного из них клинических проявлений ГБН не было.

Антиген Vr зарегистрирован только в нескольких датских семьях, а также у 3 из 1200 обследованных доноров в Нидерландах (Van der Hart и соавт. [252]). Другие найденные образцы сывороток анти-Vr содержали антитела к антигену S и иногда к антигенам Vw, M^s или Mit. Анти-Vr-антитела были представлены IgM и IgG, они реагировали при комнатной температуре и при температуре 37 °С в прямом антиглобулиновом тесте, комплемент не связывали (Poole и соавт. [187]). Трансфузионных реакций, обусловленных антителами анти-Vr, не описано.

Исследование трех датских семей показало, что ген Vr наследуется с гаплотипом Ms.

Специфичность антигена Vr определяется наличием цитозина в позиции 197 в экзоне 3 *GYPА*, что приводит к появлению на гликофоре А тирозина в позиции 47. Для сравнения: ген дикого типа (Vr-) содержит в позиции 197 гуанин, позицию 47 на гликофоре А занимает серин (Reid и соавт. [207]).

Mt^a (Martin)

В 1962 г. Swanson и Matson [241] описали антитела, открывающие редко встречающийся антиген Mt^a, названный по фамилии носителя антигена. Антитела анти-Mt^a были обнаружены в ранее известных полиспецифических сыворотках Guppy, содержащих антитела к антигенам V, M^s, Sw^a, Wr^a, Bu, Tr^a, Br^a, Pt^a, и в сыворотках Murrel, содержащих антитела к антигенам Mur, Mi^a, Sw^a, C^x и Wr^a.

Среди европеоидов антиген Mt^a встречается с частотой 0,24 %, у негроидов – в 1 % случаев. При обследовании монголоидов (жители Таиланда) Mt^a найден у 3 из 318 обследованных (Cheung и соавт. [41]).

Иммуногенные свойства антигена Mt^a обеспечиваются изолейцином в положении 58 на гликофореине А (Thr 58 Ile). На генном уровне это обусловлено тимином в позиции 230 экзона 3 *GYP A* (С 230 T).

Посемейные исследования показали, что ген Mt^a наследуется с гаплотипом *Ns* (Swanson, Matson [241]).

Антиген Mt^a устойчив к действию трипсина, однако он разрушается папаином и фицином (Cheung и соавт. [41], Reid, Storry [207]).

Подобно другим антигенам системы MNS анти- Mt^a -антитела представлены IgM и IgG. Они активны при комнатной температуре, хорошо выявляются прямой антиглобулиновой пробой, не способны связывать комплемент.

Обнаружены сыворотки, содержащие моноспецифические анти- Mt^a -антитела.

Антитела анти- Mt^a удалось получить иммунизацией кроликов эритроцитами Mt^a+ .

Описаны случаи тяжелой ГБН, обусловленной антителами анти- Mt^a (Cheung и соавт. [41], Field и соавт. [69]), в одном из них для лечения новорожденного потребовалось обменное переливание крови.

Ri^a (Ridley)

Антиген Ri^a (MNS16) открыт Cleghorn в 1962 г., встречается крайне редко: обнаружен лишь в одной изучавшейся семье. Среди 70 501 донора Лондона лиц Ri^a+ не найдено (Contreras и соавт. [48]).

Антигену Ri^a соответствует замена G 220 A в экзоне 3 *GYP A*, кодирующая Glu 55 Lis на гликофореине А (Reid и соавт. [207], Storry, Reid [236]).

Показана передача гена Ri^a по наследству с гаплотипом *MS*.

Антиген чувствителен к трипсину, устойчив к химотрипсину, папаину и проназе (Contreras и соавт. [48]).

Из 13 обнаруженных образцов анти- Ri^a -антител 12 относились к IgM, 1 – к IgG (Storry, Reid [236]). Все найденные антитела имели естественное происхождение, 12 из них присутствовали в полиспецифических сыворотках, содержащих антитела к другим редким MNS-антигенам, 1 образец содержал моноспецифические антитела. Данных о клиническом значении анти- Ri^a -антител нет.

Cl^a (Caldwell)

Антиген Caldwell (MNS17) описан в 1963 г. Wallace и Izatt [256], антитела к нему были случайно обнаружены в одной из серий сыворотки анти-B.

Антиген найден у членов двух семей (одна шотландская, другая ирландская), наследовался с гаплотипом *Ms*.

Скрининг антител эритроцитами Cl^a+ среди 5326 британских доноров позволил выявить их в 24 случаях. Все антитела имели естественное происхождение

и относились к IgM, комплемент не связывали (Reid, Lomas-Francis [202]).
Данных о клиническом значении анти-Cl^a-антител нет.

Ny^a (Nyberg)

Антиген Ny^a (MNS18) обнаружили Orjasaeter и соавт. [181] в 1964 г. и обозначили по фамилии мужчины (Nyberg), у которого он был найден. Этот антиген встречается у 0,2 % жителей Норвегии (Kornstad и соавт. [133], Schimmack и соавт. [224]) и выявлен также в 2 семьях (одна голландская, другая американская) (Pineda и соавт. [185]).

Посемейными исследованиями показано, что ген Ny^a наследуется с гаплотипом Ms в одних семьях и Ns в других (Orjasaeter и соавт. [181]). Антиген Ny^a, так же как и Mt^a, Vr, Ri^a и др. (см. табл. 6.3), является следствием точковой мутации (T 138 A) в экзоне 3 GYPА, приводящей к замещению аспарагина на глютамин в положении 27 GPA (Daniels и соавт. [57]).

Антитела анти-Ny^a являются агглютинидами IgM, их обнаруживали в 0,1 % исследованных сывороток (Kornstad и соавт. [133]). Ксеногенные анти-Ny^a-сыворотки получены иммунизацией кроликов.

M^V (Armstrong)

В 1966 г. Gershowitz и Fried [80] нашли сыворотку, которая в несепарированном виде имела специфичность анти-NM^V. Сыворотка агглютинировала эритроциты N+ и примерно 1 из 400 образцов эритроцитов M+.

Второй образец антител анти-M^V, реагирующих аналогично первому, был найден Crossland и соавт. [51].

Антиген M^V (MNS21) относится к редко встречающимся, его частота составляет около 0,2 % среди белых американцев [80], 0,6 % – у доноров англичан [51].

Экспрессия вещества M^V связана с заменой C 65 G в экзоне 2 гена GYPB, кодирующей замещение Thr 3 Ser на гликофореине B (Storry и соавт. [240]).

Отмечено, что на эритроцитах M^V+ содержание гликофореина B снижено до 25 % от обычного уровня, экспрессия антигенов S и s также снижена. Антиген N' (MNS30), присутствующий почти у всех лиц MS+ и Ms+, на эритроцитах M^V+ отсутствует (Dahr и соавт. [52, 54]).

Ген M^V передавался с гаплотипом Ms в 14 семьях, с гаплотипом MS – в 2.

Аллоиммунные антитела анти-M^V представлены классами IgM и IgG, комплемент не связывают. В единичных случаях они вызывали легкие формы ГБН, в качестве причины посттрансфузионных реакций не описаны (Reid, Lomas-Francis [202]).

Far (Kam, Kamhuber)

В 1977 г. было показано, что ранее открытые антигены Kam (обнаружен в 1966 г. Stegut и соавт. [50]) и Far (обнаружен в 1974 г. Giles [83]) оказались идентичны, для их обозначения выбран символ Far. Антитела анти-Kam были описаны как причина тяжелой посттрансфузионной реакции у больного

гемофилией, получившего до этого множественные переливания крови. Авторы публикации предположили, что за 11 лет до инцидента больной получил гемотрансфузию от того же Кам-положительного донора, приведшую к аллоиммунизации (Giles [83], Speiser и соавт. [233]).

Антиген *Far* (MNS22) встречается очень редко и найден всего в 2 семьях, носящих фамилии Kamhuber и Far. Все описанные образцы аллоиммунных антител анти-*Far* были IgG, реагировали в непрямой антиглобулиновой пробе, комплемент не связывали. Помимо указанной выше трансфузионной реакции, описан случай тяжелой ГБН, обусловленной антителами анти-*Far* (Giles [83]). Исследование семьи показано, что ген *Far* передается с гаплотипами *Ns* и *MS* (Giles [83]).

s^D (Dreyer)

Антиген s^D (MNS23) найден в 1978 г. Shapiro и соавт. [227] всего в одной южноафриканской семье, носящей фамилию Dreyer, где в 4 поколениях носителем антигена s^D был 41 человек.

Антиген s^D является очень редкой разновидностью антигена s и, так же как этот антиген, экспрессирован на гликофоре B и передается по наследству с гаплотипом *Ms*. Молекулярно-генетические исследования показали, что он связан с замещением C 173 G в экзоне 4 гена *GYPB*, кодирующим в гликофоре B замену Pro 39 Arg (Storry и соавт. [240]). На эритроцитах s^{D+} экспрессия антигенов S и s снижена (Shapiro и соавт. [227]).

Аллоиммунные антитела анти-s^D относились к классу IgG, реагировали в прямом антиглобулиновом тесте, комплемент не связывали. В семье Dreyer у одних детей s^{D+} проявлений ГБН не было, другие перенесли ГБН различной степени тяжести (Shapiro и соавт. [227]). Трансфузионные реакции, обусловленные антителами анти-s^D, не описаны.

Mit (Mitchell)

Фактор Mit (MNS24) обнаружен Battista и соавт. [21] в 1980 г. в семье Mitchell. У мужа был указанный антиген, а в сыворотке крови его жены присутствовали антитела.

Антиген встречался с частотой 0,1 % среди жителей Европы. Его специфичность обусловлена мутацией G 161 A в экзоне 4 *GYPB*^S, в результате чего на гликофоре B имеет место замена Arg 35 His. У носителей гена дикого типа (лиц Mit-) в позиции 161 *GYPB* был гуанин, а гликофорин B соответственно содержал аргинин в позиции 35 (Storry и соавт. [240]).

Найденные образцы антител анти-Mit относились к классу IgG, реагировали в непрямом антиглобулиновом тесте. Трансфузионных реакций, обусловленных этими антителами, не описано. У новорожденных сенсibilизированных родильниц отмечали положительную прямую пробу Кумбса, обусловленную анти-Mit-антителами, однако клинических проявлений гемолитической болезни у детей не наблюдали. Отмечено, что на эритроцитах Mit+ антигены S и s

слабо выражены (Skradski и соавт. [230]). Ген *Mit* наследовался с гаплотипом *MS*, реже – с гаплотипами *NS* и *Ms*.

Or (Orriss)

Редкий антиген Or (MNS31) обнаружен Cleghorn, Jenkins и Koster в 1964 г. при обследовании семьи австралийцев. Семь человек из трех поколений этой семьи были Or+, а у одного из членов семьи, страдавшего аутоиммунной гемолитической анемией, присутствовали анти-Or-антитела. Однако эти сведения не были опубликованы указанными авторами.

Связь антигена Or с системой MNS была установлена в 1987 г. Васон и соавт. [18].

Фенотип Or+ выявлен у двух из 17 200 обследованных японцев [249], у 1 ямайца и 1 американца африканского происхождения.

Антиген Or детерминирован замещением С 148 Т в экзоне 3 *GYPА*. Последнее приводит к замене аминокислот Arg 31 Trp (Tsuneuama и соавт. [249]).

Ген *Or* передавался по наследству с гаплотипом *Ms*.

При скрининге около 17 тыс. сывороток крови здоровых лиц в 20 из них были найдены анти-Or-антитела. Антитела указанной специфичности были идентифицированы в 5 из 50 образцов сывороток, содержащих антитела к другим редко встречающимся антигенам системы MNS.

Аллоиммунные анти-Or-антитела послужили причиной ГБН средней тяжести (Васон и соавт. [18], Reid и соавт. [206]). Посттрансфузионные реакции, обусловленные антителами анти-Or, не описаны.

Os^a

Редкий антиген Os^a (MNS38) хотя и связан с системой MNS, но относится к категории семейных. Он найден Seno и соавт. [226] в 1983 г. в одной японской семье из г. Осака (откуда и название антигена). Эта семья до настоящего времени является единственной, где отец и некоторые из детей являлись носителями антигена Os^a, а у матери присутствовали анти-Os^a-антитела. Других индивидов Os^a+ при обследовании 50 000 доноров японцев не обнаружено.

Антиген Os^a устойчив к воздействию трипсина, однако разрушается папаином, фицином и проназой.

Передача гена *Os^a* по наследству происходит с гаплотипом *Ms*. Секвенирование гена *GYPА* у Os^a-положительного лица выявило точковую мутацию С 217 Т в экзоне 3, повлекшую замену Pro 54 Ser в GPA. Последующими исследованиями установлено, что анти-Os^a-антитела распознают аминокислотную последовательность Val-Arg-Thr-Val-Tyr-Pro-Pro-Glu-Glu-Thr-Gly-Glu гликофорина А (Daniels и соавт. [57]).

Антитела анти-Os^a присутствовали в виде фракций в нескольких образцах сывороток, содержащих антитела к другим редко встречающимся антигенам гликофорина А (Daniels [56]). Анти-Os^a-антитела не были обнаружены при

исследовании сывороток крови более 100 тыс. доноров японцев. Данных о клиническом значении антител анти-Os^a не опубликовано.

Антигены гликозилированных гликофоринов

Отмечено, что некоторые аллоиммунные сыворотки реагировали преимущественно с эритроцитами M⁺ или N⁺, однако их специфичность нельзя было отнести к анти-M или анти-N. Нетипичные, но связанные с системой MNS перекрестные реакции наблюдали с эритроцитами негроидов и европеоидов. Отдельные образцы антител реагировали более интенсивно с эритроцитами гетерозигот M/N, чем с эритроцитами гомозигот M/M. Эффекта дозы в отношении антигенов M и N такие антитела не проявляли (Greenwalt и соавт. [88]).

Постепенно становились понятными закономерности реагирования и серологического своеобразия антител системы MNS. Реакции многих образцов антител MNS зависели от олигосахаридных остатков, которые несут гликофорины A и B.

Выше упоминалось, что полиморфизм антигенов MNS и соответственно антител обусловлен соответствующими генами: *GYP A* и *GYP B*, определяющими последовательность аминокислот в терминальных участках гликофоринов A и B. Вместе с тем существуют антитела MNS, которые распознают олигосахариды, локализованные вблизи этих терминальных участков. Антигены, распознаваемые такими антителами, являются продуктом гликозилтрансферазных генов. Поскольку гены гликозилтрансфераз и гликофоринов независимы, продуцируемые ими антигены хотя и связаны перекрестными реакциями с системой MN, но в эту систему не включены.

Hu, M₁, Tm, Sj и Can

Серология и генетика

Антиген Hu (Hunter) известен очень давно. Он был открыт в 1934 г., вслед за M и N, Ландштейнером и сотрудниками [140] иммунизацией кроликов эритроцитами негра по фамилии Hunter. Полученные специфические анти-Hu-антитела реагировали с эритроцитами приблизительно 7 % американских негров. Среди европеоидов антиген Hu встречался редко. Посемейные исследования показали, что ген *Hu* передается в соответствии с законом Менделя.

Wright и соавт. [265] описали антитела анти-Sext аллоиммунного происхождения, идентичные анти-Hu. Они реагировали с эритроцитами 24 % негроидов, содержащих антигены Hu и N, положительных реакций с эритроцитами европеоидов не отмечено.

Антиген M₁ присутствует только на эритроцитах M⁺. Анти-M₁-антитела были получены как комбинированные с анти-M из крови лиц M-N⁺. Положительные реакции наблюдали с эритроцитами 24 % негроидов. Позднее были описаны 2 образца сывороток анти-M₁, полученные от лиц M+N⁺. Они

реагировали с эритроцитами 17 % негроидов и менее чем 1 % европеоидов (Francis и соавт. [71]).

Антигены Tm и Sj идентифицированы в 1965–1968 годах. Issitt и соавт. [114, 115]. Анти-Tm-антитела реагируют преимущественно с эритроцитами N+. Большинство лиц фенотипа M+N+Tm+ являются M₁-положительными. Анти-Sj-антитела идентифицированы в качестве самостоятельной фракции в сыворотке, содержащей анти-Tm-антитела. Как и антиген Tm, антиген Sj выявлен исключительно у лиц N+ (Issitt и соавт. [115, 117]).

Антиген Can (Canner) открыт с помощью аллоиммунных антител. Описан всего 1 образец антител этой специфичности. Антитела реагировали с эритроцитами 60 % негроидов и 27 % европеоидов. Большинство лиц M₁+ были Can+ (Dahr [54], Judd и соавт. [126]).

Биохимия

Эксперименты с эритроцитами, предварительно лишенными сиаловой кислоты показали, что антитела анти-Can и анти-Tm проявляли себя подобно анти-M и анти-N соответственно.

Как было установлено Issitt и соавт. [114, 119], серологическую активность антигенов Nu, M₁, Tm, Sj и Can обеспечивал N-ацетилгалактозамин, расположенный на O-гликанах в позициях 2–4 терминальных участков гликофоринов A и B. Идентифицированы альтернативные олигосахариды, в которых сиаловая кислота замещена N-ацетилгалактозамином. Данную особенность чаще выявляли у негроидов. Гликозилированные гликофорины взаимодействовали с антителами анти-Nu, анти-M₁, анти-Tm, анти-Sj и анти-Can независимо от наличия антигена M или N (Dahr [54], Issitt и соавт. [114]). Таким образом, антитела перечисленной специфичности способны распознавать продукты генов, контролирующих O-гликозилирование N-терминальных участков гликофоринов.

Посемейными исследованиями показана наследственная передача соответствующих аллелей (Issitt и соавт. [119]).

Антигены T, Tn и Cad

Антигены T, Tn и Cad, как и предыдущая серия антигенов, не относятся к системе MNS. Их синтез осуществляется связыванием O-гликанов с гликофоринами.

Антигены T и Tn на нормальных эритроцитах отсутствуют. Они появляются, когда клеточная мембрана эритроцитов модифицирована протеолитическими ферментами, расщепляющими сиаловые кислоты, вирусами или иными воздействиями. Такие эритроциты приобретают полиагглютинабельные свойства, поскольку практически все сыворотки крови человека, включая аутологичные, содержат холодовые анти-T- и анти-Tn-антитела.

Феномен полиагглютинабельности может быть воспроизведен *in vitro* обработкой эритроцитов сиалидазами.

Полиагглютинабельность эритроцитов наблюдают у некоторых больных онкологическими заболеваниями или генерализованными инфекциями. Она обусловлена бактериальными нейраминидазами, которые расщепляют тетрасахариды О-гликанов и таким образом формируют или высвобождают скрытые в мембране эритроцитов антигены Т и Тп.

При Т- и Тп-активации в мембране эритроцитов снижается концентрация антигенов М и N вследствие их модификации. Интересно отметить, что на эритроцитах En^a- (GPA-дефицитных) концентрация антигена Т существенно ниже, чем на En^{a+} , что еще раз подчеркивает структурную общность антигенов Т, Тп и антигенов М, N.

Фенотип Cad^+ обусловлен дисиалопентасахаридом, который образуется присоединением к О-гликану дополнительных молекул N-ацетилгалактозамина через галактозу (Reid [208]).

Гликофорины в биологии и эволюции человека

Интенсивно гликозилированные экстрацеллюлярные участки гликофоринов содержат большое количество сиаловых кислот, придающих мембране эритроцитов отрицательный заряд. Это обеспечивает взаимное отталкивание эритроцитов, препятствует их агрегации, повышает их текучесть в кровеносных сосудах и капиллярах.

Гликофорины связаны с другими структурами эритроцитной мембраны: протеином полосы 3, Rh-ассоциированным гликопротеином и др. Доказательством тому является отсутствие на гликофориндефицитных эритроцитах антигенов Wt^b системы Diego и Duclos (Issitt и соавт. [116], Reid [198], Schmidt и соавт. [225]). Антиген Duclos был включен в систему Rh (и получил обозначение Rh38), однако позднее был выведен из нее (Daniels [56], Habibi и соавт. [89]).

Гликофорины присутствуют исключительно на клетках эритроидного ряда, начиная с ранних предшественников эритроцитов (Bony и соавт. [30], Daniels и соавт. [59]). Полагают, что они предохраняют эритроциты от лизиса эндогенным комплементом, поскольку препятствуют связыванию компонентов C5b-7.

Установлено, что определенные типы гликофорина могут служить биологическим мостом, по которому в силу химического сродства возбудитель малярии *Plasmodium falciparum* проникает в эритроцит (Hadley и соавт. [90], Mitchell и соавт. [164], Pasvol и соавт. [183], Sim и соавт. [228]). Другие типы гликофорина недоступны для этого паразита, что обеспечивает невосприимчивость к малярии.

В экспериментах *in vitro* показано, что клетки с пониженным содержанием гликофорина А и В (En^a- , S-s-U-), а также обработанные трипсином поражаются малярийным плазмодием значительно реже (Hadley и соавт. [90]). Полагают, что повышенная частота фенотипа S-s-U- среди жителей эндемичных по малярии зон является следствием естественного отбора: индивиды S-s-U- имели преимущество, поскольку оказались более устойчивыми к инвазии, чем лица, имеющие другой фенотип.

Описаны уропатогенные штаммы *Escherichia coli*, вызывающие агглютина-

цию эритроцитов М+. Таким образом, М-несущие гликофорины адсорбируют (I этап нейтрализации) продукты жизнедеятельности указанного штамма кишечной палочки.

Отмечена способность гликофоринов взаимодействовать с бактериальными токсинами, гемолизирующими эритроциты (гемолизирующие штаммы *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*).

Гены *GYPА*, *GYPВ* и *GYPE* имеют высокую степень гомологии, тем не менее некоторые особенности их строения позволили сформулировать гипотезу их филогенеза. Высказано предположение (Daniels [56]), что первым в эволюции человека сформировался ген *GYPА*. Второй ген, *GYPВ*, возник позднее в результате дупликации *GYPА*, а локус *GYPE* произошел вследствие удвоения *GYPВ*.

Интересная деталь: ген *GYPА* обнаружен у всех без исключения приматов, *GYPВ* – только у некоторых высших обезьян: шимпанзе и горилл. У орангутангов и гиббонов ген *GYPВ* отсутствует (Rearden и соавт. [196]). Таким образом, имеются некоторые основания полагать, что *GYPВ* и *GYPE* в эволюционном аспекте являются более поздней субстанцией.

Эритроциты некоторых человекообразных обезьян несут антигены, обладающие N-подобной серологической активностью. Эритроциты шимпанзе содержат N-подобные антигены.

В целом совокупность полиморфных признаков системы MNS представляет собой уникальную модель, позволяющую глубже понять механизм формирования антигенного многообразия тканей человека.

Список литературы

1. *Групповые системы крови и гемотранфузионные осложнения* / под ред. проф. М.А. Умновой. – М.: Медицина, 1989. – 160 с.
2. *Доссе Ж.* (Dausset J) Иммуногематология / пер. с фр. Ю.И. Лорие / под ред. П.Н. Косякова. – М: Медгиз, 1959. – 638 с.
3. *Ичаловская Т.А., Пискунова Т.М.* Частота групп крови MNSs // Пробл. гематол. – 1975. – № 7. – С. 10–12.
4. *Косяков П.Н.* Изоантигены и изоантитела человека в норме и патологии. – М.: Медицина, 1974. – 360 с.
5. *Майский А., Кучера Л.* Появление антител анти-с и анти-М после повторных переливаний крови у больной, страдающей системной красной волчанкой // Пробл. гематол. – 1960. – № 7. – С. 52–56.
6. *Михайлова А.А., Ичаловская Т.А.* Гемолитическая болезнь новорожденного при несовместимости крови матери и плода по фактору М // Пробл. гематол. – 1971. – № 7. – С. 46–48.
7. *Прокон О., Гёлер В.* Группы крови человека / пер. с нем. А.С. Гладких / под ред. В.В. Томилина. – М.: Медицина, 1991. – 512 с.
8. *Скудицкий А.Е.* Редкий случай аллоиммунизации матери антигеном М плода // Гематол. и трансфузиол. – 1987. – № 12. – С. 41–42.
9. *Туманов А.К., Томилин В.В.* Наследственный полиморфизм изоантигенов и ферментов в крови в норме и патологии. – М.: Медицина, 1969. – 407 с.
10. *Akane A, Mizukame H, Shiono H.* Classification of standard alleles of the MN blood group system // Vox Sang. – 2000. – V. 79. – P. 183–187.

11. Allen F.H., Corcoran P.A., Kenton H.B., Breare N. M^g, a new blood group antigen in the MNS system // *Vox Sang.* – 1958. – V. 3. – P. 81–91.
12. Allen F.H., Madden H.J., King R.W. The MN gene MU, which produces M and U but no N, S, or s // *Vox Sang.* – 1963. – V. 8 –P. 549–556.
13. Alperin J.H., Riglin H., Branch D.R. et al. Anti-M causing delayed hemolytic transfusion reaction. // *Transfusion.* – 1983. – V. – 23. – P. – 322–324.
14. Anstee D.J. The nature and abundance of human red cell surface glycoproteins // *J. Immunogenet.* – 1990. – V. 17. – P. 219–225.
15. Anstee D.J., Barker D.M., Judson P.A., Tanner M.J.A. Inherited sialoglycoprotein deficiencies in human erythrocytes of type En(a-) // *Brit. J. Haemat.* – 1977. – V. 35. – P. 309–320.
16. Anstee D.J., Mawby W.J., Parsons S.F. et al. A novel hybrid sialoglycoprotein in St^a positive human erythrocytes // *J. Immunogenet.* – 1982. – V. 9. – P. 51–55
17. Anstee D.J., Tanner M.J.A. Genetic variants involving the major membrane sialoglycoprotein of human erythrocytes // *Biochem. J.* – 1978. – V. 175. – P. 149–157.
18. Bacon J.M., Macdonald E.B., Young S.G., Connell T. Evidence that the low frequency antigen Orriss is part of the MN blood group system // *Vox Sang.* – 1987. – V. 52. – P. 330–334.
19. Baldwin M.L., Barrasso C., Gavin J. The first example of a Raddon-like antibody as a cause of a transfusion reaction // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 86–89.
20. Ballas S.K., Dignam C., Harris M., Marcolina M.J. A clinically significant anti-N in a patient whose red cells were negative for N and U antigens // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 377–380.
21. Battista N., Stout T.D., Lewis M., Kaita H. A new rare blood group antigen: 'Mit'. Probable genetic relationship with the MNSs blood group system // *Vox Sang.* – 1980. – V. 39. – P. 331–334.
22. Beattie K.M., Zuelzer W.W. The frequency and properties of pH-dependent anti-M // *Transfusion.* – 1965. – V. 5. – P. 322–326.
23. Beck M.L., Hardman J.T. Anti-s reagents // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 479.
24. Bell C.A., Zwicker H. pH-dependent anti-U in autoimmune hemolytic anemia // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 86–89.
25. Blackall D.P., Ugorski M., Pahlsson P. et al. A molecular biologic approach to study the fine specificity of antibodies directed to the MN human blood group antigens // *Immunol.* – 1994. – V. 152. – P. 2241–2247.
26. Blanchard D. Human red cell glycoporphins: biochemical and antigenic properties // *Transfus. Med. Rev.* – 1990. – V. 4. –P. 170–186.
27. Blanchard D., Cartron J.-P., Rouger P., Salmon C. Pj variant, a new hybrid MNSs glycoprotein of the human red-cell membrane // *Biochem J.* – 1982. – V. 203. – P. 419–26.
28. Blumenfeld O.O., Aclamany A.M., Kikuchi M. et al. Membrane glycoporphins in St^a blood group erythrocytes // *Biol. Chem.* – 1986. – V. 261. – P. 5544–5552.
29. Blumenfeld O.O., Adamany A.M., Puglia K.V. Amino acid and carbohydrate structural variants of glycoprotein products (M-N glycoproteins) of the M-N allelic locus // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1981. – V. 78. – P. 747–751.
30. Bony V., Gane P., Bailly P., Cartron J.-P. Time-course expression of polypeptides carrying blood group antigens during human erythroid differentiation // *Brit. J. Haemat.* – 1999. – V. 107. – P. 263–274.
31. Booth P.B. A 'new' blood group antigen associated with S and s // *Vox Sang.* – 1972. – V. 22. – P. 524–528.
32. Broadberry R.E., Chang F.C., Jan Y.S., Lin M. The distribution of the red-cell St^a (Stones) antigen among the population of Taiwan. // *Transfus. Med.* – 1998. – V. 8. – P. 57–58.
33. Broadberry R.E., Ein M. The distribution of the MiIII (GP.Mur) phenotype among the population of Taiwan // *Transfus. Med.* – 1996. – V. 6. – P. 145–148.
34. Brocteur J. The M^gS gene complex of the MNSs blood group system, evidenced in a Sicilian family // *Hum. Hered.* – 1969. – V. 19. – P. 77–85.

35. *Cartron J.-P., Rahuel C.* Human erythrocyte glycoporphins: protein and gene structure analyses // *Transfus. Med. Rev.* – 1992. – V. 6. – P. 63–92.
36. *Chandanayingyong D., Pejrachancira S.* Separable anti-Hut which is specific for class II of the Miltenberger complex // *Vox Sang.* – 1975. – V. 28. – P. 149–151.
37. *Chandanayingyong D., Pejrachandra S.* Studies on the Miltenberger complex frequency in Thailand and family studies // *Vox Sang.* – 1975. – V. 28. – P. 152–5.
38. *Chandanayingyong D., Pejrachandra S., Poole J.* Three antibodies of the MNSs system and their association with the Miltenberger complex of antigens. I. Anek serum // *Vox Sang.* – 1977. – V. 32. – P. 272–273.
39. *Chapman J., Murphy M.F., Waters A.H.* Chronic cold haemagglutinin disease due to an anti-M-like autoantibody // *Vox Sang.* – 1982. – V. 42. – P. 272–277.
40. *Chasis J.A., Mohandas N.* Red blood cell glycoporphins // *Blood.* – 1992. – V. 80. – P. 1869–1879.
41. *Cheung C.C., Challis D., Fisher D.* et al. Anti-Mt^a associated with three cases of hemolytic disease of the newborn // *Immunohematology.* – 2002. – V. 18. – P. 37–39.
42. *Chiofolo J.T., Reid M.E., Charles-Pierre D.* LISS-dependent autoantibody with apparent anti-U specificity // *Immunohematology.* – 1995. – V. 11 – P. 8–19.
43. *Chown B, Lewis M, Kaita H.* The inheritance of the MNSs blood groups in a Caucasian population sample // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1967. – V. 19. – P. 86–93.
44. *Cleghorn T.E.* A memorandum on the Miltenberger blood groups // *Vox Sang.* – 1966. – V. 11 – P. 219–222.
45. *Cleghorn T.E.* MNSs gene frequencies in English blood donors // *Nature.* – 1960. – V. 187. – P. 701.
46. *Cleghorn T.E.* Two human blood group antigens, St^a (Stones) and Ri^a (Ridley), closely related to the MNSs system // *Nature.* – 1962. – V. 195. – P. 297–298.
47. *Constantoulis N.C., Paidoussis M., Dunsford I.* A naturally occurring anti-S agglutinin // *Vox Sang.* – 1955. – V. 5. – P. 143–144.
48. *Contreras M., Armitage S.E., Stebbing B.* The MNSs antigen Ridley (Ri^a) // *Vox Sang.* – 1984. – V. 46. – P. 360–365.
49. *Contreras M., Green C., Humphreys J.* et al. Serology and genetics of an MNSs-associated antigen Dantu // *Vox Sang.* – 1984. – V. 46. – P. 377–386.
50. *Cregut R., Liberge G., Yvart J.* et al. A new rare blood group antigen, 'FAR', probably linked to the MNSs system // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26 – P. 194–198.
51. *Crossland J.D., Pepper M.D., Giles C.M., Ikin E.W.* A British family possessing two variants of the MNSs blood group system, M^V and a new class within the Miltenberger complex // *Vox Sang.* – 1970. – V.18. – P. 407–413.
52. *Dahr W.* Immunochemistry of sialoglycoproteins in human red blood cell membranes // Vengelen-Tyler V, Judd WJ, eds. *Recent advances in blood group biochemistry.* – Arlington, VA: American Association of Blood Banks, 1986. – P. 23–65.
53. *Dahr W.* Miltenberger subsystem of the MNSs blood group system: review and outlook // *Vox Sang.* – 1992. – V. 62. – P. 129–135.
54. *Dahr W.* Serology, genetics and chemistry of the MNSs blood group system // *Blood Transfus. Immunohaematol.* – 1981. – V. 24. – N 1. – P. 85–95.
55. *Dahr W., Uhlenbruck G., Jansen E., Schmallsch R.* Different N-terminal amino acids in the MN glycoprotein from MM and NN erythrocytes // *Hum.Genet.* – 1977. – V. 35. – P. 335–359.
56. *Daniels G.L.* *Human Blood Groups.* – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
57. *Daniels G.L., Bruce E.J., Mawby W.J.* et al. The low frequency MNS blood group antigens Ny^a (MNS18) and Os^a (MNS38) are associated with GPA amino acid substitutions // *Transfusion.* – 2000. – V. 40. – P. 555–559.

58. Daniels G.L., Flegel W.A., Fletcher A. et al. International society of blood transfusion committee on terminology for red cell surface antigens: Cape Town report // *Vox Sang.* – 2007. – V. 92. – P. 250–253.
59. Daniels G.L., Green C. Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78 (Suppl. 1). – P. 149–153.
60. Daniels G.L., Green C.A., Okubo Y. et al. SAT, a 'new' low frequency blood group antigen, which may be associated with two different MNS variants // *Transfus. Med.* – 1991. – V. 1. – P. 39–45.
61. Daniels G.L., Green C.A., Poole J. et al. ERIK, a low frequency red cell antigen of the MNS blood group system associated with St^a // *Transfus. Med.* – 1993. – V. 3. – P. 129–35.
62. Darnborough J. Further observations on the Verweyst blood group antigen and antibodies // *Vox Sang.* – 1957. – V. 2. – P. 362–367.
63. Darnborough J., Dunsford I., Wallace J.A. The En^a antigen and antibody: a genetical modification of human red cells affecting their blood grouping reactions // *Vox Sang.* – 1969. – V. 17. – P. 241–255.
64. Drachmann O., Jansen K.B. Haemolytic disease of the newborn due to anti-s // *Scand. J. Haemat.* – 1969. – V. 6. – P. 93–98.
65. Duguid J.K.M., Bromilow I.M., Entwistle C.D., Wilkinson R. Haemolytic disease of the newborn due to anti-M // *Vox Sang.* – 1995 – V. 68 – P. 195–196.
66. Dzik W.H., Darling C.A. Positive direct antiglobulin test result in dialysis patients resulting from antiformaldehyde antibodies // *Amer. J. Clin. Path.* – 1989. – V. 92. – P. 214–217.
67. Ellisor S.S., Zelinski D., Sugawara E. et al. A second example of anti-Hil // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 402.
68. Fabijanska-Mitek J., Kopec J., Seyfried H. Autoimmune haemolytic anaemia with autoantibody of anti-S specificity (Abstract) // *Vox Sang.* – 1994. – V. 67 (Suppl. 2). – P. 123.
69. Field T.E., Wilson T.E., Dawes B.J., Giles C.M. Haemolytic disease of the newborn due to anti-Mt^a // *Vox Sang.* – 1972. – V. 22. – P. 432–437.
70. Figur A.M., Rosenfield R.E. The crossreaction of anti-N with type M erythrocytes // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P. 169–174.
71. Francis A.M., Hatcher D.E. MN blood types. The S–s–U+ and M₁ phenotypes // *Vox Sang.* – 1966. – V. 11. – P. 213–248.
72. Fukuda M. Molecular genetics of the glycophorin A gene cluster // *Semin. Hemat.* – 1993. – V. 30. – P. 138–151.
73. Furlong M.B., Monaghan W.P. Delayed hemolytic episodes due to anti-M // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 45–49.
74. Furthmayr H., Metaxas M.N., Metaxas-Buhler M. M^s and M^c: mutations within the amino-terminal region of glycophorin A // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1981. – V. 78. – P. 631–635.
75. Furuhielm U., Myllyla G., Nevanlinna H.R. et al. The red cell phenotype En(a–) and anti-En^a: serological and physicochemical aspects // *Vox Sang.* – 1969. – V. 17. – P. 256–278.
76. Gahmberg C.G., Myllyla G., Leicola J. et al. Absence of major sialoglycoprotein in the membrane of human En(a–) erythrocytes and increased glycosylation of band 3 // *J. Biol. Chem.* – 1976. – V. 251. – P. 6108.
77. Gales S.M., Klein H.G., Holland P.V. Alloimmunization in two multitransfused patient populations // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – N 4. – P. 462–466.
78. Garratty G. Specificity of autoantibodies reacting optimally at 37°C // *Immunohematology.* – 1999. – V. 15. – P. 24–40.
79. Garratty G., Arndt P., Tsuneta R., Kanter M. Fatal hemolytic anemia associated with autoanti-N // *Transfusion.* – 1994. – V. 34. – P. 208.
80. Gershowitz H., Fried K. Anti-M^v a new antibody of the MNSs blood group system. I. M^v, a new inherited variant of the M gene // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1966. – V. 18. – P. 264–281.

81. *Giblett E.R., Chase J., Crealock F.W.* Hemolytic disease of the newborn resulting from anti-s antibody: report of a fatal case resulting from the fourth example of anti-s antibody // *Amer. J. Clin. Path.* – 1958. – V. 29. – P. 254–256.
82. *Giles C.M.* Serological activity of low frequency antigens of the MNSs system and reappraisal of the Miltenberger complex // *Vox Sang.* – 1982.–V. 42. – P. 256–261.
83. *Giles C.M.* The identity of Kamhuber and Far antigens // *Vox Sang.* – 1977. – V. 32. – P. 269–271.
84. *Giles C.M., Chandanayingyong D., Webb A.J.* Three antibodies of the MNSs system and their association with the Miltenberger complex of antigens. III. Anek. Raddon and Lane antisera in relation to each other and the Miltenberger complex // *Vox Sang.* – 1977. – V. 32. – P. 277–279.
85. *Gorlin J.B., Beaton M., Poortenga M.* et al. Anti-Vw causing a case of clinically significant hemolytic disease of the newborn // *Transfusion.* – 1996. – V. 36. – P. 938–939.
86. *Green C., Daniels G.L., Skov F., Tippett P.* The M^{g+} MNS blood group phenotype: further observations // *Vox Sang.* – 1994. – V. 66. – P. 237–241.
87. *Greenwalt T.J., Sasaki T., Sanger R.* et al. An allele of the S(s) blood group genes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* –1954 – V. 40 – P. 1126–1129.
88. *Greenwalt T.J., Sasaki T., Steane E.A.* Second example of anti-N in a blood donor of group MN // *Vox Sang.* – 1966. – V. 11 – P. 184–188.
89. *Habibi B., Fouillade M.T., Duedari N.* et al. The antigen Duclos: a new high frequency red cell antigen related to Rh and U // *Vox Sang.* – 1978. – V. 34. – P. 302–309.
90. *Hadley T.J., McGinniss M.H., Klotz F.W., Miller L.H.* Blood group antigens and invasion of erythrocytes by malaria parasites // *Red Cell Antigens and Antibodies / G. Garratty,* ed. – Arlington VA: American Association of Blood Banks, 1986. – P. 17–33.
91. *Heiken A.* A genetic study of the MNSs Blood. group system // *Hereditas.* – 1965. – V. 53. – P. 187–211.
92. *Heiken A., Ikin E.W., Martensson L.* On the M^k allele of the MNSs system // *Acta. Genet.* – 1967. – V. 17. – P. 328–337.
93. *Hirsch W., Moores P., Sanger R., Race R.R.* Notes on some reactions of human anti-M and anti-N sera // *Brit. J. Haemat.* – 1957. – V. 3. – P. 134–156.
94. *Hodson C., Lee D., Cooper D.C.* et al. M^k in three generations of an English family // *J. Immunogenet.* – 1979. – V. 6. – P. 391–401.
95. *Hoekstra A., Albert A.P., Newell G.A.I., Moores P.* S–s–U– phenotype in South African Negroes // *Vox Sang.* – 1975. – V. 29. – P. 214–216.
96. *Howell E.D., Perkins H.A.* Anti-N-like antibodies in the sera of patients undergoing chronic hemodialysis // *Vox Sang.* – 1972. –V. 23 –P. 291–299.
97. *Huang C.-H., Blumenfeld O.O.* MNSs blood groups and major glycoporphins: molecular basis for allelic variation // *Molecular basis of major human blood group antigens / J.-P. Cartron, P. Rouger,* eds. – New York: Plenum Press, 1995. – P. 153–183.
98. *Huang C.-H., Blumenfeld O.O.* Multiple origins of the human glycoporphin *St^a* gene: identification of hot spots for independent unequal homologous recombinations // *J. Biol. Chem.* – 1991. – V. 266. – P. 23306–23314.
99. *Huang C.-H., Blumenfeld O.O., Reid M.E.* et al. Alternative splicing of a novel glycoporphin allele GP.He(GL) generates two protein isoforms in the human erythrocyte membrane // *Blood.* – 1997. – V. 90. – P. 391–397.
100. *Huang C.-H., Guizzo M.E., Kikuchi M., Blumenfeld O.O.* Molecular genetic analysis of a hybrid gene encoding St^a glycoporphin of the human erythrocyte membrane // *Blood.* –1989. – V. 74. – P. 836–843.
101. *Huang C.-H., Kikuchi M., McCreary J., Blumenfeld O.O.* Gene conversion confined to a direct repeat of the acceptor splice site generates allelic diversity at human glycoporphin (GYP) locus // *J. Biol. Chem.* – 1992. – V. 267. – P. 3336–3342.

102. Huang C.-H., Lomas C., Daniels G.L., Blumenfeld O.O. Glycophorin He(St^a) of the human red cell membrane is encoded by a complex hybrid gene resulting from two recombinational events // *Blood*. – 1994. – V. 83. – P. 3369–3376.
103. Huang C.-H., Reid M.E., Blumenfeld O.O. Exon skipping caused by DNA recombination that introduces a defective donor splice site into the human glycophorin A gene // *J. Biol. Chem.* – 1993. – V. 268. – P. 4945–52.
104. Huang C.-H., Reid M.E., Blumenfeld O.O. Remodeling of the transmembrane segment in human glycophorin by aberrant RNA splicing // *J. Biol. Chem.* – 1994 – V. 269 – P. 10804–10812.
105. Huang C.-H., Reid M.E., Daniels G.L., Blumenfeld O.O. Alteration of splice site selection by an exon mutation in the human glycophorin A gene // *J. Biol. Chem.* – 1993. – V. 268. – P. 25902–25908.
106. Huang C.-H., Skov F., Daniels G. et al. Molecular analysis of human MiIX gene shows a silent segment transfer and untemplated mutation resulting from gene conversion via sequence repeats // *J. Biol. Chem.* – 1992. – V. 80. – P. 2379–2387.
107. Huang C.-H., Spruell P., Moulds J.J., Blumenfeld G.G. Molecular basis for the human erythrocyte glycophorin specifying the Miltenberger class I (Mi.I) phenotype // *Blood*. – 1992. – V. 80. – P. 257–263.
108. Ikin E.W. The production of anti-M^g in rabbits // *Vox Sang.* – 1966. – V. 11. – P. 217–218.
109. Ikin E.W., Mourant A.E. A rare blood group antigen occurring in Negroes // *Brit. Med. J.* – 1951. – V. i. – P. 456 – 457.
110. Immel C.C., Mc'Ferson M., Hay S.N. et al. // Severe hemolytic anemia due to auto anti-N // *Immunohematology*. – 2005. – V. 21. – P. 63–65.
111. Inglis G, Anstee D.J., Giles C.M. et al. Probable *En^aEn* heterozygotes in two British families // *J. Immunogenet.* – 1979. – V. 6. – P. 145–154.
112. Issitt P.D. Heterogeneity of anti-U // *Vox Sang.* – 1990. – V. 58 – P. 70–71.
113. Issitt P.D., Anstee D.J. *Applied Blood Group Serology*. – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
114. Issitt P.D., Haber J.M., Allen F.H. Anti-Tm, an antibody defining a new antigenic determinant within the MN blood-group system // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P. 742–743.
115. Issitt P.D., Haber J.M., Allen F.H. Sj, a new antigen in the MN system, and further studies on Tm // *Vox Sang.* – 1968. – V. 15. – P. 1–14.
116. Issitt P.D., Pavone B.G., Goldfinger D., Zwicker H. An En(a-) red cell sample that types as Wr(a-b-) // *Transfusion*. – 1975. – V. 15. – P. 353–355.
117. Issitt P.D., Pavone B.G., Rolih S.D. Failure to demonstrate dosage of U antigen // *Vox Sang.* – 1976. – V. 31. – P. 25–31.
118. Issitt P.D., Wilkinson-Kroovard S., Langley J.W., Smith N. Production of allo-anti-En^a by an individual whose red blood cells carry some En^a antigen // *Transfusion*. – 1981. – V. 21. – N 4. – P. 211–214.
119. Issitt P.D., Wren M.R., Moore R.L., Roy R.B. The M₁ and Tm antigens require M and N gene-specified amino acids for expression // *Transfusion*. – 1986. – V. 26. – P. 413–418.
120. Jarolim P, Moulds J.M, Moulds J.J. et al. MARS and AVIS blood group antigens: polymorphism of glycophorin A affects band 3-glycophorin A interaction (Abstract) // *Blood* – 1996. – V. 88 (Suppl. 1). – P. 182A.
121. Johe K.K., Vengelen-Tyler V., Leger R., Blumenfeld O.O. Synthetic peptides homologous to human glycophorins of the Miltenberger complex of variants of MNSs blood group system specify the epitopes for Hil, St^a, Hop, and Mur antisera // *Blood*. – 1991. – V. 78. – P. 2456–2461.
122. Johnson M.M., Plett M.J., Gonant G.N., Worthington M. Autoimmune hemolytic anemia with anti-S specificity (Abstract) // *Transfusion*. – 1978. – V. 18. – P. 389.

123. *Joshi S.R., Bharucha Z.S., Sharma R.S., Bhatia H.M.* The M^g blood group antigen in two Indian families // *Vox Sang.* – 1972. – V. 22. – P. 478–480.
124. *Judd W.J.* Methods in immunohematology. – 2-nd ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1994. – 476 p.
125. *Judd W.J., Geisland J.R., Issitt P.D.* et al. Studies on the blood of an *Mi^V/M^k* proposita and her family // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 33–36.
126. *Judd W.J., Issitt P.D., Pavone B.G.* The Can serum: demonstrating further polymorphism of M and N blood group antigens // *Transfusion.* – 1979. – V. 19. – P. 7–11.
127. *Judd W.J., Rolih S.D., Dahr W.* Studies on the blood of an *MsHe/MS^u* proposita and her family. Serological evidence that Henshaw-producing genes do not code for the 'N' antigen // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – N 5. – P. 382–386.
128. *Kao Y.S., Frank S., de Jongh D.S.* Anti-M in children with acute bacterial infections // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 320–322.
129. *Kessey E.C., Pierce S., Beck M.L., Bayer W.L.* Alpha-methyldopa induced hemolytic anemia involving autoantibody with U specificity (Abstract) // *Transfusion.* – 1973. – V. 13. – P. 360.
130. *Khalid G., Green C.A.* Immunoblotting of human red cell membranes: detection of glycophorin B with anti-S and anti-s antibodies // *Vox Sang.* – 1990. – V. 59. – P. 48–54.
131. *Konugres AA, Fitzgerald H, Dresser R.* Distribution and development of the blood factor Mt^a // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P. 206–207.
132. *Kornstad L., Grjassetter H., Heier Larsen A.M.* The blood group antigen Vw and anti-Vw antibodies: some observations in the Norwegian population // *Acta Genet.* – 1966. – V. 16. – P. 355–361.
133. *Kornstad L., Heier Earsen A. M., Weisert O.* Further observations on the frequency of the Ny^a blood-group antigen and its genetics // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1971. – V. 23. – P. 612–613.
134. *Kudo S., Fukuda M.* Contribution of gene conversion to the retention of the sequence for M blood group type determinant in glycophorin E gene // *J. Biol. Chem.* – 1994 – V. 269. – P. 22969–22974.
135. *Lalezari P., Malamut D.C., Dreisiger M.F., Sanders C.* Anti-s and anti-U cold-reacting antibodies // *Vox Sang.* – 1973. – V. 25. – P. 390–397.
136. *Landsteiner K., Levine P.* A new agglutinate factor differentiating individual human bloods // *Proc Soc. Exp. Biol. N.Y.* – 1927. – V. 24 – P. 600–602.
137. *Landsteiner K., Levine P.* Further observations on individual differences of human blood // *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.* – 1927. – V. 24. – P. 941–942.
138. *Landsteiner K., Levine P.* On individual differences in human blood // *J. Exp. Med.* – 1928. – V. 47. – P. 757–775.
139. *Landsteiner K., Levine P.* On the inheritance of agglutinogens of human blood demonstrable by immune agglutinins // *J. Exp. Med.* – 1928. – V. 48. – P. 73 – 149.
140. *Landsteiner K., Strutton W.R., Chase M.W.* An agglutination reaction observed with some human bloods, chiefly among Negroes // *Immunol.* – 1934. – V. 27. – P. 69–472.
141. *Langley J.W., Issitt P.D., Anstee D.J.* et al. Another individual (J.R.) whose red blood cells appear to carry a hybrid MNSs sialoglycoprotein // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 15–24.
142. *Langlois R.G., Bigbee W.L., Jensen R.H.* Measurements of the frequency of human erythrocytes with gene expression loss phenotypes at the glycophorin A locus // *J. Hum. Genet.* – 1986. – V. 74. – P. 353–362.
143. *Levene C., Sela R., Eacser M.* et al. Further examples of human anti-M^c found in sera of Israeli donors // *Vox Sang.* – 1984. – V. 46. – P. 207–210.
144. *Levine P., Ferraro F.R., Koch E.* Hemolytic disease of the newborn due to anti-S: a case report with a review of 12 anti-S sera cited in the literature // *Blood.* – 1952. – V. 7. – P. 1030–1037.

145. *Levine P., Kuhmichel A.B., Wigod M., Koch F.* A new blood factor, s, allelic to S // Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y. – 1951. – V. 78. – P. 218–220.
146. *Lewis M, Kaita Fi, Uchida I.* Segregation of Mi^a with Ms // Vox Sang. – 1963. – V. 8. – P. 245.
147. *Lin C.K., Mak K.H., Yuen C.M.Y.* et al. A case of hydrops fetalis, probably due to antibodies directed against antigenic determinants of GP. Mur (Miltenberger class III) cells // Immunohematology. – 1996. – V. 12. – P. 3–14.
148. *Lin-Chu M., Broadberry R.E., Chang F.J.* The distribution of blood group antigens and alloantibodies among Chinese in Taiwan // Transfusion. – 1988. – V. 28. – P. 350–352.
149. *Lisowska E.* MN monoclonal antibodies as blood group reagents. // Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens / P. Rouger, C. Salmon, eds. – Paris: Arnette, 1987. – P. 181–191.
150. *Lomas-Francis C., Hu Z., Hue-Roye K.* et al. Novel single nucleotide change in GYPA in a person who made an alloantibody to a new high prevalence MNS antigen called ENEV // Transfusion. – 2006. – V. 46. – 25A (Abstract).
151. *Long M., Tremblay L., Richard L.* et al. Non-detection of the S antigen due to presence of sodium hypochlorite // Immunohematology. – 2002. – V. 18. – P. 120–122.
152. *Lowe R.F., Moores P.P.* S–s–U– red cell factor in Africans of Rhodesia, Malawi, Mozambique and Natal // Hum. Hered. – 1972. – V. 22. – P. 344–350.
153. *MacDonald K.A., Nichols M.E., Marsh W.L., Jenkins W.J.* The first example of anti-Henshaw in human-serum // Vox Sang. – 1967. – V. 13. – P. 346–348.
154. *Madden J.F.I., Cleghorn T.E., Allen F.H.* et al. A note on the relatively high frequency of St^a on the red blood cells of Orientals, and report of a third example of anti-St^a // Vox Sang. – 1964. – V. 9. – P. 502–504.
155. *Marsh W.L., Reid M.E., Scott F.P.* Autoantibodies of U blood group specificity in autoimmune haemolytic anaemia // Brit. J. Haemat. – 1972. – V. 22. – P. 625–629.
156. *McDougall D.C.J., Jenkins W.J.* The first human example of anti-M^c // Vox Sang. – 1981. – V. 40. – P. 412–415.
157. *McLeish W.A., Brathwaite A.F., Peterson P.M.* Anti-N antibodies in hemodialysis patients // Transfusion. – 1975. – V. 15. – P. 43–45.
158. *Mentor J., Richards H.S.* Anti-U recognizing a variant of the U blood group // Vox Sang. – 1989. – V. 56. – P. 62.
159. *Metaxas M.N., Metaxas-Buhler M.* Rare genes of the MNSs system affecting the red cell membrane // Human blood Groups / Ed. J.F. Mohn. – Basel: S. Karger, 1977. – P. 344–371.
160. *Metaxas M.N., Metaxas-Buhler M., Edwards J.H.* MNSs frequencies in 3895 Swiss blood donors // Vox Sang. – 1970. – V. 18. – P. 385–394.
161. *Metaxas M.N., Metaxas-Buhler M., Romanski J.* Studies on the blood group antigen M^g. I. Frequency of M^g in Switzerland and family studies // Vox Sang. – 1966. – V. 11. – P. 157–169
162. *Metaxas M.N., Metaxas-Buhler M., Romanski Y.* The inheritance of the blood group gene M^k and some considerations on its possible nature // Vox Sang. – 1971. – V. 20. – P. 509–518.
163. *Metaxas-Buehler M., Metaxas M.N., Sturgeon P.* MNSs and Miltenberger frequencies in 211 Chinese // Vox Sang. – 1975. – V. 29. – P. 394–399.
164. *Mitchell G.H., Hadley T.J., McGuinness M.H.* et al. Invasion of erythrocytes by Plasmodium falciparum malaria parasites: evidence for receptor heterogeneity and two receptors // Blood – 1986. – V. 67. – P. 1519–1521.
165. *Mohn J.F., Eambert R.M., Rosamilia H.G.* et al. On the relationship of the blood group antigens Mi^a and Vw to the MNSs system // Amer. J. Hum. Genet. – 1958. – V. 10. – P. 276–286.
166. *Mollison P.L., Engelfriet C.P., Contreras M.* Blood Transfusion in Clinical Medicine. – 10-th ed. – Oxford: BSP, 1997. – 1033 p.

167. *Molthan L.* Intravascular hemolytic transfusion reaction due to anti-Vw+Mi^a with fatal outcome // *Vox Sang.* – 1981. – V. 40. – N 2. – P. 105–108.
168. *Moore P.* Four examples of the S–s–U– phenotype in an Indian family // *Vox Sang.* – 1972. – V. 23. – P. 452–454.
169. *Moore P., Smart E., Marais I.* The Dantu phenotype in southern Africa (Abstract) // *Transfus. Med.* – 1992. – V. 2 (Suppl. I). – P. 68.
170. *Morton N.E., Mi M.P., Yasuda N.* A study of the S^u alleles in Northeastern Brazil // *Vox Sang.* . – 1966. – V. 11. – P. 194–208.
171. *Moulds J.J., Moulds M.K., Lacey B.* et al. Two antigens showing a relation to the MNS and Wright blood groups (Abstract) // *Transfusion.* – 1992. –V. 32. – P. 55.
172. *Moulds J.M., Reveille J.D., Arndt P.* et al. MARS: a glyophorin A determinant unique to the Choctaw Indians. (Abstract) // *Transfusion.* – 1997. – V. 37. – P. 328.
173. *Mourant A.F., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K.* The Distribution of the Human Blood Groups and Other Polymorphisms. – 2-nd ed. – London: Oxford University Press, 1976.
174. *Nguyen Thi Huingh, Derek S.Ford., Tran Thi Duyen, Mai Thang Huong.* Jk and Mi.III frequencies in North Vietnam // *Immunohematology.* – 2003. – V. 19. – P. 57–58.
175. *Nijenhuis E.E.* The Henshaw bloodgroup (He) in Papuans and Congo negroes // *Vox Sang.* – 1953. – V. 3. – P. 112–114.
176. *Nordling S., Sanger R.R., Gavin J.* et al. M^k and M^g: some serological and physicochemical observations // *Vox Sang.* – 1969. – V. 17. – P. 300–302.
177. *Nugent M.F., Golledge K.I., Marsh W.L.* Autoimmune hemolytic anemia caused by anti-U // *Vox Sang.* – 1971. – V. 20. – P. 519–525.
178. *Okubo Y., Daniels G.L., Parsons S.F.* et al. A Japanese family with two sisters apparently homozygous for M^{k3} // *Vox Sang.* – 1988. – V. 54. – P. 107–111.
179. *Okubo Y., Seno T., Yamaguchi H.* et al. En(a–) phenotype in a Japanese blood donor // *Imunohemat.* – 1993. – V. 9. – P. 105–108.
180. *Orjasaeter H., Kornstad L., Heier A.-M.* et al. A human blood group antigen, Ny^a (Nyberg), segregating with the Ns gene complex of the MNSs system // *Nature.* – 1964. – V. 201. – P. 832.
181. *Orjasaeter H., Kornstad L., Heier A.-M.* Studies on the Ny^a blood group antigen and antibodies // *Vox Sang.* – 1964. – V. 9. – P. 673–683.
182. *Palacajornsuk P.* Review: molecular basis of MNS blood group variants // *Immunohematology.* – 2006. – V. 22. – P. 171–182.
183. *Pasvol G., Wainscoat J.S., Weatherall D.J.* Erythrocytes deficient in glyophorin resist invasion by the malarial parasite *Plasmodium falciparum* // *Nature.* – 1982. – V. 297. – P. 64–66.
184. *Pillay G.S., Womack B., Sandler S.G.* Immune-mediated hemolysis in a postoperative patient. Case report: anti-U and differential diagnosis // *Immunohematology* – 1993. – V. 9. – P. 41–46.
185. *Pineda A.A., Taswell H.F.* First example of Ny^a blood group antigen in American population // *Vox Sang.* – 1969. – V. 17. – P. 459–461.
186. *Poole J., Banks J, Bruce E.* et al. Glycophorin A mutation Ala65 >Pro gives rise to a novel pair of MNS alleles ENEP (MNS39) and HAG (MNS41) and altered Wr^b expression: direct evidence for GPA/band 3 interaction necessary for normal Wr^b expression // *Transfus. Med.* – 1999. – V. 9. – P. 167–174.
187. *Poole J., Banks J., Hemming N., Sheffield E.* The rare MNS-related antigen Vr: a family study (Abstract) // *Transfus. Med.* – 1993. – V. 3 (Suppl.1). – P. 98.
188. *Poole J., Bruce L.J., Tanner M.J.A., Pisacka M.* Novel molecular basis for the Hil (MNS20) antigen (Abstract) // *Transfusion.* –1998. – V. 38. – P. 1038.

189. *Postoway N., Anstee D.J., Wartman M., Garratty G.* A severe transfusion reaction associated with anti-En^a TS in a patient with an abnormal alpha-like red cell sialoglycoprotein // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – N 1. – P. 77 – 80.
190. *Prigent M.J.* Erythrocyte receptors for *Vicia graminea* anti-N lectin. // J.-P.Cartron, P Rouger, C Salmon, eds. *Red Cell Membrane Glycoconjugates and Related Genetic Markers.* – Paris: Arnette, 1983. – P. 43–50.
191. *Race R.R., Sanger R.* *Blood Groups in Man.* – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
192. *Rapmi J., Batts R., Yacoh M.* et al. En(a⁻) FIN phenotype in a Pakistani // *Immunohematology.* – 1995. – V. 11. – P. 51–53.
193. *Read S.M., Taylor M.M., Reid M.E., Popovsky M.A.* Anti-U^Z found in mother's serum and child's eluate // *Immunohematology.* – 1993. – V. 9. – P. 47–49.
194. *Rearden A.* Hybrid sialoglycoprotein content of St(a⁺) red cells // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – N 1. – P. 19–22.
195. *Rearden A., Frandson S., Carry J.B.* Severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Vw and detection of glyophorin A antigens on the Miltenberger I sialoglycoprotein by western blotting // *Vox Sang.* – 1987. – V. 52. – P. 318–321.
196. *Rearden A., Magnet A., Kudo S., Fukuda M.* Glycophorin B and glycophorin E genes arose from the glycophorin A ancestral gene via two duplications during primate evolution // *J. Biol. Chem.* – 1993. – V. 268. – P. 2260–2267.
197. *Rearden A., Phan H., Dubmcoff T.* et al. Identification of the crossing-over point of a hybrid gene encoding human glycophorin variant St^a // *J. Biol. Chem.* – 1990. – V. 265. – P. 9259–9263.
198. *Reid M.E.* Hybrid sialoglycoproteins, Gerbich, Webb and Cad blood group determinants. // *Recent Advances in Blood Group Biochemistry / V. Vengelen-Tyler, W.J. Judd,* eds. – Arlington: AABB, 1986. – P. 67–104.
199. *Reid M.E.* Some concepts relating to the molecular genetic basis of certain MNS blood group antigens // *Transfus. Med.* – 1994. – V. 4. – P. 99–111.
200. *Reid M.E., Ellisor S.S., Barker J.M.* A human alloanti-N enhanced by acid media // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 222–223.
201. *Reid M.E., Lisowska H., Blanchard D.* et al. Third International Workshop on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens // *Transfus. Clin. Biol.* – 1997. – V. 4. – P. 57–96.
202. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* *The Blood Group Antigen: FactsBook.* – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
203. *Reid M.E., Lomas-Francis C., Daniels G.L.* et al. Expression of the erythrocyte antigen Henshaw (He; MNS6): serological and immunochemical studies // *Vox Sang.* – 1995. – V. 68. – P. 183–186.
204. *Reid M.E., Moore B.P.L., Poole J.* et al. TSEN: a novel MNS-related blood group antigen // *Vox Sang.* – 1992. – V. 63. – P. 122–128.
205. *Reid M.E., Poole J., Green C.* et al. MINY: a novel MNS-related blood group antigen // *Vox Sang.* – 1992. – V. 63. – P. 129–132.
206. *Reid M.E., Sausais L., Oyen R.* et al. First example of hemolytic disease of the newborn caused by anti-Or and confirmation of the molecular basis of Or // *Vox Sang.* – 2000. – V. 79. – P. 180–182.
207. *Reid M.E., Storry J.R.* Low incidence antigens associated with single amino acid changes and their susceptibility to enzyme treatment // *Immunohematology.* – 2001. – V. 17. – P. 76–81.
208. *Reid M.E., Storry J.R., Maurer J., Nance S.T.* Practical method for determination of the U status of S^{-s}- erythrocytes // *Immunohematology.* – 1997 – V. 13 – P. 111–114.
209. *Reid M.E., Tippett P.* Review of a terminology proposed to supersede Miltenberger // *Immunohematology.* – 1993. – V. 9. – P. 91–95.
210. *Ridgwell K, Tanner M.J.A., Anstee D.J.* The Wr^b antigen in St^a-positive and Dantu-positive human erythrocytes // *J. Immunogenet.* – 1984. – V. 11. – P. 365–370.

211. Rothman I.K., Alter H.J., Strewler G.J. Delayed overt hemolytic transfusion reaction due to anti-U antibody // *Transfusion*. – 1976. – V. 16. – P. 357–360.
212. Rothman I.K., Alter H.J., Strewler G.J. Delayed overt hemolytic transfusion reaction due to anti-U antibody // *Transfusion*. – 1976. – V. 16. – N 45. – P. 357–360.
213. Rouger P., Anstee D., Salmon C. et al. First International Workshop on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1988. – V. 31. – P. 261–364.
214. Roush G.R., Rosenthal N.S., Gerson S.L. et al. An unusual case of autoimmune hemolytic anemia with reticulocytopenia, erythroid dysplasia, and an IgG2 autoanti-U // *Transfusion*. – 1996. – V. 36. – P. 575–580.
215. Sacher R., Abbondanzo S.L., Miller D.K., Womack B. Auto anti-M. Clinical and serologic findings of seven patients from hospital and review of the literature // *Amer. J. Clin. Path.* – 1989. – V. 91. – N 3. – P. 305–309.
216. Sacher R.A., McGinniss M.M., Shashat G.G. et al. The occurrence of an autoimmune hemolytic anemia with anti-U specificity in a patient with myelodysplastic syndrome // *Amer. J. Clin. Path.* – 1982. – V. 77. – P. 356–359.
217. Sancho J.M., Pujol M., Fernandez F. et al. Delayed haemolytic transfusion reaction due to anti-M antibody // *Brit. J. Haemat.* – 1998. – V. 103. – P. 268–269.
218. Sandler S.G., Sharon R., Bush M. et al. Formaldehyde-related antibodies in hemodialysis patients // *Transfusion*. – 1979. – V. 19. – P. 682–687.
219. Sanger R.R., Race R.R. Subdivisions of the MN blood groups in man // *Nature*. – 1947. – V. 60. – P. 505.
220. Sanger R.R., Race R.R. The MNSs blood group system // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1951. – V. 3. – P. 332–343.
221. Sanger R.R., Race R.R., Greenwalt T.J., Sasaki T. The S, s and S^u blood group genes in American negroes // *Vox Sang.* – 1955. – V. 5. – P. 73–81.
222. Sanger R.R., Race R.R., Walsh R.J., Montgomery C. An antibody which subdivides the human MN blood groups // *Heredity*. – 1948. – V. 2. – P. 131–139.
223. Schenkel-Brunner H. Human Blood Groups. Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity. – 2-nd. ed. – Wien, NY: Springer-Verlag, 2000. – 635 p.
224. Schimmack E., Miller I., Kornstad L. A contribution to the Ny^a problem // *Hum Hered.* – 1971. – V. 21. – P. 346–350.
225. Schmidt P.J., Lostumbo M.M., English C.T., Hunter O.B. Aberrant U blood group accompanying Rh_{null} // *Transfusion*. – 1967. – V. 7. – P. 33–34.
226. Seno T., Yamaguchi H., Okubo Y. et al. Os^a, a 'new' low-frequency red cell antigen // *Vox Sang.* – 1983. – V. 45. – P. 60–61.
227. Shapiro M., Le Roux M.E. Serology and genetics of a 'new' red cell antigen: s^D (Abstract) // *Transfusion*. – 1981. – V. 21. – P. 614.
228. Sim B.K.E., Chitms C.E., Wasnewska K. et al. Receptor and ligand domains for invasion of erythrocytes by *Plasmodium falciparum* // *Science* – 1994. – V. 264. – P. 1941–1944.
229. Skov F., Green G., Daniels G.L., Khalid G., Tippett P. Miltenberger class IX of the MNS blood group system // *Vox Sang.* – 1991. – V. 61. – P. 130–136.
230. Skradski K.J., McCreary J., Zweber M., Sabo B. Further investigation of the effect of Mitchell (Mit) antigen on S antigen expression (Abstract) // *Transfusion*. – 1983. – V. 23. – P. 409.
231. Smith G., Knott Rissik J., de la Fuente J., Win N. Anti-U and haemolytic disease of the fetus and newborn // *Brit. J. Obstet. Gynaec.* – 1998. – V. 105. – P. 1318–1321.
232. Sondag-Thull D., Girard M., Blanchard D. et al. S–s–U– phenotype in a Caucasian family // *Exp. Clin. Immunogenet.* – 1986. – V. 3. – P. 181–186.
233. Speiser P., Kuhbock Mickerts D. et al. 'Kamhuber' a new human blood group antigen of familial occurrence, revealed by a severe transfusion reaction // *Vox Sang.* – 1966. – V. 11. – P. 113–115.

234. *Stone B., Marsh W.L.* Haemolytic disease of the newborn caused by anti-M // *Brit. J. Haemat.* – 1959 – V. 5. – P. 344–347.
235. *Storry J.R., Coghlan G., Poole J.* et al. The MNS Blood Group Antigens, Vr (MNS12) and Mt^a (MNS14), Each Arise from an Amino Acid Substitution on Glycophorin A // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78. – N 1. – P. 52–56.
236. *Storry J.R., Reid M.E.* A point mutation in GYPA exon 3 encodes the low incidence antigen, MNS16 // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78 (Suppl. 1). – (Abstract) P. 025.
237. *Storry J.R., Reid M.E.* Analysis of silenced glycophorin B alleles by PCR-RFLP of exon 5 of the glycophorin B gene (Abstract) // *Transfusion.* – 2000. – V. 40. – 13S.
238. *Storry J.R., Reid M.E.* Characterization of antibodies produced by S–s– individuals // *Transfusion.* – 1996. – V. 36 – P. 512–516.
239. *Storry J.R., Reid M.E., Fetics S., Huang C.-H.* Mutations in GYPB exon 5 drive the S–s–U+var phenotype in persons of African descent: implications for transfusion // *Transfusion.* – 2003. – V. 43. – N 12. – P. 1378–1394.
240. *Storry J.R., Reid M.E., MacLennan S.* et al. The low incidence MNS antigens, M^v, s^D, and Mit arise from single amino acid substitutions on GPB // *Transfusion.* – 2001 – V. 41. – P. 269–275.
241. *Swanson J, Matson G.A.* Mt^a, a ‘new’ antigen in the MNSs system // *Vox Sang.* – 1962. – V. 7. – P. 585–90.
242. *Taliano V, Fleury M., Pichette R.* et al. Reaction transfusionelle hemolytique retardee due a un anti-U // *Rev. Franc. Transfus. Hemobiol.* – 1989. – V. 32. – P. 17–26.
243. *Taliano V, Guevin R.-M., Hebert D.* et al. The rare phenotype En(a–) in a French-Canadian family // *Vox Sang.* – 1980. – V. 38. – P. 87–93.
244. *Tanner M.J.A., Anstee D.J.* The membrane change in En(a–) human erythrocytes. Absence of major sialoglycoprotein // *Biochem. J.* – 1976. – V. 153. – P. 251.
245. *Taylor A.M., Knighton G.J.* A case of severe hemolytic disease of the newborn due to anti-Verweyst (Vw) // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 165–166.
246. *Teleschi M., Benzad O., Issitt P.D., Pavone B.G.* Hemolytic disease of the newborn due to anti-N // *Vox Sang.* – 1976. – V. 31. – P. 109–118.
247. *Tippett P., Reid M.E., Poole J.* et al. The Miltenberger subsystem: is it obsolescent? // *Transfus. Med. Rev.* – 1992. – V. 6. – P. 170–182.
248. *Tokunaga E., Sasakawa S., Tamaka K.* et al. Two apparently healthy Japanese individuals of type M^kM^k have erythrocytes which lack both the blood group MN and Ss-active sialoglycoproteins // *J. Immunogenet.* – 1979. –V. 6. – P. 383–390.
249. *Tsuneyama H., Uchikawa M., Matsubara M.* et al. Molecular basis of Or in the MNS blood group system // *Vox Sang.* – 1998. – V. 74 (Suppl. 1). – Abstract. P. 1446.
250. *Uchikawa M., Tsuneyama H., Ogasawara K.* et al. Molecular basis for a novel low frequency antigen in the MNS blood group system, Td // *Vox Sang.* – 2006. – V. 91 (Suppl. 3). – P. 133 (Abstract).
251. *van der Hart M., Bosnian H., van Loghem J.J.* Two rare human blood group antigens. (Preliminarily designed as Vw and Rm) // *Vox Sang.* – 1954. – V. 4. – P. 108–116.
252. *van der Hart M., van der Veer M., van Loghem J.J., Sanger R., Race R.R.* Vr, an antigen belonging to the MNSs blood group system // *Vox Sang.* – 1958. – V. 3. – P. 261–265.
253. *Velliquette R., Palacajornsuk P., Hue-Roye K.* et al. Novel GYP(A-B-A) hybrid gene in a DANE+ person who made an antibody to a high prevalence MNS anrigen // *Transfusion.* – 2005. – V. 45. – 5A (Abstract).
254. *Vengelen-Tyler V., Anstee D.J., Issitt P.D.* et al. Studies on the blood of an Mi^V homozygote // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 1–14.
255. *Walker P.S., Bergren M.O., Busch M.P.* et al. Finnish En(a–) propositus with anti-En^aFS and anti-En^aFR: in vitro and in vivo characteristics // *Vox Sang.* – 1987. – V. 52. – P. 103–106.

256. *Wallace J, Izatt M.M.* The Cl^a (Caldwell) antigen: a new and rare human blood group antigen related to the MNSs system // *Nature*. – 1963. – V. 200. – P. 689–690.
257. *Walsh R., Montgomery C.M.* A new human isoagglutinin subdividing the MN blood groups // *Nature*. – 1947. – V. 160. – P. 504–506.
258. *Webb A.J., Giles G.M.* Three antibodies of the MNSs system and their association with the Miltenberger complex of antigens. II. Raddon and Lane Sera // *Vox Sang.* – 1977. – V. 32. – P. 274–276.
259. *White W.L., Miller G.E., Kaehny W.D.* Formaldehyde in the pathogenesis of hemodialysis-related anti-N antibodies // *Transfusion*. – 1977. – V. 17. – P. 443–447.
260. *Wiener A.S., Rosenfield R.E.* M^c, a blood factor common to the antigenic properties of M and He // *J. Immunol.* – 1961. – V. 87. – P. 376–378.
261. *Wiener A.S., Unger L., Cohen L.* Distribution and heredity of blood factor U // *Science*. – 1954. – V. 119. – P. 734–735.
262. *Wiener A.S., Unger L., Gordon L.B.* Fatal hemolytic transfusion reaction caused by sensitization to a new blood factor U // *J. Am. Med. Assoc.* – 1953. – V. 153. – P. 1444–1446.
263. *Wiener A.S., Vaisberg M.* Heredity of the agglutinogens M and N of Landsteiner and Levine // *J. Immunol.* – 1931. – V. 20. – P. 371–388.
264. *Winter N.M. et al.* A second example of blood group antigen M^g in the American population // *Vox Sang.* – 1966. – V. 11. – P. 209–212.
265. *Wright J. et al.* An unusual antibody related to the MN blood group system // *Transfusion*. – 1983. – V. 23. – P. 120–123.

Глава 7.

Система P, GLOB и коллекция 209

Продолжая иммунизировать животных эритроцитами человека с целью изучения антигенов MN, Landsteiner и Levine [90] получили сыворотку, характер реагирования которой не мог быть объяснен наличием в эритроцитах уже известных авторам антигенов A, B, M и N. Антитела открывали новый антиген, получивший обозначение P, и позволяли разделить людей на P+ и P-. Вскоре были найдены антитела анти-P аллогенного происхождения. Таким образом была открыта еще одна антигенная система эритроцитов – P.

Таблица 7.1

Антигены и фенотипы системы P и CLOB

Фенотип	Частота, %	Реакция с сыворотками				
		анти-P1	анти-P	анти-P ^k	анти-LKE	анти-PP1P ^k
P ₁	75	+	+	-	+	+
P ₂	25	-	+	-	+	+
p	< 0,01	-	-	-	-	-
P ₁ ^k	< 0,01	+	-	+	-	+
P ₂ ^k	< 0,01	-	-	+	-	+
LKE+	98	+/-	+	-	+	+
LKE-	2	+/-	+	+	-	+
Источник антител		люди P ₂	люди P ^k	анти-PP1P ^k , адсорбированные эритроцитами P1, MKA	люди LKE-, MKA	люди p

Следующий шаг в изучении антигенов системы P был сделан в 1955 г. Sanger [142], которая установила, что эритроциты редкого фенотипа Tj(a-) являются P-отрицательными. Это находка побудила исследователей обозначить фенотип P+ как P₁, P- как P₂, а Tj(a-) – как p. В 1959 г. Matson и соавт. [108] обнаружили еще один редкий фенотип – P^k (CD77). Эритроциты P^k, так же как и Tj(a-), не содержали антигена P. Эритроциты P^k могут иметь фенотип P₁ и P₂.

Еще один P-ассоциированный антиген [LKE (Luke)], был открыт в 1965 г. Tippet и соавт. [157, 159]. Антиген Luke отсутствовал на эритроцитах p.

В настоящее время антиген P обозначают как P1.

Первые исследования биохимической природы указанных антигенов провели Morgan и Watkins [116], выделившие P1-активный гликопротеин из жидкости эхинококка.

Детерминанта P1 представляет собой трисахарид (Co₉ и соавт. [33]), относящийся к гликофинголипидам глобозидам. Изучение структуры указанных субстанций, а также генов, кодирующих соответствующие гликозилтрансферазы, позволило установить, что антигены, имеющие фенотипическую связь, не могут быть причислены к одной групповой системе.

Следует отметить, что обозначения указанных антигенов неоднократно менялись. Так, рабочая группа ISBT по терминологии эритроцитарных антигенов присвоила номер 003 системе P, однако в последнюю был включен только антиген P1 (003001). Остальные антигены (P, P^k, LKE) были отнесены к глобозидной коллекции 209 (GLOB): антиген P обозначен GLOB1, P^k – GLOB2, LKE – GLOB3. Последующие изменения произошли в 2002 г., когда был картирован ген *B3GALT3*, ответственный за синтез антигена P, на хромосоме 3 в положении 3q26.1 (Hellberg и соавт. [59]). Таким образом, антиген P получил статус системы, названной «Глобозиды», за ним сохранено обозначение GLOB1. Антигены P^k и LKE пока оставлены в составе коллекции 209. Полагают, что каждый из них может представлять самостоятельную эритроцитарную групповую систему (Reid, Lomas-Francis [136]).

Фенотипы, образуемые антигенами системы P, системы GLOB и коллекции 209, представлены в табл. 7.1. Обозначение P₁ используют для клеток P1+P+, обозначение P₂ – для эритроцитов P1–P+; символы P₁^k и P₂^k – для обозначения групп P1+P–P^k+ и P1–P+P^k+ соответственно; нулевой фенотип (P1–P–P^k–) обозначают буквой p. Соответствующие гены получили обозначения P^{l+} и P^{l-} (контролируют синтез параглобозида), P⁺ и P⁻ (глобозидные гены); P^{k+} и P^{k-} (гены лактозилцерамида).

Серология

Антиген P1 и антитела анти-P1

Около 80 % европеоидов имеют фенотип P₁. У негроидов Африки и индейцев Южной Америки этот фенотип встречается чаще (более 90 %). Частота группы P₁ среди монголоидов составляет 30 % (Mourant и соавт. [120]).

У жителей Скандинавских стран частота фенотипа P₁ составила 78,85 %; P₂ – 21,15 % (Henningsen [61, 62]). Частота генотипов составила: P1⁺/P1⁺ – 0,2917; P1⁺/P1⁻ – 0,4968; P1⁻/P1⁻ – 0,2115.

В начальный период изучения системы P возникло недоумение: почему вопреки закону Менделя у родителей P₁ × P₁ встречались дети P₂, а у родителей P₁ × P₂ частота детей P₂ была выше ожидаемой? Позднее эти расхождения были объяснены существованием слабых вариантов антигена P1.

Более 66 % гомозигот (P1⁺/P1⁺) имеют хорошо выраженный антиген P1 (Henningsen [60]). Эритроциты 34 % гомозигот и все без исключения гетерозиготы (P1⁺/P1⁻) содержат слабый вариант этого антигена (Fisher [44]).

Экспрессию антигена P1 способен угнетать редкий доминантный аллель *In(Lu)* (Crawford и соавт. [36], Shaw и соавт. [146]). Он независим от гена *P1* и в равной мере ингибирует продукцию как антигена P1, так и антигена P2. Это проявляется в том, что на эритроцитах Lu(a-b-) антиген P1 слабо выражен (Contreras, Tippett [31]).

Антиген P1 выражен слабее у новорожденных, чем у взрослых, поэтому у детей чаще выявляют фенотип P₂, в то время как их действительный фенотип P1. К моменту рождения экспрессия антигена P1 низкая, однако этот антиген хорошо выражен на клетках плода на 12-й неделе внутриутробного развития. Затем происходит снижение экспрессии P1. Так, среди 3-месячных плодов антиген P1 выявляли чаще, чем у 7-месячных (Ikin и соавт. [65]). Окончательное формирование антигена P1 происходит к 7 годам (Heiken [58], Henningsen [61]).

Методом проточной цитофлюориметрии показано присутствие антигена P1 на лимфоцитах, гранулоцитах и моноцитах (Dunstan [39]).

Гельминты (ленточные глисты и сосальщики) содержат парциальный антиген P1. Жидкость из цист печеночного эхинококка овец ингибировала активность анти-P1-антител (Cameron и соавт. [23]).

У лиц P₂, больных эхинококкозом и описторхозом, часто присутствуют высокоavidные анти-P1-антитела (Ben-Ismail и соавт. [13], Bevan и соавт. [14], Cameron и соавт. [23], Petir и соавт. [130]).

Субстанция P1 найдена в нематодах – земляных червях (*Lumbricus terrestris*) и аскаридах (*Ascaris suum*). P1-подобный антиген обнаружен в эритроцитах, плазме и экскрементах голубей и горлиц (Francois-Gerard и соавт. [47, 48], Radermecker и соавт. [134]).

Антитела анти-P1 чаще обнаруживали у любителей голубей (62 % от всех носителей антител), чем у лиц, не имевших контакта с этими птицами (6 %) (Radermecker и соавт. [134]). Примерно 30 % носителей антител приходилось на больных гельминтозами и лиц, имевших антитела неизвестной этиологии.

Экстракты из яиц гельминтов и жидкость эхинококковых кист успешно использовали для иммунизации животных с целью получения анти-P1-антител, они содержат трисахарид Gal₁ → 4Galβ1 → 4GlcNAc, обладающий P1-специфичностью (Francois-Gerard и соавт. [48], Khoo и соавт. [81]).

Аллоиммунные анти-P1-антитела встречаются нечасто. Они, как правило, имеют невысокую активность (Chandeysson и соавт. [27], Cheng [28], Cox и соавт. [35], Wiener и Unger [172]), проявляют себя как холодовые агглютинины и в подавляющем большинстве случаев не имеют существенного клинического значения. Посттрансфузионные осложнения, обусловленные ими, бывают редко. Опубликованы 2 случая гемолитических реакций (1 с летальным исходом), вызванных анти-P1-антителами, агглютинировавшими эритроциты *in vitro* при 37 °C (Arndt и соавт. [9], Mougeau [121]).

Сообщалось о нескольких случаях замедленных гемолитических посттрансфузионных реакций, обусловленных антителами анти-P1, которые не были

выявлены при проведении пробы на индивидуальную совместимость. В одном случае антитела исчезли через 4 мес. после гемотрансфузии (Chandeysson и соавт. [27], DiNapoli и соавт. [38]).

Проба с радиоактивной меткой показала, что 50 % эритроцитов P₁, введенных реципиентам, имеющим активные при 37 °С анти-P1-антитела, разрушались в течение первых суток. Элиминация оставшихся в кровотоке меченых эритроцитов происходила медленно (Mollison и соавт. [115]). В пробе с монослоем моноцитов антитела анти-P1, активные при 37 °С, разрушали 22 % эритроцитов P₁ при норме 3 % (Norman и соавт. [127]).

Антитела анти-P1 находили у лиц с нулевым фенотипом p в качестве фракции, отделяемой с помощью адсорбции эритроцитами P₂ (Race, Sanger [133]). Анти-P1-антитела ни разу не описаны у лиц P₂^k (Norman и соавт. [127]).

Как уже отмечалось выше, первый образец антител анти-P1 был получен Ландштейнером и Левиным [90] иммунизацией кроликов эритроцитами человека. В дальнейшем такие же антитела естественного происхождения были выявлены в сыворотках кроликов и других животных.

Реагенты анти-P1 получали иммунизацией коз эритроцитами человека P₂, обработанными таннином или жидкостью из кист эхинококка (Levine и соавт. [96]).

В качестве иммуногена для получения анти-P1-антител использовали экстракты из бактерий *Shigella shigae* (Watkins, Morgan [168]) и земляных червей (Prokop, Schlesinger [131]), а также яичный белок горлиц (Francois-Gerard и соавт. [47]).

Моноклональные антитела анти-P1 получены Bailly и соавт. [11] в результате иммунизации мышей яичным белком горлиц.

Brodin и соавт. [18] получили анти-P1 МКА иммунизацией мышей синтетическим гликопротеином, содержащим трисахарид Galα1 → 4Galβ1 → 4GlcNAc.

Специфические МКА получены при иммунизации животных эритроцитами P1 (Bouhours и соавт. [17]).

Активность МКА анти-P1 ингибировалась трисахаридом, а также дисахаридом Galα1 → 4Gal (Bailly и соавт. [11], Rouger и соавт. [139]). МКА Анти-P1 реагировали одинаково интенсивно как с P1-специфическим трисахаридом Galα1 → 4Galβ1 → 4GlcNAc, так и с P^k-специфическим трисахаридом Galα1 → 4Galβ1 → 4Glc (Brodin и соавт. [18]).

Сравнительное изучение МКА анти-P1 проведено Bailly и соавт. [11], Beck [12], Chester и соавт. [29] на 3 рабочих совещаниях. Один из образцов МКА имел специфичность анти-P1P^k. Эти антитела, полученные иммунизацией мышей гликопротеином, содержавшим P^k-трисахарид, агглютинировали эритроциты P₁, P₁^k и P₂^k, но не реагировали с эритроцитами P₂ и p (Brodin и соавт. [18]).

Issitt и соавт. [69] описали антитела анти-IP1, которые в серологических реакциях вели себя как анти-P1 с той лишь разницей, что не реагировали с эритроцитами новорожденных P₁.

Booth [16], Ramos и соавт. [135] нашли двухфазные гемолизины со специфичностью анти-IP1.

Антиген P и антитела анти-P

Антиген P – гликолипидный глобозид – имеется на всех эритроцитах за исключением редких фенотипов p и P^k. Он одинаково экспрессирован на эритроцитах P₁ и P₂ взрослых лиц. Этот антиген в отличие от антигена P1 хорошо развит к моменту рождения. Несколько слабее он выражен у новорожденных P₂ по сравнению с новорожденными P₁.

Сведения об экспрессии антигена P на других клетках крови противоречивы. С помощью метода проточной цитофлюориметрии Dunstan [39] выявил антиген P на лимфоцитах, гранулоцитах и моноцитах; в своих экспериментах автор применил аллогенные анти-P-антитела. Напротив, von dem Borne и соавт. [163], используя моноклональные анти-P-антитела, не обнаружили указанный антиген на гранулоцитах и большинстве лимфоцитов периферической крови, хотя при этом он присутствовал на клетках эндотелия, тромбоцитах, мегакариоцитах и фибробластах. Другие авторы (Shevinsky и соавт. [149]), применив несколько образцов моноклональных анти-P-антител, не нашли фактора P на лимфоцитах и фибробластах. Антиген P выявлен в клетках злокачественных опухолей (Bono и соавт. [15], Kelus и соавт. [77], Shevinsky и соавт. [149], von dem Borne и соавт. [163]), в клетках печени и сердца плода, а также в плаценте (Spitalnik и соавт. [153]).

Анти-P-антитела найдены в сыворотках лиц, имевших фенотип P^k. Kortekangas и соавт. [83], Matson и соавт. [108] выделили анти-P-антитела из сывороток лиц p, содержащих комбинированные антитела, адсорбцией эритроцитами P₁^k или P₂^k. Такие же антитела получили Watkins и Morgan [168], нейтрализуя сыворотку с комбинированными антителами жидкостью эхинококковых кист.

Большинство анти-P-антител является смесью IgM и IgG (Lopez и соавт. [103], Soderstrom и соавт. [151], Yoshida и соавт. [176]) и иногда содержат фракцию IgA (Hansson и соавт. [55]). В присутствии комплемента анти-P-антитела IgM вызывали гемолиз эритроцитов P1 и P2 (Adinolfi и соавт. [2]).

Помимо аллоиммунных анти-P-антител встречаются аутоиммунные антитела такой же специфичности. Их обнаруживали у больных пароксизмальной холодовой гемоглобинурией (Worlledge, Rousso [173]). Это один из вариантов аутоиммунной гемолитической анемии, развивающейся преимущественно у детей как осложнение перенесенной вирусной инфекции. Сыворотка крови таких больных содержит гемолизины, получившие название двухфазных гемолизинов Доната – Ландштейнера по имени авторов, впервые их описавших и предложивших соответствующую пробу для их определения. Проба Доната – Ландштейнера сводится к следующему: сыворотку выдерживают с эритроцитами при температуре 4–8 °С (I фаза – сенсibilизация), затем экспонируют в термостате при температуре 37 °С. При наличии в испытуемой сыворотке двухфазных гемолизинов эритроциты разрушаются (II фаза – гемолиз). Гемолиз происходит в присутствии комплемента, который содержится в исследуемой сыворотке.

В значительном числе случаев двухфазные гемолизины имеют анти-P-специфичность, реагируют с эритроцитами P₁ и P₂, но не взаимодействуют с

эритроцитами р и P^k (Heddle [57], Levine и соавт. [95], van der Hart и соавт. [160]). Эти антитела относятся к классу IgG. Значительно реже встречаются двухфазные аутоиммунные гемолизины со специфичностью анти-I, анти-i, анти-Pr (Sokol и соавт. [152]) и анти-р (Engelfriet и соавт. [41], Issitt и соавт. [67]).

При проведении пробы Доната – Ландштейнера для усиления реакции эритроциты обрабатывают папаином (Heddle [57], Sokol и соавт. [152]), сыворотки корригируют до слабокислого pH (Judd [70]).

Аутоиммунную гемолитическую анемию способны вызывать и однофазные аутоантитела анти-P IgG-класса с температурным оптимумом между 20–32 °С (Lindgren и соавт. [99], Mensinger и соавт. [110], Ries и соавт. [137]). Такие антитела выявляли только в среде с низкой ионной силой, тест Доната – Ландштейнера с ними был отрицательным (Cohen и соавт. [30], Judd и соавт. [71]).

Крысиные МКА анти-P (MC631) к эмбриональному стадиоспецифическому мышинному антигену (SSEA-3) перекрестно реагировали с эритроцитами P₁ и P₂, но не реагировали с эритроцитами р и P^k. Их активность угнеталась трисахаридом GalNAcβ1 → 3Galα1 → 4Gal (Kannagi и соавт. [73], Tippett и соавт. [158]).

Мышиные МКА анти-P IgM-класса, реагировавшие с очищенным глобозидом, вызывали сравнительно слабую холодовую агглютинацию, однако в присутствии комплемента наблюдали выраженный гемолиз эритроцитов P+ (Rouger и соавт. [139], von dem Borne и соавт. [163]). Другой образец мышинных МКА, полученных иммунизацией экстрактом из *Escherichia coli*, в серологических реакциях также показал анти-P-специфичность. Однако активность этих антител устранялась T-специфическим иммуносорбентом (Galβ1 → 3GalNAc-R) (Inglis и соавт. [66], Rouger и соавт. [139]).

Экстракты из лосося, форели и икры сельди реагировали с эритроцитами, содержащими антигены В, Р, P₁ или P^k, но не агглютинировали эритроциты O(I)р или A(II)р (Anstee и соавт. [7, 8], Voak и соавт. [161, 162]). Антитела не сепарируются по специфичности дифференциальной адсорбцией, поэтому ценность указанных экстрактов в качестве реагентов невелика.

Антиген P^k и антитела анти-P^k

Антитела анти-P^k и соответственно антиген P^k открыты в 1959 г. Matson и соавт. [108] с помощью дифференциальной адсорбции сыворотки, содержащей комбинированные антитела.

Особенностью лиц P^{k+} является то, что их эритроциты не содержат часто встречающегося антигена Р, а в сыворотке крови присутствуют анти-P-антитела. Кроме того, сыворотки слабо реагируют с эритроцитами р (Kortekangas и соавт. [83], Tippett [156]).

Антиген P^k одинаково хорошо экспрессирован в эритроцитах независимо от факторов P₁ и P₂.

Индивиды P^{k+} встречаются крайне редко, реже, чем лица с нулевым фенотипом р (Daniels [37]). Все они были выявлены благодаря неизменному

присутствию в сыворотках их крови анти-Р-антител. Лица P^{k+} были выявлены, в основном, среди финнов и японцев (Daniels [37], Race, Sanger [133]).

Обращало на себя внимание, что родители пробандов P^{k+} были P^{k-} . Это давало основание полагать, что наследование гена P^k имеет рецессивный характер (Moullec и соавт. [119], Nakagima и соавт. [126], Race, Sanger [133]). Родители 7 индивидов P^{k+} состояли в кровном родстве. Вместе с тем рецессивный характер наследования может представлять собой только видимость, поскольку вещество P^k является предшественником субстанции Р, и стандартные серологические методы позволяют выявить его только у лиц Р- (гомозигот P^k/P^k).

По результатам прямых серологических тестов создавалось впечатление, что антиген P^k является очень редким. Однако Fellous и соавт. [42] обнаружили его на фибробластах всех лиц P_1 и P_2 ; фибробласты лиц р этот антигена не содержали. Затем Naiki и Marcus [125] установили, что тригексозид церамида (Gb3) – один из основных мембранных гликолипидов эритроцитов – ингибирует активность антител анти- P^k . Naiki и Kato [123] указали на присутствие P^k на эритроцитах P_1 и P_2 . Они высказали предположение, что ранее полученные результаты были ложноотрицательными, поскольку при адсорбции антител анти- P_1P^k эритроцитами P_1 (содержащими Gb3), помимо анти- P_1 -антител, из сывороток удалялась также и фракция анти- P^k . Позднее присутствие антигена P^k на эритроцитах P_1 и P_2 подтвердили с помощью МКА анти- P^k . Слабую экспрессию антигена P^k объяснили неполным превращением глобозида 3 в глобозид (антиген Р).

Антиген P^k лучше экспрессирован на эритроцитах LKE^- , чем LKE^+ (см. *Антиген LKE*).

Антиген P^k , идентифицированный как CD77, присутствует на лимфоцитах, гранулоцитах, моноцитах, тромбоцитах, клетках гладкой мускулатуры пищеварительного и мочеполового тракта (Kasai и соавт. [75]), клетках злокачественных опухолей (Вопо и соавт. [15], Wiels и соавт. [170]) и считается информативным при диагностике лимфомы Беркитта. Полагают, что CD77 участвует в апоптозе клеток зародышевых центров В-лимфоцитов (Khine и соавт. [80], Mori и соавт. [117]). Связывание CD77 и CD19 (специфический В-клеточный маркер) в дальнейшем приводит к апоптозу В-клеток (Mangeneу и соавт. [104]).

Аллоиммунные антитела анти- P^k присутствуют одновременно с анти-Р и анти- P_1 в сыворотках крови лиц нулевого фенотипа р. Их выделяли из некоторых сывороток адсорбцией эритроцитами P_1 (Race, Sanger [133], Tippett [156]). Такие антитела реагируют одинаково интенсивно с эритроцитами P_1 и P_2 . Активность антител анти- P^k нейтрализуется жидкостью эхинококковых кист (Kortekangas и соавт. [84], Matson и соавт. [108]). Используя метод ингибиции анти- P^k -антител различными фракциями эхинококковой жидкости и олигосахаридами известной структуры, Watkins и Morgan [168] пришли к выводу, что антитела анти- P^k имеют более широкую специфичность, чем анти- P_1 . Установлено, что дисахарид $Gal\alpha 1 \rightarrow 4Gal$, выделенный из P_1^k -специфичного гликопротеина жидкости эхинококка, так же как P_1 -специфический трисахарид

и олигосахариды, имеющие группировку Gal α 1 \rightarrow 4Gal, ингибирует активность антител анти-P^k (Naiki и соавт. [123]).

Помимо аллоиммунных антител, описаны аутоиммунные анти-P^k-антитела, которые находили у больных аутоиммунной гемолитической анемией и билиарным циррозом печени (Race, Sanger [133]).

Иммунизацией крыс клетками лимфомы Беркитта были получены моноклональные анти-P^k-антитела (Wiels и соавт. [170]), реагирующие с Gb3. Эти антитела реагировали в высоком титре с клетками P₁^k и P₂^k, слабо реагировали с папаинизированными эритроцитами P₁ и P₂ и давали отрицательные реакции с эритроцитами нулевого фенотипа p.

Другие образцы МКА анти-P^k получены иммунизацией мышей синтетическими гликопротеинами, содержащими P^k-специфические компоненты, глобозидом 3, выделенным из эритроцитов свиней и клеточных линий плоскоклеточной карциномы пищевода (Kasai и соавт. [75], Miyamoto и соавт. [113]).

Антиген LKE (Luke)

Антиген LKE обнаружили Tippett и соавт. [159] в 1965 г. Сыворотка анти-LKE была получена от негра по имени Luke P., страдавшего болезнью Ходжкина. Она напоминала известные к тому времени сыворотки анти-P, поскольку не реагировала с эритроцитами p и P^k. Однако отрицательные реакции наблюдали также с некоторыми образцами эритроцитов P₁ и P₂, что отличало анти-LKE-антитела от анти-P.

В 1985 г. были получены моноклональные антитела к мышинному стадиоспецифическому эмбриональному антигену (SSEA-4) (Kannagi и соавт. [73]), специфичность которых практически совпадала со специфичностью антител сыворотки Luke (Tippett и соавт. [158]). Как показал биохимический анализ, структура, с которой реагировали указанные антитела, содержала терминальную группировку NeuAc α 2 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 2GalNAc, сиаловую кислоту и галактозу, присоединенную к глобозиду. Именно эта структура распознается антителами анти-LKE и анти-SSEA-4.

Популяционные исследования среди англичан, проведенные Tippett и соавт. [158, 159] с использованием сыворотки Luke, а также МКА анти-SSEA-4, показали 98,84 % положительных результатов (LKE+); 1,16 % отрицательных (LKE-). Частота генотипов LKE⁺/LKE⁺ составила 0,7962; LKE⁺/LKE⁻ – 0,1922; LKE⁻/LKE⁻ – 0,0116.

Фенотип LKE- обнаружен у представителей различных расовых и этнических групп: англичан, шотландцев, итальянцев, французов, евреев, арабов, турок, негров.

Посемейные исследования показали, что ген LKE независим от локусов, контролирующих другие антигенные системы эритроцитов (MNS, P1, RH, LU, KEL, FY, XG), а также выделительство.

При проведении популяционных исследований отмечено, что экспрессия антигена LKE варьировала в широких пределах. Фенотип LKE^w (weak) встречался чаще у лиц P₂, чем у лиц P₁, а также чаще среди лиц, имеющих группу крови A₁ и A₁B, по сравнению с людьми, имеющими группу крови O, B, A₂ и

A₂B. Однако второй образец аллогенных анти-LKE-антител не показал каких-либо ассоциаций с группой P и ABO (Daniels [37]).

Антиген LKE хорошо выражен к моменту рождения (Bruce и соавт. [22], Tippett и соавт. [158]). Он обнаружен в клеточных линиях тератомы человека (Kannagi и соавт. [73]), в ганглиозидах, выделенных из тромбоцитов (Cooling и соавт. [32]).

Экспрессия антигена LKE не зависела от наличия антигена P. Лица LKE-присутствовали среди индивидов P₁ и P₂. Отмечена некоторая фенотипическая связь с антигеном P^k. Последний лучше выражен на эритроцитах P+LKE- (Bruce и соавт. [22]).

Известно 5 образцов антител анти-LKE аллогенного происхождения. Первый из них найден у больного лимфомой, не получавшего гемотрансфузий (Tippett и соавт. [159]). В серологических реакциях антитела проявляли себя как агглютинины, выраженность реакций усиливалась по мере снижения температуры, такой же эффект давало энзимирование эритроцитов трипсином, фицином и папаином. Свежая сыворотка Luke вызывала гемолиз папаинизированных клеток. Антитела анти-LKE не ингибировались жидкостью кист эхинококка или слюной лиц LKE+. Позднее было найдено еще 4 сыворотки указанной специфичности (Bruce и соавт. [22], Moller, Jorgensen [114]), в одном случае анти-LKE-антитела сочетались с анти-P ([114]). У новорожденных LKE+, родившихся от матерей с наличием анти-LKE-антител, проявлений ГБН не отмечено ([22, 114]).

Фенотип p и антитела анти-PP1P^k

В 1951 г. Levine и соавт. [94] описали антитела, присутствовавшие у пациентки с карциномой желудка. Последние реагировали со всеми образцами эритроцитов, за исключением собственных и эритроцитов сестры. Антитела были обозначены анти-Tj^a (T – тумор, j – по имени больной). Ассоциацию антигена Tj^a с системой P установила Sanger [142], обнаружившая 6 неродственных лиц с фенотипом Tj(a-), не содержавших антигенов P. По предложению Sanger фенотип Tj(a-) был переименован в p. Его возникновение интерпретировали как фенотипическое проявление гомозиготности по рецессивному аллелю локуса P1.

Фенотип p встречается редко – 1 на 172 тыс. обследованных. По расчетам Race и Sanger [133], частота гена p составляет 0,0024.

При обследовании более миллиона китайцев Гонконга он не найден ни разу (Lin и соавт. [98]), однако присутствовал среди японцев. Из 40 149 обследованных шведов 8 имели фенотип p (Cedergren [26]).

Посемейными исследованиями, в том числе в изолятах, показан рецессивный характер наследования гена p (Catino и соавт. [25], Miwa и соавт. [112], Salmon и соавт. [141], Yamaguchi и соавт. [174]). Родители лиц с фенотипом p часто оказывались кровными родственниками.

Полагают, что фенотип p обусловлен гомозиготностью по мутантному гену, кодирующему Gb3-синтазу. Этот фермент обеспечивает превращение лактозилце-рамида в глобозид-3 (Furukawa и соавт. [50], Steffenson и соавт. [155]). Точковые

мутации в различных участках экзона 2 (табл. 7.3) приводят к образованию Gb3-синтазы, лишенной трансферазной активности. Отмечена гетерогенность мутаций гена *a4Gal-T* у японцев (Furukawa и соавт. [50]) и шведов (Steffenson и соавт. [155]).

В сыворотках крови всех без исключения людей с фенотипом *p* присутствуют антитела, вызывающие агглютинацию и/или гемолиз всех образцов эритроцитов, за исключением группы *p*. Как показала Sanger [142], двумя основными компонентами таких сывороток являются антитела анти-P1 и анти-P. Их можно разделить адсорбцией эритроцитами P₂, при этом удаляется фракция анти-P-антител. Позднее был идентифицирован еще один компонент (анти-P^k), вследствие чего специфичность антител обозначена анти-PP1P^k.

Адсорбция антител анти-PP1P^k эритроцитами P₁^k устраняла активность анти-P1 и анти-P^k, при этом фракция анти-P в сыворотке оставалась в чистом виде (Matson и соавт. [108]). Фракцию анти-P^k удавалось выделить не из всех сывороток. Tippet [156] проводила адсорбцию 47 таких сывороток, используя эритроциты P₁. Фракции анти-P^k, как правило с низкой активностью, выделены менее чем в половине случаев.

Naiki и Kato [123] ингибировали антитела, полученные от лиц *p*, добавляя в сыворотки различные гликофинголипиды. Тестирование проводили с помощью реакций агглютинации и связывания комплемента. После нейтрализации анти-P-антител глобозидом оставшиеся в сыворотке антитела имели специфичность анти-P1P^k. Антитела анти-P1P^k были представлены преимущественно классом IgG (Naiki, Kato [123]), а анти-P1-антитела, выявляемые у лиц P₂, в большинстве случаев классом IgM.

Используя аналогичные методы, Kato и соавт. [76] подтвердили, что одна фракция анти-P-антител у лиц *p* представлена IgM, которые перекрестно реагируют с антигеном Форссмана; другая фракция – IgG, реагирующими с глобозидом. Фракция анти-P^k-антител в таких сыворотках представляла собой IgG (Kato и соавт. [76]).

Rydberg и соавт. [140] с помощью радиоиммунного анализа установили, что антитела к факторам P, P1 и P^k являются IgG и IgA. Анти-P1- и анти-P^k-антитела были представлены также IgM. Почти все IgG-антитела относились к субклассу IgG3, иногда присутствовали фракции IgG1 или IgG2, фракция IgG4 не обнаружена ни разу. Антитела субкласса IgG1 перекрестно реагировали с A- и H-группоспецифическими веществами, как полагают Rydberg и соавт. [140], за счет способности распознавать углеводородные группировки внутри олигосахаридных цепей.

Антитела анти-PP1P^k способны вызывать внутрисосудистый гемолиз и могут иметь клиническое значение (Т.М. Пискунова, Т.А. Ичаловская [1], Daniels [37]). Острые гемолитические реакции наблюдали Chandeysson и соавт. [27] после внутривенного введения 25 мл несовместимых эритроцитов. Указанные антитела являются одной из возможных причин привычных выкидышей на ранних сроках беременности.

Как отмечено выше, фенотип *p* был впервые выявлен у женщины с карциномой желудка. Ей была проведена субтотальная резекция желудка и после этого в течение 22 лет не наблюдали признаков рецидива или метастазирования (Levine [93]). В отличие от эритроцитов больной клетки ее опухоли экспрессировали

антигены P и P1 (Kannagi и соавт. [74]), что послужило основанием концепции «запретных антигенов», появляющихся в опухолях вопреки генотипу индивида, сфорулированной Levine. По появлению этих антигенов можно судить о глубине трансформации нормальных клеток в процессе малигнизации. Levine высказал предположение, что антитела анти-PP1P^k, имевшиеся у больной, предотвращали дальнейший рост опухоли.

Необычные фенотипы

Race и Sanger [133] описали пациента, у которого присутствовали антитела анти-PP1P^k. Эритроциты больного, P1-P^k-LKE-, реагировали с 9 сыворотками анти-P1, полученными от лиц P^k, а также с 1 из 12 сывороток анти-PP1P^k и не агглютинировались сывороткой анти-P больного эхинококкозом. Сыворотка больного реагировала с эритроцитами P₁, P₂ и P^k, но была инертна в отношении 16 образцов эритроцитов p.

Allen и соавт. [3] обследовали больного со слабым антигеном P (P1-P^k-), в сыворотке которого присутствовали антитела анти-IP1 и анти-IP. Антиген I в эритроцитах этого человека также был необычным: компонент I^D был ослаблен, I^F – выражен нормально, экспрессия антигена i была повышена (см. Система Ii).

Issitt и соавт. [68] описали антитела анти-IP1, которые в серологических реакциях вели себя как анти-P1 с той лишь разницей, что не реагировали с эритроцитами новорожденных P₁.

Booth [16], Ramos и соавт. [135] нашли двухфазные гемолизины со специфичностью анти-I^TP1.

Kundu и соавт. [88] нашли мужчину китайца с фенотипом P₂, эритроциты которого слабо реагировали с сыворотками анти-PP1P^k. В сыворотке крови антител не выявлено. Содержание глобозида, в том числе Gb3, в его эритроцитах составляло 30–40 % от нормального. Авторы высказали предположение, что возникновение подобного фенотипа обусловлено гомозиготностью индивида по дефектному аллелю P^k или эффектом другого гена, ингибирующего ген P^k.

В сыворотке крови 1 женщины были найдены агглютинины, которые давали выраженные реакции с эритроцитами P₁, P₂ и слабopоложительные реакции с эритроцитами p (Shirey и соавт. [150]). Специфичность антител более напоминала анти-P, чем анти-LKE, поскольку они в отличие от анти-LKE-антител ингибировались глобозидом.

Обследуемая имела фенотип P1+P^k+P-. В то же время содержание глобозида в эритроцитах было снижено в 2, а Gb3 – в 4–6 раз по сравнению с нормой.

Не исключено, что антигены рассматриваемой системы, как и другие групповые антигены, могут быть парциальными.

Анти-p-антитела

До настоящего времени специфические анти-p-антитела не найдены и, возможно, не существуют в природе. Вместе с тем нечто близкое к анти-p-специфичности было обнаружено.

Engelfriet и соавт. [41], Issitt и соавт. [67, 68], Metaxas и соавт. [111] описали 3 сыворотки, которые реагировали с эритроцитами p, а реакция с эритроцитами P₁, P₂ и P^k была слабой или отсутствовала.

Одна из сывороток (Fol) содержала агглютинины и двухфазные гемолизины. Антиген, с которым реагировала сыворотка Fol, разрушался после обработки эритроцитов сиалидазой и был идентифицирован Schwarting и соавт. [145] как сиалопараглобозид.

Антитела анти-Gd, реагирующие с сиалозависимыми антигенами подобно сыворотке Fol, имели другую специфичность (Roelcke и соавт. [138]), хотя одна из них реагировала с эритроцитами p.

Получены мышинные моноклональные антитела со специфичностью, подобной антителам сыворотки Fol, однако антиген, открываемый этими антителами, не разрушался сиалидазой (McDonald и соавт. [109]).

Биохимия

Антигенные детерминанты P на эритроцитах представлены углеводными остатками гликофинголипидов (табл. 7.2), олигопептидные цепи связаны с цеирамидом (Schenkel-Brunner [144]). Изучение биохимической структуры антигенов P₁, P и P^k показало, что субстанции P и P^k не являются предшественниками антигена P₁. Синтез указанных антигенов происходит посредством двух различных механизмов: P^k и P образуется из параглобозидов, причем P^k является предшественником P, а P₁ – из глобозидов.

Таблица 7.2

Структура гликофинголипидов, ассоциированных с системой P и GLOB

Антиген	Структура	Терминальные углеводные группировки
P ₁	Лактозилцерамид (Gb2)	Galβ → 4Glc-Cer
	ПАРАГЛОБОЗИДЫ	
	Параглобозид	Galβ → 4GlcNAcβ1 → 3Galβ1 → 4Glc-Cer
	Галактозилпараглобозид	Galβ → 4Galβ1 → 4GlcNAcβ1 → 3Galβ1 → 4Glc-Cer
	Сиалозилпараглобозид	NeuAca2 → 3Galβ1 → 4GlcNAcβ1 → 3Galβ1 → 4Glc-Cer
ГЛОБОЗИДЫ		
P ^k	Глоботриозилцерамид (Gb3)	Gala1 → 4Galβ1 → 4Glc-Cer
P	Глобозид	GalNAcβ1 → 3Gala1 → 4Galβ1 → 4Glc-Cer
LKE, SSEA-4	Сиалозилгалактозилглобозид	NeuAca2 → 3Galβ1 → 3GalNAcβ1 → 3Galβ1 → 4Galβ1 → 4Glc-Cer
	Дисиалозилгалактозилглобозид	NeuAca2 → 3Galβ1 → 3(NeuAca2 → 6) → GalNAcβ1 → 3Gala1 → 4Galβ1 → 4Glc-Cer
H	Глобо-H (тип 4H)	Fuca1 → 2Galβ1 → 3GalNAcβ1 → 3Gala1 → 4Galβ1 → 4Glc-Cer
Антиген Форссмана	(Gb5)	Gal-NAca1 → 3GalNAcβ1 → 3Gala1 → 4Galβ1 → 4Glc-Cer

Антигены P, относящиеся к параглобозидам

Параглобозид (лакто-*N*-неотетразилцерамид) является предшественником АВН-субстанций типа 2, некоторых ганглиозидов, а также антигена P1. Первые сведения о природе P-антигенов были получены в тестах с ингибцией специфических антител. Изучая ингибирующее действие моно-, ди- и трисахаридов на активность антител анти-P1, Morgan и Watkins [116, 168] показали, что специфическая активность всех сахаров обусловлена α -D-галактозой. Авторы получили из жидкости эхинококка овец гликопротеин, специфически ингибирующий анти-P1-антитела. При кислотном гидролизе указанного гликопротеина было установлено, что детерминанта P1, распознаваемая антителами анти-P1, является трисахаридом: Gal α 1 \rightarrow 4Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc (Cory и соавт. [33], Schenkel-Brunner [144]).

Антиген P1 на эритроцитах представлен гликофинголипидом – пентамерным церамидом (см. табл. 7.2) с трисахаридным терминальным участком, распознаваемым специфическими антителами (Naiki и соавт. [122, 124]). Пространственная структура представляет собой параглобозид с дополнительным остатком α -галактозы. Трисахаридная структура, определяющая специфичность, обладала выраженным ингибирующим эффектом по отношению к моноклональным анти-P1-антителам (Bailly и соавт. [10, 11], Rouger и соавт. [139]).

Brodin и соавт. [18]) получили P1-специфический трисахарид синтетическим путем и с успехом использовали для иммунизации мышей с целью получения моноклональных антител. Синтетический трисахарид, конъюгированный с иммуносорбентом, извлекал антитела анти-P1 из аллоиммунных сывороток (Cowles и соавт. [34]).

Описаны антитела, реагирующие с эритроцитами нулевого фенотипа p. Эти антитела специфически ингибировались сиалозилпараглобозидом (Metaxas и соавт. [111], Schwarting и соавт. [145]), терминальная часть которого содержала остатки сиаловых кислот. Упомянутый сиалозилпараглобозид найден в высокой концентрации на эритроцитах лиц, имеющих нулевой фенотип p. При этом синтез вещества P^k (Gb3) блокирован.

Антигены P, относящиеся к глобозидам

Антигены P, P^k и P1 между собой тесно связаны, однако имеют разную природу: P и P^k относятся к глобозидам, а P1 – к параглобозидам. На эритроцитах они представлены гликолипидами, в жидкости эхинококковых кист они присутствуют в составе гликопротеинов.

Используя очищенные гликолипиды для ингибции антител анти-PP1P^k, Naiki и Matson [125], Yang и соавт. [175] установили, что глобозид и тригексозид церамида (Gb3) свойственны эритроцитам, несущим антигены P и P^k. Субстанция P^k трансформируется в антиген P, а антиген P1 синтезируется на основе параглобозидов (рис. 7.1).

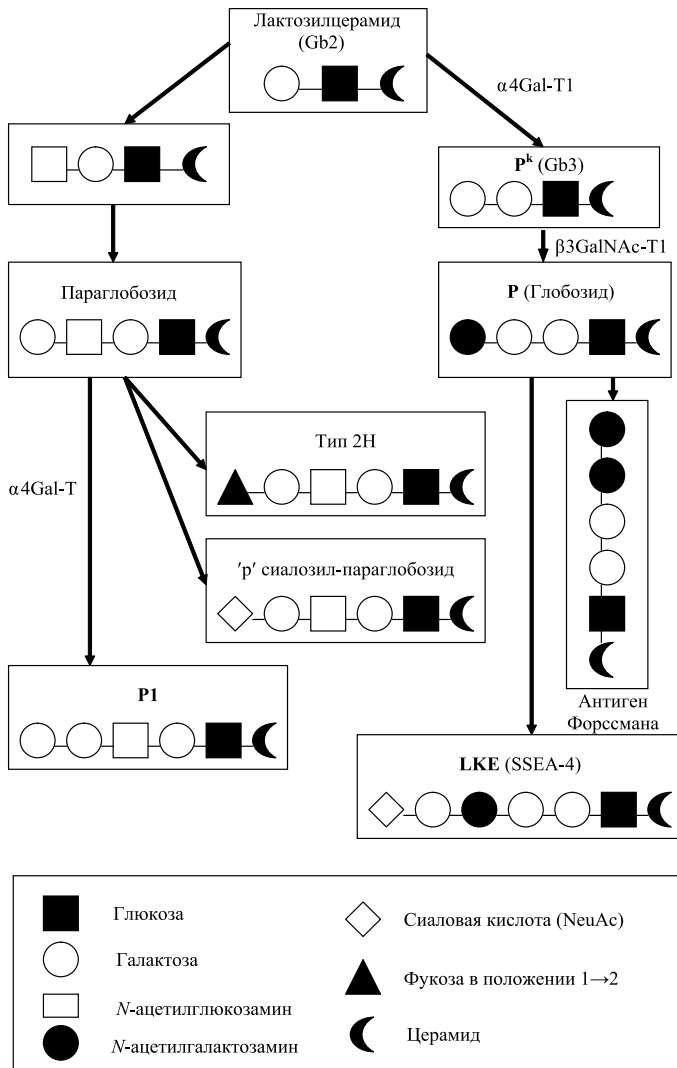


Рис. 7.1. Синтез антигенов P и GLOB по Daniels [37].

Антиген P^k

Формирование антигенной детерминанты P^k происходит с участием α -D-галактозы (Furukawa [49], Kundu и соавт. [86], Voak и соавт. [161], Watkins, Morgan [168]). Активность антител анти-P^k, так же как и анти-P, ингибировалась жидкостью кист эхинококка (Matson и соавт. [108]). Частичный кислотный гидролиз гликопротеина, выделенного из эхинококковых кист, позволил получить 2 субстанции: трисахарид, обладающий способностью специфически инактивировать антитела анти-P1 и анти-P^k, и дисахарид Gal α 1 → 4Gal, связывающий антитела анти-P1, но инертный по отношению к анти-P^k-антителам [168]. Другие олигосахариды, содержавшие терминальные α -галактозные группы, также нейтрализовали активность анти-P^k-антител, что подтверждало участие α -галактозы в формировании эпитопов P^k [168].

Naiki, Marcus [125] идентифицировали антиген P^k как Gb3 (глобозид 3) с наличием галактозного остатка.

Анализ мембранных гликофинголипидов показал, что Gb3 отсутствует на эритроцитах нулевого фенотипа р, однако содержится в повышенном количестве на эритроцитах P^{k+} (Koscielak и соавт. [85], Marcus и соавт. [107]). Как было показано Nudelman и соавт. [128], моноклональные антитела анти-P^k хорошо связываются с Gb3.

Brodin и соавт. [18] получили несколько образцов мышинных моноклональных анти-P^k-антител иммунизацией животных синтетическими гликопротеинами с присоединенной трисахаридной группировкой Galα1 → 4Galβ1 → Clc.

При изучении мембранных гликофинголипидов, выделенных из эритроцитов P₁ и P₂, установлено присутствие на обоих типах клеток глобозида 3 в качестве общего компонента мембраны (Naiki, Markus [124, 125], Markus и соавт. [105, 106]). Полученные авторами данные свидетельствуют о том, что антиген P^k в действительности встречается чаще, чем это было ранее показано с помощью серологических методов исследования.

Антиген P (глобозид)

Гликопротеины, угнетающие активность антител анти-P1 и анти-P^k, не реагировали с антителами анти-P. Причина такого реагирования вскоре стала понятной. Naiki и Matson [125], используя технику ингибции антител, установили, что антиген P^k представлен глобозидом 3 (Gb3), а антиген P – глобозидом 4 (Gb4). Было показано, что Gb4 отсутствует на эритроцитах P^k и содержится в следовых количествах на клетках р (Kundu и соавт. [86], Marcus и соавт. [107]).

Глобозиды являются наиболее представительными мембранными гликолипидами: на одной клетке может присутствовать до 14 млн молекул (Anstee [6, 8], Fletcher и соавт. [45]). Вариант глобозида Gb3 (P^k) содержит дополнительный N-ацетилгалактозаминовый остаток (см. табл. 7.2).

Моноклональные антитела анти-P ингибировались глобозидами, имеющими терминальные группировки GalNAcβ1 → 3Galα1 → 4Gal и Galβ1 → 3GalNAcβ1 → 3Gal (Kannagi и соавт. [73]). Один из образцов моноклональных анти-P-антител нейтрализовался иммуносорбентом Galβ1 → 3GalNAc-R, обладающим специфичностью Т-антигена (Inglis и соавт. [66]). Анти-P-антитела аллогенного происхождения с указанным дисахаридом не реагировали.

Эритроциты р, несмотря на отсутствие в их мембране глобозидов Gb3 и Gb4, каких-либо морфологических и функциональных отклонений от нормы не имеют. Они содержат лактозилцерамид и другие комплексные гликолилипиды в более высокой концентрации, чем эритроциты P1 (Kundu и соавт. [89], Marcus и соавт. [107], Wiels и соавт. [171]).

Высокая концентрация глобозидов зарегистрирована в почках (Kundu и соавт. [87]).

Антиген LKE

Антиген LKE [см. *Антиген LKE (Luke)*] перекрестно реагирует с моноклональными антителами к мышиному стадиоспецифическому эмбриональному антигену (SSEA-4). Химическая структура позволила отнести его к глобозидам (Daniels [37], Kannagi и соавт. [73]).

Генетика

Подобно тому, как это имеет место в системе АВО, продуктом генов локуса *P* являются не сами антигены, а гликозилтрансферазы. Антигены, распознаваемые специфическими антителами, образуются в результате присоединения углеводных группировок к терминальным участкам субстрата-предшественника. Возникновение нулевого фенотипа *p* связано с мутациями гена *α 4Gal-T* (табл. 7.3).

Таблица 7.3

Молекулярная основа фенотипа *p**

Позиция нуклеотидных и аминокислотных замен	Популяция
Экзон 2 С 752 Т, Pro 251 Leu; G 903 С, Pro 301 Pro	Японцы
Экзон 2 А 109 G, Met 37 Val; С 752 Т; Pro 252 Leu; G 987 А, Thr 329 Thr	Японцы
Экзон 2 Т 548 А, Met 183 Lys	Шведы
Экзон 2 Т 548 А, Met 183 Lys; 987 G > А, Thr 329 Thr	Шведы
Экзон 2 G 560 А, Gly 187 Asp	Шведы
Экзон 2 G 783 А, Trp 261, возникновение стоп-кодона	Японцы
Экзон 2 237-239 делеция СТТ, делеция Phe 81	Японцы
Экзон 2 1029-1030 ins С, изменение рамки считывания с образованием продукта, состоящего из 92 дополнительных аминокислот	Японцы

* По Reid, Lomas-Francis [136].

P^k -синтаза

Ген *α 4Gal-T1*, обуславливающий фенотипические различия P_1 и P_2 , картирован на хромосоме 22 (22q13.2). В этом регионе секвенирован участок, кодирующий α 1,4-галактозилтрансферазу, которая присоединяет галактозу к лактозилцерамиду (глобозиду 2) с образованием глоботриозилцерамида (глобозида 3), или антигена P^k (Gb3) (Furukawa и соавт. [50], Steffenson и соавт. [155]). Ген *α 4Gal-T1* представлен двумя экзонами, его гомологи, помимо млекопитающих, найдены у насекомых и растений (Keusch и соавт. [79]).

P-синтаза

В последние годы удалось картировать и клонировать ген, кодирующий трансферазу β 3GalNAc-T1. Указанный фермент обеспечивает присоединение *N*-ацетилгалактозаминового остатка к глобозиду 3 (P^k), в результате чего происходит превращение вещества P^k в антиген P (Almeida и соавт. [4, 5],

Kijimoto-Ochiai и соавт. [82], Okajama и соавт. [129]). Ген $\beta 3\text{GalNAc-T1}$ независим от других групповых антигенов крови, он представлен одним экзоном, расположенным в позиции 3q25. Последнее послужило основанием присвоить антигену P статус групповой системы эритроцитов – GLOB (028) [136]. Вещество P присутствует в различных тканях организма: головном мозге, миокарде, легких, тестикулах, почках, печени, селезенке, желудке, плаценте. Степень экспрессии в органах варьирует в широких пределах.

P1-синтаза

Считается, что P1-синтаза представляет собой разновидность $\alpha 1,4$ -галактозилтрансферазы, которая способна превращать параглобозид в антигенную субстанцию P1 (Furukawa и соавт. [50], Steffenson и соавт. [155]) и, возможно, p (Iizuka и соавт. [64]).

Предложены 2 генетические модели биосинтеза вещества P1, P и ассоциированных с ними антигенов, которые в той или иной мере объясняют зависимость Pp-фенотипа от синтеза глобозидов и параглобозидов (Fletcher и соавт. [45], Kundu и соавт. [89] и др.).

Одна из моделей, предложенная Graham и Williams [51], предполагает существование 2 локусов: P и P1.

Локус P1 представлен тремя аллелями – P_1^k , P^k и p :

- P_1^k кодирует $\alpha 1,4$ -галактозилтрансферазу, которая превращает параглобозид и лактозилцерамид в вещества P^k и P1;
- P^k кодирует $\alpha 1,4$ -галактозилтрансферазу, способную преобразовать лактозилцерамид в вещество P^k ;
- p – молчащий аллель, в присутствии которого антигены P^k и P1 не образуются.

Локус P представлен двумя аллелями: P^+ и P^- , последний из них – молчащий.

Согласно этой модели, у родителей $p \times P_2$ не должно быть детей с группой P_1 , что подтверждено результатами посемейных исследований.

Naiki и Marcus [124] предложили трехлокусную модель: P , P^k и $P1$ с вариантом $P1^+$. Эта модель допускает возможность рождения детей с группой P_1 у родителей $p \times P_2$. Однако в действительности такой комбинации ни разу не наблюдали. Предположение о сцепленности генов P^k и $P1$ на хромосоме не подтвердилось в экспериментах по секвенированию региона 22q13.2 генома человека (Steffenson и соавт. [155]).

Связь антигенов P, GLOB с патологией

Рецепторы для микробов и вирусов

Кишечная палочка (*Escherichia coli*), вызывающая пиелонефрит и другие рецидивирующие воспаления мочеполового тракта, прилипает к эпителию слизистой оболочки с помощью адгезинов – лектиноподобных веществ, расположенных на поверхности бактериальной клетки (Lingwood и соавт. [102], Stapleton и соавт. [154]).

Адгезины связываются с гликоконъюгатами глобозидов, содержащими дисахарид Gal α 1 \rightarrow 4Gal, а также сиалозил- и дисиалозилгалактозил (Elder, Spitalnik [40], Lindstrom и соавт. [101], Moulds и соавт. [118]). Указанные вещества составляют основу специфичностей P₁, P, P^k, LKE и других антигенов, объединенных в систему P и GLOB.

Как показали Kallenius и соавт. [72], способность уропатогенных штаммов *Escherichia coli* связываться с эритроцитами и эпителиальными клетками лиц, имеющих фенотип p, снижена. Следовало ожидать, что лица, имеющие группу крови p, резистентны к урогенитальным инфекциям, однако изучение коррелятивной связи фенотипа P₁ с урогенитальными инфекциями не дало однозначных результатов (Kallenius и соавт. [72]).

Некоторые штаммы *Escherichia coli* выделяют энтеротоксины, в частности веротоксин, подобный токсину Шига, который продуцируют бациллы *Shigella dysenteriae*. Веротоксин вызывает воспаление слизистой оболочки тонкой кишки, диарею, инициирует гемолитический уремический синдром (Green [52], Elder, Spitalnik [40]). P-группоспецифический дисахарид Gal α 1 \rightarrow 4Gal выступает в роли лиганда, фиксирующего веротоксин на эпителии слизистой оболочки.

Свиной стрептококк (*Streptococcus suis*), один из возбудителей менингита человека, способен связываться с веществом P^k – трисахаридом Gal α 1 \rightarrow 4Gal β 1 \rightarrow 4Glc. Препараты их этих бактерий сильнее агглютинировали эритроциты P₁^k и P₂^k по сравнению с P₁ и P₂, но не вызывали склеивания эритроцитов p (Haataja и соавт. [53]).

Антиген P (глобозид) является клеточным рецептором для парвовируса B19, проявляющего высокую тропность к костномозговым клеткам, особенно к эритроидным предшественникам, в которых он реплицируется (Brown и соавт. [20]). Оболочки лизированного вируса B19 вызывали агглютинацию эритроцитов P₁ и P₂, но не реагировали с эритроцитами P^k и p. Цитотоксичность парвовируса в клеточной культуре удавалось предотвратить с помощью моноклональных антител анти-P. Антитела анти-P₁ и анти-P^k цитотоксичность указанного вируса не отменяли. Цитотоксичность не наблюдали в культурах костномозговых клеток, полученных от лиц p (Brown и соавт. [19–21]).

При двойном иммунном окрашивании клеток костного мозга, инфицированных парвовирусом B19, установлено, что вирусные частицы адсорбируются на клетках, экспрессирующих антиген P (Кегг и соавт. [78]).

Лица, имеющие фенотип р, оказались невосприимчивы к парвовирусной инфекции В19 (Kerr и соавт. [78]).

Имеются данные, что лиганд Gb3 (P^k) может выступать в роли кофактора, способствующего проникновению вируса иммунодефицита человека HIV-1 в Т-клетки (Hamache и соавт. [54], Puri и соавт. [132]).

Невынашивание беременности

Частота привычных выкидышей (ранних спонтанных аборт) существенно выше среди женщин с фенотипом р, чем в популяции в целом. У многих женщин фенотип р был выявлен именно по этой причине.

Прерывание беременности, обусловленное анти-Р-антителами, происходит в I триместре беременности. Если этого не происходит, беременность развивается нормально и завершается рождением здорового ребенка. У большинства детей P_1 и P_2 , родившихся от матерей группы р, ГБН не развивается (Sheedan и соавт. [148], Yamaguchi и соавт. [174]), хотя легкие формы указанной патологии в ряде случаев были описаны (Hayashida и соавт. [56], Levene и соавт. [91]).

Установлено (Cantin, Lyonais [24], Levine и соавт. [97], Weiss и соавт. [169]), что причиной ранних самопроизвольных выкидышей у женщин, имеющих группу крови р, являются антитела анти-PP1 P^k . Какая именно фракция этих антител обуславливает указанную патологию, пока неизвестно.

Kin и соавт. [65] и Levine [92] полагали, что невынашивание беременности обусловлено анти- P_1 -фракцией, поскольку антиген P_1 формируется у эмбриона на ранних стадиях внутриутробного развития. Sanger и Tippett [143] не разделяли эту точку зрения, поскольку у женщин р, имевших мужей P_1 и P_2 , рождались и здоровые дети, при этом соотношение детей $P_1:P_2$ не отличалось от имеющегося в популяции в целом.

Kato и соавт. [76] связывают невынашивание беременности с анти- P^k -антителами: антиген P^k также хорошо выражен в растущих тканях развивающегося эмбриона.

Lopez и соавт. [103] установили, что в 75 % случаев антитела анти- P^k обладают *in vitro* цитотоксическими свойствами и, следовательно, способны вызвать патологию *in vivo*.

Энзимные и радиоиммунные тесты показали, что сыворотки крови почти всех лиц, имеющих фенотип р, содержат антитела анти-PP1 P^k IgG3-субкласса (Rydberg и соавт. [140], Soderstrom и соавт. [151]), которые, как известно, могут преодолевать плацентарный барьер.

В гликофинголипидах, выделенных из тканей спонтанно абортированных 12- и 17-недельных плодов, антигены Р и P^k обнаруживали в следовых количествах. В то же время гликофинголипиды, выделенные из плацент, хорошо экспрессировали указанные антигены (Lindstrom и соавт. [100]). Таким образом, мишенью для антител, обуславливающих невынашивание беременности, является не плод, а плацента.

Антитела анти-Р у женщин с фенотипом P^k не вызывали угнетения беременности и лишь в редких случаях служили причиной легких форм ГБН (Nakagima и соавт. [126], Yamaguchi и соавт. [174]).

Антитела анти-Р, ассоциированные с привычными выкидышами, были описаны у японской женщины с фенотипом P_2^k и женщины с фенотипом P_1^k жительницы Кувейта (Shirey и соавт. [150], Yoshida и соавт. [176]). У 1-й женщины было 4 самопроизвольных выкидыша, у 2-й – 13. Ни та, ни другая не имели детей. В дальнейшем обеим женщинам с 5–6 недели очередной беременности проводили плазмаферез с целью снижения титра антител. Обе женщины родили жизнеспособных детей, не нуждающихся в каком-либо специальном лечении, кроме фототерапии. В сыворотке крови женщины из Кувейта присутствовали IgM, IgG (главным образом IgG3) и IgA; такие же анти-Р-антитела были элюированы из тканей плаценты. Плазму японской женщины адсорбировали Р-положительными эритроцитами, после чего производили реинфузию (Yoshida и соавт. [176]). Имеются другие сообщения об эффективном применении плазмафереза у женщин, имеющих р-фенотип и страдающих невынашиванием беременности (Fernandez-Jimenez и соавт. [43], Rydberg и соавт. [140], Shechter [147], Yoshida и соавт. [177]).

Необычные антитела выявили Vos и соавт. [167] в Перте (Западная Австралия) у женщин с привычным невынашиванием беременности. Эти антитела вызывали гемолиз, но не агглютинировали эритроциты P_1 и P_2 ; тесты с эритроцитами р были отрицательными. Женщины имели фенотип P_1 . Гемолизины обнаруживали в сыворотках крови только в момент самопроизвольного выкидыша, вне беременности антитела не обладали гемолитической активностью. Гемолитическая активность не была опосредована комплементом. Vos и соавт. [164–167], обследовавшие женщин, не нашли какого-либо объяснения указанному феномену.

У женщин Канады, США и Венгрии, страдавших невынашиванием беременности, подобных гемолизинов не обнаружено (Horvath и соавт. [63], Vos et al [167]).

Список литературы

1. Пискунова Т.М., Ичаловская Т.А. Фенотип крови Джей (Тj) и его взаимоотношения с групповой системой крови Р // Пробл. гематол. – 1975. – № 7. – С. 30–33.
2. Adinolfi M., Polley M.J., Hunter D.A., Mollison P.L. Classification of blood-group antibodies as β 2M or gamma globulin // Immunology. – 1962. – V. 5. – P. 566–579.
3. Allen F.H., Marsh W.L., Jensen L., Fink J. Anti-IP: an antibody defining another product of interaction between the genes of the I and P blood group systems // Vox Sang. – 1974. – V. 27. – P. 442–446.
4. Almeida R., Amado M., David L. et al. A family of human β 4-galactosyltransferases: cloning and expression of two novel UDP-galactose: β -N-acetylglucosamine β 1, 4-galactosyltransferases, β 4Gal-T3 // J. Biol. Chem. – 1997. – V. 272. – P. 31979–31991.

5. Amado M., Almeida R., Carneiro F. et al. A family of human β 3-galactosyltransferases. Characterization of four members of a UDP-galactose: β -N-acetylglucosamine/ β -N-acetyl-galactosamine β -1,3-galactosyltransferase family // *J. Biol. Chem.* – 1998. – V. 273. – P. 12770–12778.
6. Anstee D.J. Blood group-active surface molecules of the human red blood cells // *Vox Sang.* – 1990. – V. 58. – P. 1–20.
7. Anstee D.J., Holt P.D.J., Pardoe G.J. Agglutinins from fish ova defining blood groups B and P // *Vox Sang.* – 1973. – V. 25. – P. 347–360.
8. Anstee D.J., Tanner M.J.A. The distribution of blood-group antigens on butanol extraction of human erythrocyte ‘ghosts’ // *Biochem. J.* – 1974. – V. 138. – P. 381–386.
9. Arndt P.A., Garratty G., Marfoe R.A., Zeger G.D. An acute hemolytic transfusion reaction caused by anti-P₁ that reacted at 37 °C // *Transfusion.* – 1998. – V. 38. – P. 373–377.
10. Bailly P., Bouhours J.-F. P blood group and related antigens // *Blood Cell Biochemistry / J.-P. Cartron, P. Rouger, eds.* – N.Y.: Plenum Press. – 1995. – V.6. – P. 299–329.
11. Bailly P., Chevaleyre J., Sondag D. et al. Characterization of a murine monoclonal antibody specific for the human P1 blood group antigen // *Mol. Immunol.* – 1987. – V. 24. – P. 171–176.
12. Beck M.L. ed. Third International Workshop and Symposium on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cells and Related Antigens // *Transfus. Clin. Biol.* – 1997. – V. 4. – P. 13–54 (8 papers).
13. Ben-Ismaïl R., Rouger P., Carme B. et al. Comparative automated assay of anti-P₁ antibodies in acute hepatic distomiasis (fascioliasis) and in hydatidosis // *Vox Sang.* – 1980. – V. 38. – P. 165–168.
14. Bevan B., Hammond W., Clarke R.I. Anti-P₁-associated with liver-fluke infection // *Vox Sang.* – 1970. – V. 18. – P. 188–189.
15. Bono R., Cartron J.P., Mulet C. et al. Selective expression of blood group antigens on human teratocarcinoma cells // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1981. – V. 24. – P. 97–107.
16. Booth P.B. Anti-I^TP₁: an antibody showing a further association between the I and P blood group systems // *Vox Sang.* – 1970. – V. 19. – P. 85–90.
17. Bouhours D., Bouhours J.F., Wikkem C. et al. Over expression of the P1 blood group antigen on red cells from CD41 patient [Abstract] // *Vox Sang.* – 1994. – V. 67 (Suppl. 2). – P. 118.
18. Brodin N.T., Dahmen J., Nilsson B. et al. Monoclonal antibodies produced by immunization with neoglycoproteins containing Gal α 1-4Gal β 1-4Glc β -O and Gal α 1-4Gal β 1-4GlcNAc β -O residues: useful immunochemical and cytochemical reagents for blood group P antigens and a differentiation marker in Burkitt lymphoma and other B-cell malignancies // *Int. J. Cancer.* – 1988. – V. 42. – P. 185–194.
19. Brown K.E. Haematological consequences of parvovirus B19 infection // *Bailliere Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2000. – V. 13. – P. 245–259.
20. Brown K.E., Anderson S.M., Young N.S. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus // *Science.* – 1993. – V. 262. – P. 114–117.
21. Brown K.E., Hibbs J.R., Gallinella G. et al. Resistance to parvovirus B19 infection due to lack of virus receptor (erythrocyte P antigen) // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – V. 330. – P. 1192–1196.
22. Bruce M., Watt A., Gabra G.S. et al. LKE red cell antigen and its relationship to P₁ and P^k: serological study of a large family // *Vox Sang.* – 1985. – V. 55. – P. 237–240.
23. Cameron G.L., Staveley J.M. Blood group P substance in hydatid cyst fluids // *Nature.* – 1957. – V. 179. – P. 147–148.
24. Cantin G., Lyonnais J. Anti-PP1P^k and early abortion // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 350–351.

25. *Catino M.L., Busch S., Huestis D.W., Stern K.* Transmission of the blood group genotype *pp* (Tj^a-negative) in a kinship with multiple consanguineous marriages // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1965. – V. 17. – P. 36–41.
26. *Cedergren B.* Population studies in northern Sweden. IV. Frequency of the blood type P // *Hereditas.* – 1973. – V. 73. – P. 27–30.
27. *Chandeysson P.L., Flye M.W., Simpkins S.M., Holland P.V.* Delayed hemolytic transfusion reaction caused by anti-P₁ antibody // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 77–82.
28. *Cheng M.S.* Potent anti-P₁ following blood transfusion // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 183.
29. *Chester M.A., Johnson U., Lundblad A.* et al. // *Proc. 2-nd. Int. Workshop and Symposium on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cells an Related Antigens.*, 1990. – P. 86–92.
30. *Cohen D.W., Nelson L.* Auto-anti-P reacting only by low-ionic-strength solutions in a patient with hemolysis // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 79–80.
31. *Contreras M., Tippett P.* The Lu(a-b-) syndrome and an apparent upset of P₁ inheritance // *Vox Sang.* – 1974. – V. 27. – P. 369–371.
32. *Cooling L.L.W., Zhang D., Koerner T.A.W.* Human platelets express gangliosides with LKE activity and ABH blood group activity // *Transfusion.* – 2001. – V. 41. – P. 504–516.
33. *Cory H.T., Yates A.D., Donald A.S.R.* et al. The nature of the human blood group P₁ determinant // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1974. – V. 61. – P. 1289–1296.
34. *Cowles J.W., Blumberg N.* Neutralization of P blood group antibodies by synthetic solid-phase antigens // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 272–275.
35. *Cox M.T., Roberts M., LaJoie J.* et al. An apparent primary immune response involving anti-Jk^a and anti-P₁ detected 10 days after transfusion // *Transfusion.* – 1992. – V. 32. – P. 874.
36. *Crawford M.N., Tippett P., Sanger R.* Antigens Au, I and P₁ of cells of the dominant type of Lu(a-b-) // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 283–287.
37. *Daniels G.L.* *Human Blood Groups.* – 2-nd. ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
38. *DiNapoli J.B., Nichols M.E., Marsh W.L.* et al. Hemolytic transfusion reaction caused by IgG anti-P₁ [Abstract] // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 383.
39. *Dunstan R.A.* Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes // *Brit. J. Haemat.* – 1986. – V. 62. – P. 301–309.
40. *Elder A.F., Spitalnik S.L.* Blood group antigens as receptors for pathogens // *Molecular Biology and Evolution of Blood Group and MHC Antigens in Primates* / A. Blancher, J. Kein, W.W. Socha eds. – Berlin: Springer-Verlag, 1997. – P. 268–304.
41. *Engelfriet C.P., von Beckers D., dem Borne A.E.G.K.* et al. Haemolysins probably recognizing the antigen p // *Vox Sang.* – 1971. – V. 23. – P. 176–181.
42. *Fellous M., Gerbal M., Nobillot G., Weils J.* Studies on the biosynthetic pathway of human P erythrocyte antigen using genetic complementation tests between fibroblasts from rare, p and P^k phenotype donors // *Vox Sang.* – 1977. – V. 32. – P. 262–268.
43. *Fernandez-Jimenez M.C., Jimenez-Marco M.T., Hernandez D.* et al. Treatment with plasmapheresis and intravenous immunoglobulin in pregnancies complicated with anti-PP1P^k or anti-K immunization: a report of two patients // *Vox sang.* – 2000. – V. 80. – P. 117–120.
44. *Fisher R.* The variation in strength of the human blood group P // *Heredity.* – 1953. – V. 7. – P. 81–89.
45. *Fletcher K.S., Brener E.G., Schwarting G.A.* P blood group regulation of glycosphingolipid level in human erythrocytes // *J. Biol. Chem.* – 1979. – V. 254. – P. 11196–11198.
46. *Francois-Gerard C., Brocteur J., Andre A.* et al. Demonstration of the existence of a specific blood-group P1 antigenic determinant in turtle-dove ovomucoid // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1980. – V. 23. – P. 579–588.
47. *Francois-Gerard C., Brocteur J., Andre A.* Turtledove: a new source of P₁-like material cross-reacting with the human erythrocyte antigen // *Vox Sang.* – 1980. – V. 39. – P. 141–148.

48. *Francois-Gerard C., Gerday C., Beeley J.G.* Turtle-dove ovomucoid, a glycoprotein proteinase inhibitor with P₁-blood group antigen activity // *Biochem. J.* – 1979. – V. 177. – P. 679–685.
49. *Furukawa K.* Properties of P blood group antigen and antibodies // *Jpn. J. Hum. Genet.* – 1975. – V. 20. – P. 32–33.
50. *Furukawa K., Iwamura K., Uchikawa M.* et al. Molecular basis for the p phenotype: identification of distinct and multiple mutations in the α 1,4-Galactosyltransferase-gene in Swedish and Japanese individuals // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275. – P. 37752–37756.
51. *Graham H.A., Williams A.N.* A genetic model for the inheritance of the P, P₁ and P^k antigens // *Immunol. Commun.* – 1980. – V. 9. – P. 191–201.
52. *Green D.A.* P1 blood group and haemolytic uraemic syndrome // *Clin. Lab. Haemat.* – 2000. – V. 22. – P. 55.
53. *Haataja S., Tikkanen K., Liukkonen J.* et al. Characterization of a novel bacterial adhesin specificity of *Streptococcus suis* recognizing blood group P receptor oligosaccharides // *J. Biol. Chem.* – 1993. – V. 268. – P. 114–117.
54. *Hammache D., Yahi N., Maresca M.* et al. Human erythrocytes glycosphingolipids as alternative cofactor for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) gp120 and reconstituted membrane microdomains o glycosphingolipids (Gb3 and GM3) // *J. Virol.* – 1999. – V. 73. – P. 5244–5248.
55. *Hansson G.C., Wasniowska K., Rock J.A.* et al. The glycosphingolipid composition of the placenta of a blood group P fetus delivered by a blood group P₁^k woman and analysis of the anti-globoside antibodies found in maternal serum // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1988. – V. 260. – P. 168–176.
56. *Hayashida Y., Waanabe A.* A case of p Taiwanese woman delivered of an infant with hemolytic disease of the newborn // *Jpn. J. Legal. Med.* – 1968. – V. 22. – P. 10–15.
57. *Heddle N.M.* Acute paroxysmal cold hemoglobinuria // *Transfus. Med. Rev.* – 1989. – V. 3. – P. 219–229.
58. *Heiken A.* Observations on the blood group receptor P₁ and its development in children // *Hereditas.* – 1966. – V. 56. – P. 83–98.
59. *Hellberg A., Poole J., Olsson M.L.* Molecular basis of the globoside-deficient P^k blood group phenotype. Identification of four inactivating mutations in the UDP-N-acetylgalactosamine: 6globotriaosylceramide 3- β -N-acetylgalactosaminyltransferase gene // *J. Biol. Chem.* – 2002. – V. 277. – P. 29455–29459.
60. *Henningsen K.* Etude d'ensemble du facreur sanguin P // *Rev. Hemat.* – 1950. – V. 5. – P. 76–284.
61. *Henningsen K.* Investigations on the blood factor P // *Acta Path. Microbiol. Scand.* – 1949. – V. 26. – P. 639–654.
62. *Henningsen K.* On the heredity of blood factor P // *Acta Path. Microbiol. Scand.* – 1949. – V. 26. – P. 769–785.
63. *Horvath E., Paisz I.* Absence of anti-Tj^a-like hemolysin in pregnant aborters in Budapest // *Transfusion.* – 1966. – V. 6. – P. 499–500.
64. *Izuka S., Chen S.-H., Yoshida A.* Studies on the human blood group P system: an existence of UDP-Gal: Lactosylceramide α 1 \rightarrow 4 galactosyltransferase in the small p type cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1986. – V. 137. – P. 1187–1195.
65. *Ikin E.W., Kay H.E.M., Playfair J.H.L., Mourant A.E.* P₁ antigen in the human foetus // *Nature.* – 1961. – V. 192. – P. 883.
66. *Inglis G., Fraser R.H., Mitchell A.A.B.* et al. Serological characterization of a mouse monoclonal anti-P-like antibody // *Vox Sang.* – 1987. – V. 52. – P. 79–82.
67. *Issitt C.H., Duckett J.B., Osborne B.M.* et al. Another example of an antibody reactive optimally with p red cells // *Brit. J. Haemat.* – 1976. – V. 34. – P.19–23.

68. *Issitt P.D., Anstee D.J.* Applied Blood Group Serology. – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
69. *Issitt P.D., Tegoli J., Jackson V.* et al. Anti-IP₁: antibodies that show an association between I and P blood group systems // *Vox Sang.* – 1968. – V. 14. – P. 1–8.
70. *Judd W.J.* A pH-dependent auto-agglutinin with anti-p specificity // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 373–376.
71. *Judd W.J., Steiner E.A., Capps R.D.* Autoagglutinins with apparent anti-P specificity reactive only by low-ionic-strength salt techniques // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 185–188.
72. *Källenius G., Svenson S.B., Möllby R.* et al. Structure of carbohydrate part of receptor of human uroepithelial cells for pyelonephritogenic *Echerichia coli* // *Lancet.* – 1981. – V. ii. – P. 604–606.
73. *Kannagi R., Cochran N.A., Ishigami F.* et al. Stage-specific embryonic antigens (SSEA-3 and -4) are epitopes of unique globo-series ganglioside isolated from human teratocarcinoma cells // *EMBO J.* – 1983. – V. 2. – P. 2355–2361.
74. *Kannagi R., Levine P., Watanabe K., Hakomori S.* Recent studies of glycolipids and glycoprotein profiles and characterization of the major glycolipid antigen in gastric cancer of a patient of blood group phenotype (Tj^a-) first studied in 1951 // *Cancer Res.* – 1982. – V. 42. – P. 5249–5254.
75. *Kasai K., Galton J., Terasaki P.I.* et al. Tissue distribution of the P^k antigen as determined by a monoclonal antibody // *J. Immunogenet.* – V. 12. – P. 213–220.
76. *Kato M., Kubo S., Naiki M.* Complement fixation anti-bodies to glycosphingolipids in sera of rare blood group p and P^k phenotypes // *J. Immunogenet.* – 1978. – V. 5. – P. 31–40.
77. *Kelus A., Gurner B.W., Coombs R.R.A.* Blood group antigen on HeLa cells shown by mixed agglutination // *Immunology.* – 1959. – V. 2. – P. 262–267.
78. *Kerr J.R., McQuaid S., Coyle P.V.* Expression of P antigen in parvovirus B19 infected bone marrow // *N. Engl. J. Med.* – 1995. – V. 332. – P. 128.
79. *Keuch J.J., Manzella S.M., Nyame K.A.* et al. Cloning of Gb₃ synthase, the key enzyme in globo-series glycosphingolipid synthesis, predicts a family of α 1,4-glycosyltransferases conserved in plants, insects and mammals // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275. – P. 25315–25321.
80. *Khine A.A., Firtel M., Lingwood C.A.* CD77-dependent retrograde transport of CD19 to the nuclear membrane: functional relationship between CD77 and CD19 during terminal center B-cell apoptosis // *J. Cell. Physiol.* – 1998. – V. 176. – P. 281–292.
81. *Khoo K.-H., Nieto A., Morris H.R., Deil A.* Structural characterization of the N-glycans from *Echinococcus granulosus* hydatid cyst membrane and protoscolex // *Mol. Biol. Parasitol.* – 1997. – V. 86. – P. 237–248.
82. *Kijimoto-Ochiai S., Naiki M., Makita A.* Defects of glycosyltransferase activities in human fibroblasts of P^k and p blood group phenotypes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1977. – V. 74. – P. 5407–5410.
83. *Kortekangas A.E., Kaarsalo E., Melartin L.* et al. The red cell antigen P^k and its relationship with to the P system: the evidence of three more P^k families // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P. 385–404.
84. *Kortekangas A.E., Noades J., Tippett P.* et al. A second family with the red cell antigen P^k // *Vox Sang.* – 1959. – V. 4. – P. 337–349.
85. *Koscielak J., Miller-Prodraca H., Krauze R., Cedergren B.* Glycolipid composition of blood group P // *FEBS Lett.* – 1976. – V. 66. – P. 250–253.
86. *Kundu S.K., Evans A., Rizvi J.* et al. A new P^k phenotype in the P blood group system // *J. Immunogenet.* – 1980. – V. 7. – P. 431–439.
87. *Kundu S.K., Jovall P.-A., Chardashkani S.* et al. Blood group glycosphingolipid expression in kidney of an individual with the rare blood group A₁Le(a-b+)p phenotype: absence of blood group structures based on globoseries // *Glycocon. J.* – 1996. – V. 13. – P. 307–313.

88. *Kundu S.K., Steane S.M., Bloom J.E.C., Marcus D.M.* Abnormal glycolipid composition of erythrocytes with a weak P antigen // *Vox Sang.* – 1978. – V. 35. – P. 160–167.
89. *Kundu S.K., Suzuki A., Sabo B.* et al. Erythrocyte glycosphingolipids of four siblings with the rare blood group, p phenotype and their parents // *J. Immunogenet.* – 1981. – V. 8. – P. 357–365.
90. *Landsteiner K., Levine P.* Further observations on individual differences of human blood // *Proc. Soc. Exp. Biol. NY.* – 1927. – V. 24. – P. 941–942.
91. *Levine C., Sela R., Rudolphson Y.* et al. Hemolytic disease of the newborn due to anti-PP¹P^k (anti-Tj^a) // *Transfusion.* – 1977. – V. 17. – P. 569–572.
92. *Levine P.* Comments on hemolytic disease of the newborn due to anti-PP¹P^k (anti-Tj^a) // *Transfusion.* – 1977. – V. 17. – P. 573–578.
93. *Levine P.* Illegitimate blood group antigens P₁, A and MN(T) in malignancy: a possible therapeutic approach with anti-Tj^a, anti-A, and anti-T // *Ann N.Y. Acad. Sci.* – 1976. – V. 277. – P. 428–435.
94. *Levine P., Bobbitt O.B., Waller R.K., Kuhmichel A.* Isoimmunization by a new factor in tumor cells // *Proc. Soc. Exp. Biol. NY.* – 1951. – V. 77. – P. 403–405.
95. *Levine P., Celano M.J., Falkowski F.* The specificity of the antibody in paroxysmal cold hemoglobinuria (PCH) // *Transfusion.* – 1963. – V. 3. – P. 278–280.
96. *Levine P., Celano M.J., Staveley J.M.* The antigenicity of P substance in *Echinococcus* cyst fluid coated on to tanned red cells // *Vox Sang.* – 1958. – V. 3. – P. 434–438.
97. *Levine P., Koch E.A.* The rare human isoagglutinin anti-Tj^a and habitual abortion // *Science.* – 1954. – V. 120. – P. 239–241.
98. *Lin C.K., Mak K.H., Cheng C.K., Yang C.P.* The first case of the p phenotype in a Churla Nepalese // *Immunohematology.* – 1999. – V. 14. – P. 30–32.
99. *Lindgren S., Zimmerman S., Gibbs F., Garratty G.* An unusual Donath – Landsteiner antibody detectable at 37°C by the antiglobulin test // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 142–144.
100. *Lindström K., dem Borne A.E.G.K., Breimer M.E.* et al. Glycosphingolipid expression in spontaneously aborted fetuses and placenta from blood group p women: evidence for placenta being the primary target for anti-Tj^a antibodies // *J. Glycocon.* – 1992. – V. 9. – P. 325–329.
101. *Lindström K., Jovall P.-A., Chardashkani S.* et al. Blood group glycosphingolipid expression in kidney of an individual with the rare blood group A₁Le(a–b+)p phenotype: absence of blood group structures based on globoseries // *J. Glycocon.* – 1996. – V. 13. – P. 307–313.
102. *Lingwood C.A., Law H., Richardson S.* et al. Glycolipid binding of purified and recombinant *Echerichia coli* produced verotoxin in vitro // *J. Biol. Chem.* – 1987. – V. 262. – P. 8834–8839.
103. *Lopez M., Cartron J., Cartron J.P.* et al. Cytotoxicity of anti-PP¹P^k antibodies and possible relationship with early abortions of p mothers // *Clin. Immunol. Immunopath.* – 1983. – V. 28. – P. 296–303.
104. *Mangeny M., Lingwood C.A., Taga S.* et al. Apoptosis induced in Burkitt's lymphoma cells via Gb3/CD77, a glycolipid antigen // *Cancer Res.* – 1993. – V. 53. – P. 5314–5319.
105. *Marcus D.M.* Isolation of a substance with blood-group P₁ activity from human erythrocyte stroma // *Transfusion.* – 1971. – V. 11. – P. 16–18.
106. *Marcus D.M., Kundu S.K., Suzuki A.* The P blood group system: recent progress in immunochemistry and genetics // *Semin. Hematol.* – 1981. – V. 18. – P. 63–71.
107. *Marcus D.M., Naiki M., Kundu S.K.* Abnormalities in the glycosphingolipid content of human P^k and p erythrocytes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1976. – V. 73. – P. 3263–3267.
108. *Matson G.A., Swanson J., Noades J.* et al. A 'new' antigen and antibody belonging to the P blood group system // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1959. – V. 11. – P. 26–34.

109. *McDonald D.F., Thompson J.M., Lowe J.A.* A murine monoclonal antibody agglutinates P₁-ve cord blood red cells of pp phenotype [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1996. – V. 6 (Suppl. 2). – P. 25.
110. *Mensinger E., Lerner W., Leger R.* et al. Serological profile associated with fatal case of paroxysmal cold hemoglobinuria [Abstract] // *Transfusion.* – 1995. – V. 35. – P. 21S.
111. *Metaxas M.N., Metaxas-Buehler M., Tippett P.* A 'new' in the P blood group system [Abstract] // 14-th Congr. International Soc. Blood Transfus., 1975. – P. 95.
112. *Miwa S., Matuhasi T., Yasuda J.* The p phenotype in two generations of a Japanese family // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 565–567.
113. *Miyamoto D., Ueno T., Takashima S.* et al. Establishment of a monoclonal antibody directed against Gb³Cer/CD77: a useful immunochemical reagent for a differentiation marker in Burkitt's lymphoma and germinal centre B cells // *Glycocon J.* – 1997. – V. 14. – P. 379–388.
114. *Moller B., Jorgensen J.* Anti-LKE in a pregnant woman // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 88.
115. *Mollison P.L., Cutbush M.* The use if isotope-labelled red cells to demonstrate incompatibility in vivo // *Lancet.* – 1955. – V. i. – P. 1290–1295.
116. *Morgan W.T.J., Watkins W.M.* Blood group P₁ substance. I. Chemical properties // *Proc. 9-th Congr. Int. Soc. Blood Transfus.*, 1962. – P. 225–229.
117. *Mori T., Kiyokawa N., Katagiri Y.U.* et al. Globotrianosyl ceramide (CD77/Gb₃) in the glycolipid-enriched membrane domain participates in B-cell receptor-mediated apoptosis by regulating Lyn kinase activity in human B cells // *Exp. Hemat.* – 2000. – V. 28. – P. 1260–1268.
118. *Moulds J.M., Nowicki S., Moulds J.J., Nowicki B.J.* Human blood groups: incidental receptors for viruses and bacteria // *Transfusion.* – 1996. – V. 36. – P. 362–364.
119. *Moullec J., Muller A., Garetta M.* et al. L'antigene P^k chez trois membres d'une meme fratrie // *Ann. Genet.* – 1974. – V. 2. – P. 95–98.
120. *Mourant A.E., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K.* The Distribution of Human Blood Groups and Other Polymorphisms. – 2-nd. ed. – London: Oxford University Press, 1976.
121. *Moureau P.* Les reactions post-transfusionelles // *Rev. Belge. Sci. Med.* – 1945. – V. 16. – P. 258–300.
122. *Naiki M., Fong J., Ledeen R., Marcus D.M.* Structure of the human erythrocyte blood group P₁ glycosphingolipid // *Biochemistry.* – 1975. – V. 14. – P. 4831–4837.
123. *Naiki M., Kato M.* Immunological identification of blood group P^k antigen on normal human erythrocytes and isolation of anti-P^k with different affinity // *Vox Sang.* – 1979. – V. 37. – P. 30–38.
124. *Naiki M., Marcus D.M.* An immunochemical study of the human blood group P₁, P and P^k glycosphingolipid antigens // *Biochemistry.* – 1975. – V. 14. – P. 4837–4841.
125. *Naiki M., Markus D.M.* Human erythrocyte P and P^k blood group antigens: identification as glycosphingolipids // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1974. – V. 61. – P. 1105–1111.
126. *Nakagima H., Yokota T.* Two Japanese families with P^k members // *Vox Sang.* – 1977. – V. 32. – P. 56–58.
127. *Norman P., MacIntyre D., Poole J., Mallan M.* Allo-anti-P1 in a P1-positive person // *Vox Sang.* – 1985. – V. 49. – P. 211–214.
128. *Nudelman E., Kannagi R., Hakomori S.* et al. A glycolipid antigen associated with Burkitt lymphoma defined by a monoclonal antibody // *Science.* – 1983. – V. 220. – P. 509–511.
129. *Okajama T., Nakamura Y., Uchikawa M.* et al. Expression cloning of human globoside synthase cDNAs: identification of β3Gal-T3 as UDP-N-acetylgalactosamine: globotriosylceramide β1,3-N-acetylgalactosaminil-transferase // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275. – P. 40498–40503.

130. *Petir A., Duong T.H., Bremond J.L.* et al. Allo-anticorps irreguleres anti-P₁ et Clonorchiasis a clonorchis sinensis // Rev. Franc. Transfus. Immunohemat. – 1981. – V. 24. – P. 197–208.
131. *Prokop O., Schlesinger D.* P₁ blood group substance in *Lumbricus terrestris* (earthworm) and *Ascaris suum* // Nature. – 1966. – V. 209. – P. 1255.
132. *Puri A., Hug P., Jernigan K.* et al. The neutral glycosphingolipid globotriaosylceramide promotes fusion mediated by a CD4-dependent CXCR4-utilizing HIV type 1 envelope glycoprotein // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1998. – V. 95. – P. 14435–14440.
133. *Race R.R., Sanger R.* Blood Groups in Man. – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
134. *Radermecker M., Bruwier M., Francois C.* et al. Anti-P₁ activity in pigeon breeders' serum // Clin. Exp. Immunol. – 1975. – V. 22. – P. 546–549.
135. *Ramos R.R., Curtis B.R., Eby C.S.* et al. Fatal outcome in a patient with autoimmune hemolytic anemia associated with an IgM bithermic anti-I^TP // Transfusion. – 1994. – V. 34. – P. 427–431.
136. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* The Blood Group Antigen: FactsBook. – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
137. *Ries C.A., Garratty G., Petz L.D., Fudenberg H.H.* Paroxysmal cold hemoglobinuria: report of a case with an exceptionally high thermal range Donath – Landsteiner antibody // Blood. – 1971. – V. 38. – P. 491–499.
138. *Roelcke D., Riesen W., Geisen H.P., Ebert W.* Serological identification of the new cold agglutinin specificity anti-Gd // Vox Sang. – 1977. – V. 33. – P. 304–306; 372.
139. *Rouger P., Anstee D.J., Salmon C.*, eds. First International Workshop on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens // Rev. Franc. Transfus. Immunohemat. – 1987. – V. 30. – P. 627–708.
140. *Rydborg L., Cedergren B., Breimer M.E.* et al. Serological and immunochemical characterization of anti-PP¹P^k (anti-T_j^a) antibodies in blood group p individuals: blood group A Type 4 recognition due to internal binding // Mol. Immunol. – 1992. – V. 29. – P. 1273–1286.
141. *Salmon D., Bouchmel S., Hafsia A.* et al. p phenotypes observed in two generations of tunisian family with a high rate of inbreeding // Rev. Franc. Transfus. Immunohemat. – 1979. – V. 22. – P. 563–570.
142. *Sanger R.* An association between the P and Jay systems of blood // Nature. – 1955. – V. 176. – P. 1163–1164.
143. *Sanger R., Tippett P.* Live children and abortions of p mothers // Transfusion. – 1979. – V. 19. – P. 222–223.
144. *Schenkel-Brunner H.* Human Blood Groups. Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity. – 2-nd. ed. – Wien, NY: Springer-Verlag, 2000. – 637 p.
145. *Schwartz G.A., Marcus D.M., Metaxas M.* Identification of sialosylparagloboside as the erythrocyte receptor for an 'anti-p' antibody // Vox Sang. – 1977. – V. 32. – P. 257–261.
146. *Shaw M.A., Leak M.R., Daniels G.L., Tippett P.* The rare Lutheran blood group phenotype Lu(a-b-): a genetic study // Ann. Hum. Genet. – 1984. – V. 48. – P. 229–237.
147. *Shechter Y., Timor-Tritsch I.E., Lewit N.* et al. Early treatment by plasmapheresis in a woman with multiple abortions and the rare blood group p // Vox sang. – 1987. – V. 53. – P. 135–138.
148. *Sheedan J., Pochedley M., Toy E.* A retrospective study of cord blood samples from infants born to p phenotype mothers [Abstracts] // Joint. Cong. Int. Soc. Blood Transfus. And Am. Assoc. Blood Banks. – 1990. – P. 84.
149. *Shevinsky L.H., Knowles B.B., Damjanov I., Solter D.* Monoclonal antibody to murine embryo defines a stage-specific embryonic antigen expressed on mouse embryos and human teratocarcinoma cells // Cell. – 1982. – V. 30. – P. 697–705.
150. *Shirey R.S., Ness P.M., Kickler T.S.* et al. The association of anti-P and early abortion // Transfusion. – 1987. – V. 27. – P. 189–191.

151. *Söderström T., Enskog A., Samuelsson B.E., Matsuura S.* Immunoglobulin subclass (IgG3) restriction of anti-P and anti-P^k antibodies in patient of the rare p blood group // *J. Immunol.* – 1985. – V. 134. – P. 1–3.
152. *Sokol R.J., Booker D.J., Stamps R.* Paroxysmal cold hemoglobinuria and the elusive Donath – Lansteiner antibody // *Immunohematology.* – 1998. – V. 14. – P. 109–112.
153. *Spitalnik P.F., Spitalnik S.L.* The P blood group system: biochemical, serological and clinical aspects // *Transfus. Med. Rev.* – 1995. – V. 9. – P. 110–122.
154. *Stapleton A., Nudelman E., Clausen H.* et al. Binding of uropathogenic *Echerichia coli* R45 to glycolipids extracted from vaginal epithelial cells is dependent on histo-blood group secretor status // *J. Clin. Invest.* – 1992. – V. 90. – P. 965–972.
155. *Steffenson R., Carlier K., Wiels J.* et al. Cloning and expression of the histo-blood group P^k UDP-galactose: Gal β 1-4Glc β 1-Cer α 1,4-Galactosyltransferase-molecular basis of the p phenotype // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275. – P. 16723–16729.
156. *Tippett P.* Antibodies in sera of p and P^k people // Abstracts from 14-th. Cong. Int. Soc. Blood Transfus., 1975. – P. 94.
157. *Tippett P.* Contributions of monoclonal antibodies to understanding one new and some old blood group systems // *Red Cell Antigens and Antibodies* / G. Garratty, ed. – Arlington: AABB, 1986. – P. 83–98.
158. *Tippett P., Andrews P.W., Knowles B.B.* et al. Red cell antigens P (globoside) and Luke: identification by monoclonal antibodies defining the murine stage-specific embryonic antigens – 3 and –4 (SSEA-3 and SSEA-4) // *Vox Sang.* – 1986. – V. 51. – P. 53–56.
159. *Tippett P., Sanger R., Race R.R.* et al. An agglutinin associated with the P and the ABO blood group system // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P. 269–280.
160. *van der Hart M., van der Giessen M., van der Veer M.* et al. Immunochemical and serological properties of biphasic haemolysins // *Vox Sang.* – 1964. – V. 9. – P. 36–39.
161. *Voak D., Anstee D., Pardoe G.* The α -galactose specificity of anti-P^k // *Vox Sang.* – 1973. – V. 25. – P. 263–270.
162. *Voak D., Todd G.M., Pardoe G.J.* A study of the serological behavior and nature of the anti-B/P/P^k activity of *Salmonidae* roe protectins // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 176–188.
163. *von dem Borne A.E.G.K., Bos M.J.E., Joustra-Maas N.* et al. A murine monoclonal IgM antibody specific for blood group P antigen (globoside) // *Brit. J. Haemat.* – 1986. – V. 63. – P. 35–46.
164. *Vos G.H.* A comparative observation of the presence of anti-Tj^a-like hemolysins in relation to obstetric history, distribution of various blood groups and occurrence of immune anti-A or anti-B hemolysins among aborters and nonaborters // *Transfusion.* – 1965. – V. 5. – P. 327–335.
165. *Vos G.H.* A study related to the significance of hemolysins observed among aborters, nonaborters and infertility patients // *Transfusion.* – 1967. – V. 7. – P. 40–47.
166. *Vos G.H.* The serology of anti-Tj^a-like hemolysins observed in the serum of threatened aborters in Western Australia // *Acta Haemat.* – 1966. – V. 35. – P. 272–283.
167. *Vos G.H., Celano M.J., Falkowski F., Levine P.* Relationship of a hemolysin resembling anti-Tj^a to threatened abortion in Western Australia // *Transfusion.* – 1964. – V. 4. – P. 87–91.
168. *Watkins W.M., Morgan W.T.J.* Blood-group P₁ substance. II. Immunological properties // *Pro. 9-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus.* 1962. – P. 230–234.
169. *Weiss D.B., Levene C., Aboulaflia Y., Isacsohn M.* Anti- PP1P^k (anti-Tj^a) and habitual abortion // *Fertil. Steril.* – 1975. – V. 26. – P. 901–904.
170. *Wiels J., Fellous M., Tursz T.* Monoclonal antibody against a Burkitt lymphoma-associated antigen // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1981. – V. 78. – P. 6485–6488.
171. *Wiels J., Taga S., Tetaud C.* et al. Histo-blood group p: biosynthesis of globoseries glycolipids in EBV-transformed B cell lines // *Glycocon. J.* – 1996. – V. 13. – P. 529–535.

172. *Wiener A.S., Unger L.J.* Isoimmunization to factor P by blood transfusion // *Amer. J. Clin. Path.* – 1944. – V. 14. – P. 616–618.
173. *Worlledge S.M., Rousso C.* Studies on the serology of paroxysmal cold haemoglobinuria (PCH) with special reference to its relationship with the P blood group system // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P. 293–298.
174. *Yamaguchi H., Okubo Y., Tanaka M.* et al. Rare blood type p and P^k in Japanese family // *Proc. Jpn. Acad.* – 1974. – V. 50. – P. 764–767.
175. *Yang Z., Bergström J., Karlsson K.-A.* Glycoproteins with branes, indicating that glycolipids are the sole carriers of blood group P activities // *J. Biol. Chem.* – 1994. – V. 269. – P. 14620–14624.
176. *Yoshida H., Ito K., Emi N.* et al. A new therapeutic antibody removal method using antigen-positive red cells. II. Application to P-incompatible pregnant woman // *Vox Sang.* – 1984. – V. 47. – P. 216–223.
177. *Yoshida H., Ito K., Kusakari T.* et al. Removal of maternal antibodies from a woman with fetal loss due to P blood group incompatibility // *Transfusion.* – 1994. – V. 34. – P. 702–705.

Глава 8.

Система Lutheran

В систему Lutheran (Лютеран) включено 19 антигенов (табл. 8.1). Некоторые из них образуют антигенные пары: Lu^a и Lu^b, Lu6 и Lu9, Lu8 и Lu14, Au^a и Au^b. Известен нулевой фенотип – Lu_{null}, или Lu(a-b-), при котором все антигены LU отсутствуют.

Таблица 8.1

Антигены системы Lutheran

Обозначение антигенов			Год открытия	Частота, %
авторское	традиционное	ISBT		
Lu ^a	Lu ^a	LU1	1945	7,7
Lu ^b	Lu ^b	LU2	1956	99,9
Lu ^{ab} ; Lu ^a Lu ^b	Lu3	LU3	1963	> 99,9
Barnes (Ba)	Lu4	LU4	1971	> 99,9
Beal, Fox	Lu5	LU5	1972	> 99,9
Jankowski (Jan)	Lu6	LU6	1972	> 99,9
Gary (Ga)	Lu7	LU7	1972	> 99,9
Taylor, M.T.	Lu8	LU8	1972	> 99,9
Mull	Lu9	LU9	1973	1,7
Reynolds (Re)	Lu11	LU11	1974	> 99,9
Muchowski (Much)	Lu12	LU12	1973	> 99,9
Hughes	Lu13	LU13	1983	> 99,9
Hofanesian (Hof)	Lu14	LU14	1977	1,5-2,4
	Lu16	LU16	1980	> 99,9
Delcol, Pataracchia	Lu17	LU17	1979	> 99,9
Auberger	Au ^a , Lu18	LU18	1961	82
	Au ^b , Lu19	LU19	1989	51
	Lu20	LU20	1992	> 99,9
	Lu21	LU21	2002	> 99,9

Антигены системы Lutheran располагаются на 2 гликопротеинах с мол. массой 78 кДа (CD239) и 85 кДа, выполняющих роль рецепторов межклеточной адгезии (рис. 8.1).

Локус *LU* картирован на хромосоме 19; показана его взаимосвязь с генами других групповых систем, расположенных на этой хромосоме: *LE*, *H*, *LW*, а также с локусом *Se*, контролирующим выделительство.

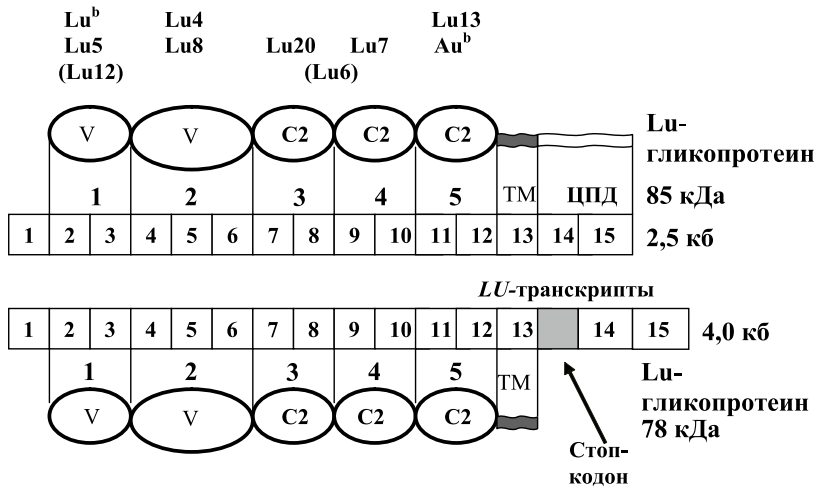


Рис. 8.1. Ген *LU* и домены гликопротеина Lutheran. Квадратами обозначены транскрипты эзонов, овалами – домены гликопротеинов: V – переменные домены, C2 – константные, ТМ – трансмембранные, ЦПД – цитоплазматический домен Lu-гликопротеина 85 кДа.

Гликопротеин LU

Изомеры гликопротеина удалось выделить из мембран эритроцитов посредством иммунопреципитации моноклональными антителами анти-Lu^b, а также анти-Lu³, -Lu⁴, -Lu⁶, -Lu⁸, -Lu¹², -Au^a, -Au^b (Daniels и соавт. [33, 38], Parsons и соавт. [106]). Указанные компоненты отсутствовали в цитоскелете эритроцитов Lu_{null}.

Отмечено некоторое снижение мол. массы гликопротеинов после обработки сиалидазой (Daniels и соавт. [38]). Гликопротеины разрушались сульфидредуцентами, что указывало на наличие в их структуре дисульфидных связей. Обработка мембран эритроцитов эндогликозилазой-F приводила к появлению 2 компонентов с мол. массой 73 и 66 кДа, что было связано с утратой части N-связанных олигосахаридных цепей (Parsons и соавт. [106]).

Parsons и соавт. [105], изучив аминокислотную последовательность полипептида LU, создали олигонуклеотидные праймеры и с помощью ПЦР выделили клон ДНК (2417 пн) из библиотеки ДНК плаценты человека. Кодированный протеин с мол. массой 85 кДа состоял из 597 аминокислот; 518 из них составляли экстрацеллюлярные домены, 19 – трансмембранный домен, 59 – цитоплазматический. Цитоплазматический участок протеина непосредственно связан с цитоскелетом (Gane и соавт. [55]).

Изомер с мол. массой 78 кДа лишен части цитоплазматического домена (Parsons и соавт. [105]). Позднее было показано, что антиген эпителиального рака (B-CAM) также представляет собой изоформу гликопептида с мол. массой 78 кДа (Campbell и соавт. [18], Rahuel и соавт. [115]).

Гликопротеины LU отсутствуют на лейкоцитах, но в то же время имеются

на многих других клетках в виде нескольких повторяющихся экстрацеллюлярных доменов, имеющих высокую гомологию с иммуноглобулинами. Подобно последним они имеют переменные (V) и константные (C1 и C2) домены. Каждый из доменов состоит приблизительно из 100 аминокислот и структурирован в виде двух β -цепей, связанных между собой дисульфидными мостиками. Считается, что эти гликопротеины выполняют функцию молекул межклеточной адгезии и участвуют в передаче межклеточных сигналов (Barclay и соавт. [7], Williams, Barclay [147]). Экстрацеллюлярный домен гликопротеинов LU состоит из двух переменных и трех константных доменов (см. рис. 8.1). Имеется 5 потенциальных участков *N*-гликозилирования: один – в домене 3, остальные – в домене 4. Рядом с веществом LU на мембране эритроцитов присутствуют другие гликопротеины, также являющиеся рецепторами межклеточной адгезии: LW, CD147 (групповая система Ok), CD47 и CD58 (LFA-3).

Parsons и соавт. [104] сконструировали кДНК с делециями, при которых гликопротеин LU синтезировался без одного, двух, трех или четырех доменов. Образцы таких дефицитных гликопротеинов авторы исследовали в проточной цитофлюорометрии с антителами анти-LU разной специфичности, что позволило установить локализацию антигенных эпитопов на том или ином домене (см. рис. 8.1).

Таблица 8.2

Организация гена *LU*

Экзон	Кодируемый домен	Число кодонов	Размер интрона, кб
1	5'UT + лидер-пептид	105	2,0
2	1 IgSF(V)	122	0,7
3	1 IgSF(V)	229	0,09
4	2 IgSF(V)	71	0,5
5	2 IgSF(V)	95	0,09
6	2 IgSF(V)	185	0,53
7	3 IgSF(C2)	137	0,31
8	3 IgSF(C2)	157	3,5
9	4 IgSF(C2)	116	0,1
10	4 IgSF(C2)	142	0,17
11	5 IgSF(C2)	137	0,15
12	5 IgSF(C2)	145	0,09
13	Трансмембранный и 19 позиций цитоплазматического	145	0,97
14	Цитоплазматический	118	0,09
15	Один аминокислотный остаток в цитоплазматическом (для изоформы 85 кДа)	498	

Ген *LU* состоит из 15 экзонов размером 12,5 кб (см. рис. 8.1, табл. 8.2). Экзон 1 кодирует сигнальный пептид, экзоны 2–12 кодируют 5 доменов; переменный домен 2 кодируется экзонами 4, 5 и 6. Экзон 13 кодирует трансмембранный домен

обеих изоформ гликопротеина LU; экзоны 14 и 15 – терминальный участок, состоящий из 40 аминокислот (см. табл. 8.2). Терминальный участок присутствует только в изоформе с мол. массой 85 кДа (El Nemer и соавт. [51], Parsons и соавт. [104]). Выделены два транскрипта гена *LU*. Один из них, величиной 2,5 кб, кодировал гликопротеин с мол. массой 85 кДа, другой гликопротеин, величиной 4,0 кб, кодировал гликопротеин 78 кДа (Rahuel и соавт. [115]). Транскрипты отличались альтернативным сплайсингом интрона 13. В транскрипте 2,5 кб интрон 13 отсутствовал, экзоны 14 и 15 кодировали С-терминальный участок из 40 аминокислот.

Антигены и антитела системы LU

Lu^a и Lu^b

В 1945 г. Callender и соавт. [17] обнаружили у женщины, страдавшей системной красной волчанкой, антитела, которые образовались у нее после трансфузии крови донора по фамилии Lutheran. Таким образом, первый антиген системы Lutheran – Lu^a, открытый авторами, и сама система своим названием обязаны указанному донору.

Десятью годами позднее Cutbush и Chanarin [31] описали антитела, открывавшие антиген, антигенный фактору Lu^a, который обозначили Lu^b.

Частота антигена Lu^a около 8 % среди европеоидов и негроидов. Он встречается очень редко или отсутствует у монголоидов (Bertinshaw и соавт. [9], Callender, Race [16], Chown и соавт. [23, 24], Dublin и соавт. [44], Hartmann и соавт. [66], Mainwaring, Pickles [84], Mourant и соавт. [99], Yung и соавт. [152]).

Последующие популяционные исследования с использованием двух сывороток, анти-Lu^a и анти-Lu^b, выявили лиц редкого нулевого фенотипа Lu(a-b-) (Rowe и соавт. [118], Shaw и соавт. [123]).

Посемейными исследованиями показано кодоминантное наследование генов Lu^a и Lu^b (Chown и соавт. [23, 24], Lawler [79], Race, Sanger [113]).

Молекулярно-генетическими исследованиями последнего десятилетия установлено, что специфичность антигенов Lu^a и Lu^b обусловлена мутацией в экзоне 3 гена *LU*, приводящей к замене гистидина на аргинин в положении 77 (El Nemer и соавт. [51], Parsons и соавт. [104]).

Серологические исследования выявили вариабельность экспрессии антигенов Lutheran у разных лиц. Однако у членов одной и той же семьи выраженность антигенов примерно одинакова (Race, Sanger [113]). Другой особенностью антигенов Lutheran является выраженный эффект дозы (Cutbush, Chanarin [31], Greenwalt и соавт. [61, 62], Kissmeyer-Nilssen [77], Metaxas и соавт. [93]).

Реагирование антигенов и антител системы LU имеет свои особенности. Так, антиген Lu^b на эритроцитах лиц Lu(a+b+) в отдельных случаях выявляют только с помощью метода адсорбции – элюции. Агглютинация, вызываемая антителами системы Lutheran, нередко имеет смешанный характер: наряду с агглютинами присутствует значительное количество свободных эритроцитов (Callender, Race [16], Cutbush, Chanarin [31], Daniels [34], Issitt, Anstee [72]).

Количество антигенных участков Lu^b на эритроцитах невелико: при фенотипе $\text{Lu}(a-b+)$ на 1 эритроците размещено 1640–4070 антигенных участков; при фенотипе $\text{Lu}(a+b+)$ – 850–1820 (Merry и соавт. [92]). Антигены LU выражены слабее у детей, чем у взрослых. Антиген Lu^a обнаруживали у 12-недельных плодов, Lu^b – у 10-недельных (Race, Sanger [113], Toivanen, Hirvonen [142]). К 15 годам экспрессия антигенов LU достигает уровня взрослых (Greenwalt и соавт. [62]).

Анти- Lu^a

Как отмечено выше, первый образец антител анти- Lu^a был получен от женщины, имевшей гемотрансфузии. В ее сыворотке, помимо анти- Lu^a , содержались антитела анти-с, анти- C^w , анти- Kp^c и анти-N. Через некоторое время после гемотрансфузии активность антител анти- Lu^a постепенно снизилась. Попытки повысить их титр инъекциями небольших доз крови донора Lutheran не дали желаемого результата (Callender, Race [16]).

О выявлении антител анти- Lu^a во время беременности или после гемотрансфузий сообщили Francis, Hatcher [53], Greendyke, Chorpenning [60], Greenwalt и соавт. [61, 62], Inderbitzen, Windle [70]. Их часто обнаруживали одновременно с другими антителами, особенно с анти-Bg (HLA-антитела, реагирующие с эритроцитами) (Crawford [26]).

Gonzenbach и соавт. [58], Shaw и соавт. [125] описали анти- Lu^a -антитела естественного происхождения у лиц, не имевших беременностей и гемотрансфузий.

Антитела анти- Lu^a в основном IgM, при этом в сыворотке могут присутствовать фракции IgG и IgA (Gonzenbach и соавт. [58], Issitt, Anstee [72], Reid, Lomas-Francis [117], Shaw и соавт. [125]). Активные анти- Lu^a -сыворотки, пригодные для фенотипирования, встречаются редко.

Анти- Lu^a -антитела вызывают прямую агглютинацию эритроцитов $\text{Lu}(a+)$ при комнатной температуре (20–22 °C). Некоторые сыворотки реагируют также при 37 °C в антиглобулиновой пробе, и лишь отдельные, содержащие только IgG, проявляют себя исключительно в непрямой пробе Кумбса (Francis, Hatcher [53], Issitt, Anstee [72], Mollison и соавт. [94]).

Анти- Lu^b

Антитела анти- Lu^b встречаются реже, чем анти- Lu^a , однако многократно описаны в литературе и детально изучены (Boulton [11], Chatteraj и соавт. [22], Croucher и соавт. [30], Dube, Zoes [43], Greenwalt и соавт. [61, 62], Kissmeyer-Nilssen [77], Metaxas и соавт. [93], Molthan, Crawford [95], Parsons и соавт. [106], Peters и соавт. [108], Scheffer, Tamaki [122]). Чаще всего они моноспецифические. В большинстве случаев причиной их образования были беременности или гемотрансфузии. Антитела анти- Lu^b естественного происхождения не описаны. Оптимальным методом их выявления является непрямая антиглобулиновая проба, хотя и описаны образцы, агглютинирующие эритроциты в прямой реакции при температуре 20–22 °C (Cutbush, Chanarin [31], Greenwalt и соавт. [62], Kissmeyer-Nilssen [77],

Metaxas и соавт. [93]). В большинстве случаев антитела анти-Lu^b являлись смесью IgM и IgG, некоторые сыворотки содержали также фракцию IgA (Adkins [3], Dube, Zoes [43], Mollison и соавт. [94], Peters и соавт. [108]). Анти-Lu^b чаще были представлены субклассом IgG1, однако встречались также IgG2 и IgG4 (Hardman, Beck [65], Herron и соавт. [69], Novotny и соавт. [102]).

Описаны 2 образца мышинных моноклональных антител анти-Lu^b, которые не были идентичны аллогенным. В тестах адсорбции – элюции они частично реагировали с эритроцитами Lu(a+b-) и Lu_{null} (Daniels [35], Inglis и соавт. [71], Judson и соавт. [75], Telen [135]).

Анти-Lu3

Всех индивидов с рецессивным типом Lu_{null} удалось выявить по наличию в их крови антител к антигену с очень высокой частотой встречаемости. Эти антитела первоначально были обозначены как анти-Lu^{ab} и позднее – анти-Lu3 (Vove и соавт. [12], Melonas, Noto [91]). Указанные антитела не являются простой смесью анти-Lu^a и анти-Lu^b и реагируют одинаково интенсивно с эритроцитами Lu(a-b+) и Lu(a+b-) и могут быть адсорбированы клетками любого из указанных фенотипов. Адсорбция антител эритроцитами Lu(a-b+) полностью устраняла их способность агглютинировать эритроциты Lu(a+b-), а адсорбция эритроцитами Lu(a+b-) устраняла их способность агглютинировать эритроциты Lu(a-b+) (Darnborough и соавт. [41], Myhre и соавт. [100]). Антиген Lu3 всегда присутствует на эритроцитах, если они экспрессируют какой-либо из антигенов системы Lutheran. Эритроциты лиц с другими типами Lu_{null} (доминантным и X-связанным) не агглютинируются антителами анти-Lu3, однако способны их адсорбировать, что было показано с помощью адсорбции – элюции.

Имеются сообщения о получении мышинных моноклональных антител, специфичность которых близка к анти-Lu3. Указанные антитела реагировали со всеми образцами эритроцитов, за исключением Lu_{null} (Parsons и соавт. [105], Telen [135], Zelinski и соавт. [154]).

Клиническое значение

Антитела системы Lutheran не считаются клинически значимыми. По данным ряда авторов, ГБН, обусловленная антителами анти-Lu^a и анти-Lu^b, протекала в легкой форме и не требовала лечения, не считая фототерапии. В то же время прямая антиглобулиновая проба с эритроцитами новорожденных была положительной, содержание билирубина повышено (Boulton [11], Dube, Zoes [43], Francis, Hatcher [53], Inderbitzen, Windle [70], Kissmeyer-Nilssen [77], Molthan, Crawford [95], Scheffer, Tamaki [122]). Одной из возможных причин легкого течения ГБН при несовместимости по факторам LU является их слабая выраженность на эритроцитах новорожденных. Существует и другое объяснение: значительная часть материнских антител адсорбируется на клетках

плаценты, которые содержат гликопротеины Lutheran, что в значительной мере смягчает воздействие антител на организм плода.

Антитела системы Lutheran не вызывали гемолитических посттрансфузионных реакций. Castillo, Leveque [20], Greenwalt, Sasaki [61], Mollison и соавт. [94], Molthan, Crawford [95] описали единичные случаи замедленных посттрансфузионных реакций с легким течением и умеренно выраженной желтухой. Эритроциты Lu(a+) с радиоактивной меткой, будучи введенными больным, имеющим анти-Lu^a-антитела, имели нормальную продолжительность жизни (Greendyke, Chorpenning [60]). Аналогичные исследования в отношении анти-Lu^b-антител подтвердили, что лишь часть меченых эритроцитов выводится из сосудистого русла (Boulton [11], Cutbush, Mollison [32], Tilley и соавт. [138]).

Фенотип Lu_{null}

Как и другие групповые системы эритроцитов, система Lutheran может быть представлена нулевым фенотипом. Фенотип Lu_{null}, впервые описанный Crawford и соавт. [27] в 1961 г. как Lu(a-b-), возникает вследствие трех причин:

- гомозиготность по рецессивному аллелю LU-;
- наличие доминантного супрессорного гена *In(Lu)* независимого от LU;
- гомозиготность по X-сцепленному супрессорному гену.

Истинным нулевым фенотипом является первый из указанных в табл. 8.3, поскольку только в этом случае отсутствие антигенов LU обусловлено собственно геном LU, в 2 других случаях следовые количества вещества Lutheran на эритроцитах удается выявить специальными методами исследования.

Таблица 8.3

Характеристика фенотипа Lu_{null}

Тип наследования	Вовлеченный ген	Вещество LU	Антиген AnWj (Anton)	Антигены P1, i, CD44
Рецессивный	Lu	Отсутствует	Присутствует	Нормальные
Доминантный	<i>In(Lu)</i>	Ослаблено	Отсутствует	Ослаблены
X-сцепленный	<i>XS2</i>	Ослаблено	Присутствует	Нормальные

Фенотип Lu_{null} преимущественно обусловлен доминирующим геном *In(Lu)*. Так, при исследовании 50 семей, среди членов которых имелись лица Lu_{null}, доминантный тип наследования супрессорного гена был доказан в 41 случае. В 9 других случаях причину фенотипа Lu_{null} точно установить не удалось, хотя серологические данные (наличие следовых количеств групповых субстанций Lutheran) также указывали на наследование супрессорного гена (Rowe и соавт. [118], Shaw и соавт. [123]).

Несколько обширных исследований, проведенных в Англии Darnborough и соавт. [41], Gibson [57], Rowe и соавт. [118], Shaw и соавт. [123], позволили установить частоту фенотипа Lu_{null} – 0,005–0,012 % (табл. 8.4). Среди негров Детройта (США) этот показатель соответствовал 0,027 % (Winkler, Hamilton [149]), у доноров Хьюстона (США) – 0,02 % (Udden и соавт. [145]); у жителей Портленда

частота фенотипа Lu_{null} – 0,12 % (Lukasavage [82]). В последнем случае данные могут быть не совсем точными, поскольку автор использовал сыворотку, содержащую антитела анти-AnWj к часто встречающемуся антигену Anton ($Lu15$), который на протяжении ряда лет считали частью системы Lutheran.

Broadberry и соавт. [14] нашли фенотип Lu_{null} у китайцев.

Таблица 8.4

Частота фенотипа Lu_{null} в некоторых популяциях

Жители городов	Количество обследованных	Выявлено лиц Lu_{null}	Частота Lu_{null} , %	Источник
Лондон, Англия	250 000	79	0,03	[123]
Шеффилд, Англия	18 069	1	0,01	[41]
Кембридж, Англия	3 197	1	0,03	[57]
Южный Уэльс, Англия	75 614	15	0,02	[118]
Хьюстон, США	42 000	8	0,02	[145]
Портленд, США	2 400	3	0,12	[82]
Детройт, США, негры	7 314	2	0,03	[149]
Тайвань, китайцы	1 922	1	0,05	[14, 152]

Lu_{null} рецессивного типа

Фенотип Lu_{null} , сформировавшийся за счет рецессивного гена, впервые описан Darnborough и соавт. [41] у англичанки, миссис LB. Сыворотка ее крови содержала антитела, реагировавшие с эритроцитами всех обследованных лиц за исключением членов ее семьи (Crawford и соавт. [27]). Титрование сывороток анти- Lu^b эритроцитами детей миссис LB показало, что эти эритроциты содержат только 1, а не 2 дозы указанного антигена. Авторы пришли к выводу, что миссис LB гомозиготна по рецессивному аморфному гену Lu^- , находящемуся под контролем локуса LU .

Позднее 7 индивидов с рецессивным типом Lu_{null} были найдены в одной канадской и двух японских семьях (Brown и соавт. [15], Mallinson и соавт. [85], Mynre и соавт. [100]). В этих семьях родители были кровными родственниками. Авторы подтвердили рецессивный характер наследования молчащего гена Lu^- .

В сыворотках крови 5 лиц Lu_{null} присутствовали антитела, реагировавшие со всеми образцами эритроцитов, за исключением Lu_{null} . Антитела получили обозначение анти- $Lu3$.

В одном случае женщина Lu_{null} (с предполагаемым генотипом Lu^-/Lu^-), имевшая анти- $Lu3$ -антитела, состояла в браке с мужчиной $Lu(a+b+)$ (генотип Lu^a/Lu^b). Ее дети имели фенотип $Lu(a-b+)$ и $Lu(a+b-)$ (генотип Lu^-/Lu^b и Lu^a/Lu^- соответственно). Таким образом, антигенный статус детей не мог служить источником ее аллоиммунизации антигеном $Lu3$, который представляет собой антиген Lu^{ab} , а не $Lu^a + Lu^b$.

Обследование 3 упомянутых выше семей показало, что в браках $Lu_{null} \times$ не- Lu_{null} не было детей Lu_{null} . Это со всей очевидностью указывало на рецессивный характер наследования молчащего аллеля Lu^- .

Обнаружение антител анти-Lu3 в сыворотке крови одной американской негритянки давало основания полагать, что она имела рецессивный тип Lu_{null} , однако при обследовании ее семьи это доказать не удалось (Melonas, Noto [91]).

Дополнительные сведения в пользу существования молчащего аллеля Lu^- были получены Brown и соавт. [15]. Авторы нашли семьи, в которых родители $Lu(a+b+) \times Lu(a-b+)$ имели детей с фенотипом $Lu(a+b-)$. Вероятно, в этих случаях имела место гетерозиготность родителей $Lu(a-b+)$ по гену Lu^- . В браках родителей $Lu^a/Lu^b \times Lu^b/Lu^-$ были дети Lu^a/Lu^- , что фенотипически проявлялось как $Lu(a+b-)$.

На эритроцитах лиц с рецессивным типом Lu_{null} все, без исключения, антигены системы Lutheran отсутствуют. Их не удавалось обнаружить методом адсорбции – элюции.

В одной японской семье пробанд $Lu(a-b-)$, имевший антитела анти-Lu3, оказался гомозиготным по нонсенс-мутации C 733 A в экзоне 6 гена *LU*. Последняя преобразует кодон Cys 237 в стоп-кодон (Mallinson и соавт. [85]). Родители пробанда были гетерозиготными по указанной мутации.

Lu_{null} доминантного типа

Обследование трех поколений семьи первого из выявленных пробандов Lu_{null} показало, что этот признак находится под контролем гена, имеющего доминантный тип наследования (Crawford и соавт. [27]). Позднее появились другие аналогичные сообщения (Contreras, Tippett [25], Gibson [57], Rowe и соавт. [118], Shaw и соавт. [123], Stanbury, Francis [133], Taliano и соавт. [134], Wright, Moore [150]).

В отличие от лиц Lu_{null} рецессивного типа, которых выявляли случайно в связи с наличием у них антител, лиц Lu_{null} доминантного типа обнаруживали при плановом фенотипировании доноров сыворотками анти- Lu^a и анти- Lu^b .

В обследованных семьях 52 пробанда Lu_{null} имели 63 sibса Lu_{null} и 61 sibса не Lu_{null} (Gibson [57], Race, Sanger [113], Rowe и соавт. [118], Shaw и соавт. [123]). Статистический анализ результатов обследования детей у родителей $Lu_{null} \times$ не- Lu_{null} показал, что соотношение частоты фенотипов равно 1:1. Таким образом, имелись все основания полагать, что ген Lu_{null} является кодоминантным.

Taliano и соавт. [134] обозначили супрессорный ген, приводящий к Lu_{null} доминантного типа, буквами *In(Lu)*. Авторы предположили, что должен существовать его аллель *in(Lu)*, не оказывающий супрессорного эффекта на антигены системы Lutheran. Однако последующее открытие супрессорного действия *In(Lu)* на антигены P1 и i, не входящие в систему Lutheran, побудило Race и Sanger [113] высказать сомнения относительно концепции Taliano и соавт.

Marsh и соавт. [89] предлагали переименовать *In(Lu)* в *SYN-1* и *SYN-1B*, нарушающие нормальный биосинтез некоторых групповых антигенов, и *SYN-1A*, в присутствии которого биосинтез происходит нормально.

Эта номенклатура была признана неудовлетворительной, поскольку в ней подразумевалось, что ген *In(Lu)* модифицирует биосинтез на уровне субстанций-предшественников, в то время как механизм действия этого

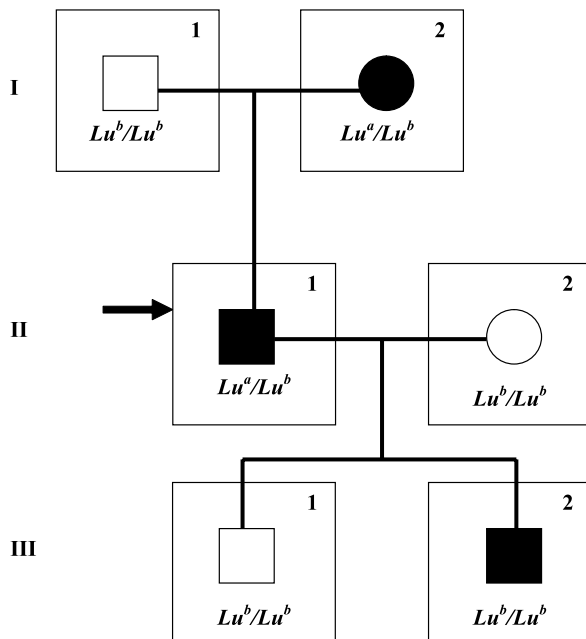


Рис. 8.2. Родословная семьи, где ген *In(Lu)* не является частью локуса *LU* [134]. Стрелкой указан пробанд, черными фигурами отмечены члены семьи с фенотипом *In(Lu)*. Указаны вероятные генотипы членов семьи по результатам обследования сыворотками анти- Lu^a и анти- Lu^b . Присутствие слабоэкспрессированных антигенов показано методом адсорбции – элюции. II-1 унаследовал ген Lu^a вместе с *In(Lu)* от матери I-2; II-1 передал двум детям (III-1 и III-2) ген Lu^b , одному ген *In(Lu)*. Между генами *LU* и *In(Lu)* произошла рекомбинация.

гена неизвестен (Shaw, Tippett [124]). По этой причине в настоящее время предпочитают использовать обозначения *In(Lu)* (для гена) и *In(Lu)* (для фенотипических проявлений).

Эритроциты лиц, имеющих ген *In(Lu)*, не обладают истинным фенотипом Lu_{null} , поскольку способны адсорбировать антитела системы Lutheran (Moulds, Shah и соавт. [97], Stanbury, Francis [133], Telen и соавт. [136], Tippett [139]). Однако отрицательные результаты экспериментов с адсорбцией – элюцией антител системы Lutheran нельзя расценивать как абсолютное доказательство того, что обследуемый относится к группе Lu_{null} рецессивного типа.

Некоторым исследователям не удалось элюировать антитела Lutheran с эритроцитов In(Lu) (Crawford и соавт. [27], Wright, Moore [150]).

В то же время адсорбция – элюция антител анти-Lu^a и анти-Lu^b позволяют выявить истинный рецессивный тип Lu_{null} у некоторых лиц In(Lu). Посемейные исследования выявили рекомбинацию генов LU и In(Lu) (Taliano et. al. [134]). На рис. 8.2 представлена родословная семьи, показывающая независимость супрессорного гена In(Lu) от локуса LU. Исследования в других семьях позволили установить рекомбинации In(Lu) и генов, контролирующих системы ABO, MNS, P1, Rh, Kell, Kidd, Cartwright, Colton, Se и HLA (Rowe и соавт. [118], Shaw и соавт. [123]). Статистический анализ подтвердил отсутствие коррелятивной связи гена In(Lu) с перечисленными локусами групп крови.

О выявлении каких-либо антител системы Lutheran в сыворотках крови лиц, имеющих фенотип In(Lu), ни разу не сообщалось. Вероятно, иммунная система таких индивидов не реагирует на антигенные детерминанты указанной системы как на чужеродные. Антитела не были найдены в сыворотках крови 12 женщин группы In(Lu), родивших детей с нормально выраженными антигенами Lu (Shaw и соавт. [123], Wright, Moore [150]).

Ген In(Lu) подавляет синтез антигенов Lutheran. Кроме того, на эритроцитах лиц In(Lu) снижена экспрессия ряда других антигенов, не относящихся к системе Lutheran. Интересен тот факт, что у индивидов с рецессивным типом Lu_{null} эти антигены выражены нормально.

Присутствие гена In(Lu) вызывает супрессию антигена P1, хотя этот эффект менее выражен, чем в отношении факторов Lutheran. Crawford и соавт. [27], Gibson [57], Shaw и соавт. [123] привели данные обследования 236 человек, членов 41 семьи, среди которых были индивиды In(Lu) (табл. 8.5). Распределение антигенов P₁ и P₂ среди носителей фенотипа In(Lu) существенно отличалось от распределения этих антигенов у лиц с фенотипом не-In(Lu). У 36 лиц Lu_{null} антиген P₁ был выражен нормально, что могло быть обусловлено присутствием высокоактивного аллеля P1⁺, или гомозиготностью по нему, или обеими причинами одновременно. У лиц с рецессивным типом Lu_{null} выраженность антигена P₁ также не отличалась от нормы. В 3 семьях у родителей P₂Lu_{null} × P₂Lu(a-b+) были дети P₁Lu(a-b+), что подтверждает ингибирующий эффект гена In(Lu) на ген P¹ (рис. 8.3).

Таблица 8.5

Угнетение экспрессии антигена P1 геном In(Lu) на примере 41 семьи

Фенотип	Количество членов семей, имеющих фенотип	
	P ₁	P ₂
Lu _{null}	36 (95)*	84 (25)
не-Lu _{null}	86 (91)	30 (25)

* в скобках количество ожидаемых лиц соответствующего фенотипа.

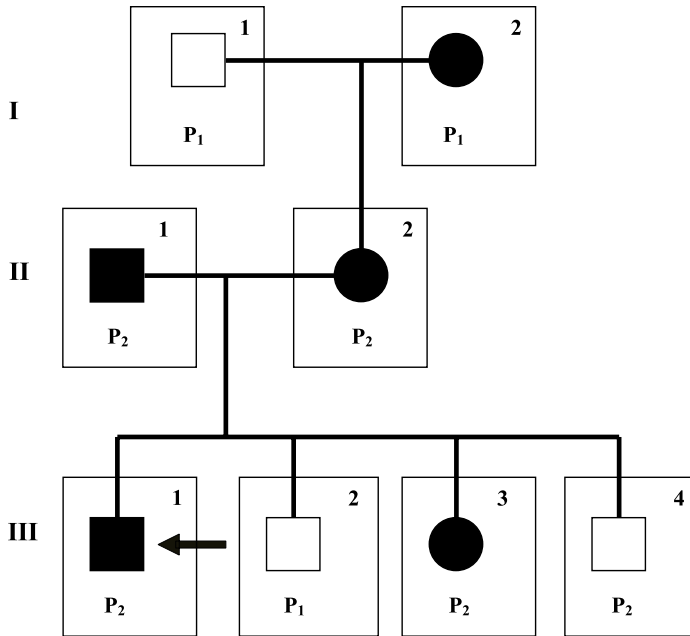


Рис. 8.3. Наследование фенотипа *In(Lu)* в семье жителей о. Сардиния, Италия. Ген *In(Lu)* (черные фигуры) и фенотипы членов семьи по системе P1 [25]. Члены семьи II-1 и III-4 имеют фенотип P₂ в отсутствие гена *In(Lu)*, в то время как I-2 имеет фенотип P₁ и обладает геном *In(Lu)*, I-2, вероятно, гомозиготна по гену *PI*⁺, поэтому экспрессирует P1 в присутствии гена *In(Lu)*.

К антигенам, экспрессия которых снижена в присутствии гена *In(Lu)*, относят фактор *i*. Антиген *i* хорошо выражен на эритроцитах новорожденных, однако его экспрессия резко снижена у детей *In(Lu)* (Crawford и соавт. [29]).

У взрослых людей, имевших фенотип Lu_{null}, антиген I был выражен нормально: какого-либо супрессорного влияния на ген *I* ген *In(Lu)* не оказывал.

На эритроцитах *In(Lu)* слабо экспрессированы антигенные детерминанты CD44. Этот кластер дифференцировки несет антигены In^a и In^b системы Indian, которые, помимо эритроцитов, экспрессированы на других клетках. Антигенные детерминанты In^b у лиц *In(Lu)* ослаблены. У лиц с рецессивным типом Lu_{null} антигенные детерминанты CD44, в том числе антиген In^b, выражены нормально (Spring и соавт. [132], Telen, Green [137]).

По данным Poole, Giles [109], Marsh и соавт. [88], со структурой CD44 ассоциирован часто встречающийся антиген AnWj (Anton). Он слабо выражен на эритроцитах *In(Lu)*, в связи с чем сначала был причислен к системе Lutheran и получил обозначение Lu15. Однако далее выяснилось, что антиген AnWj нормально выражен на эритроцитах лиц с рецессивным типом Lu_{null}. По этой причине антиген AnWj был исключен из описываемой системы, а обозначение Lu15 – из номенклатуры групп крови и его более не используют (Poole и соавт. [110]).

Ген *In(Lu)* угнетает также экспрессию антигенов системы Knops: Kn^a, McC^a, Sl^a и антигенов Yk^a, Cs^a коллекции 205 Cost (Daniels и соавт. [40]). Известно, что указанные антигенные детерминанты являются рецепторами компонентов C3/C4 системы комплемента, CR1 (CD35), однако *In(Lu)* не влияет на экспрессию CR1 (Moulds, Shah [97]).

Ингибирующий эффект *In(Lu)* установлен также в отношении антигена MER2 системы RAPH (Daniels [36]).

Интересный феномен, связанный с фенотипом по системе Lutheran, обнаружен в экспериментах с лошадиным антилимфоцитарным иммуноглобулином, который применяют в трансплантологии для профилактики кризов отторжения. Оказалось, что он значительно слабее реагирует с эритроцитами In(Lu) по сравнению с любыми другими, включая Lu_{null} (Anderson и соавт. [4], Postoway, Garratty [112]).

Слабая агглютинация эритроцитов In(Lu) отмечена также с конканавалином А – растительным лектином, агглютинирующим эритроциты человека. Указанный лектин реагирует главным образом с протеином полосы 3 (band 3 protein), транспортером анионов. В связи с этим высказано предположение, что гликозилирование анионных транспортеров на клетках In(Lu) отличается от нормального (Udden и соавт. [145]).

Вместе с тем на эритроцитах имеется уникальная структура – CDw75, выраженность которой усиливается в присутствии гена *In(Lu)*. Этот лиганд, помимо эритроцитов, содержится в лимфоцитах и распознается моноклональными антителами. Биохимическая природа и физиологические функции эпитопа CDw75 до конца не выяснены, известно лишь, что для его экспрессии необходимо присутствие *N*-гликанов с остатками α2,6-сиаловых кислот (Bast и соавт. [8], Guy и соавт. [63, 64]). Эпитоп CDw75 выражен нормально на эритроцитах лиц Lu_{null} рецессивного типа, но отсутствует у индивидов Lu_{null} X-ассоциированного (Tippett, Guy [141]). На эритроцитах пуповинной крови CDw75 отсутствует.

Лица, имеющие фенотип In(Lu), соматически здоровы и не обнаруживают каких-либо признаков анемии (снижение уровня гемоглобина, ретикулоцитоз), хотя у членов трех семей, наследовавших In(Lu), имелся акантоцитоз (Ballas и соавт. [6], Udden и соавт. [145]). Выживание аутологических эритроцитов In(Lu) *in vivo* было нормальным (Ballas и соавт. [6]), осмотическая резистентность эритроцитов соответствовала норме. Инкубация эритроцитов In(Lu) в плазме в течение 24 ч при 37 °С повышала их осмотическую резистентность. При этом отмечали утрату значительной части ионов калия и относительное повышение содержания натрия; в целом концентрация катионов снижалась. Эти изменения позволяют объяснить повышение осмотической резистентности (Udden и соавт. [145]). Выраженный гемолиз эритроцитов In(Lu) наблюдали при хранении их в растворе Алсевера (глюкозидцитратный консервант для эрмассы) при 4 °С, разрушение клеток уменьшалось после добавлении глюкозы или АТФ.

По мнению Tippett [140], ингибирующий эффект гена *In(Lu)*, оказываемый одновременно на несколько различных локусов, контролирующих групповые антигены эритроцитов, является уникальным. Моделей, которые могли бы объяснить этот феномен, пока не предложено.

Marcus и соавт. [86] высказали предположение, что Lu_{null} доминантного типа может быть результатом действия гликозилтрансферазы, присоединяющей дополнительные сахара к структуре-предшественнику.

Udden и соавт. [145] полагают, что частичное редуцирование рецепторов для конканавалина А на эритроцитах *In(Lu)* обусловлено необычным гликозилированием углеводных последовательностей, общих для гликопротеинов и гликолипидов.

Shaw и Tippett [124] считают, что в присутствии *In(Lu)* могут возникать конформационные изменения некоторых мембранных структур, затрудняющие их связывание с антителами.

По мнению Daniels и соавт. [40], ген *In(Lu)* кодирует ДНК-связывающий протеин или какой-либо из факторов транскрипции, ингибирующий функции генов, ответственных за синтез мембранных структур.

Lu_{null} X-ассоциированный

В 1986 г. Norman и соавт. [101] обследовали большую австралийскую семью (рис. 8.4), пятеро членов которой имели фенотип Lu_{null} с характеристиками как рецессивного, так и доминантного типа. Эритроциты типировались как $Lu(a-b-)$, слабо адсорбировали анти- Lu^b -антитела, содержали антиген AnWj; экспрессия антигена *i* была повышена. Экспрессия антигена P1 была слабой, хотя это могло быть обусловлено присутствием слабого гена PI^+ в данной семье.

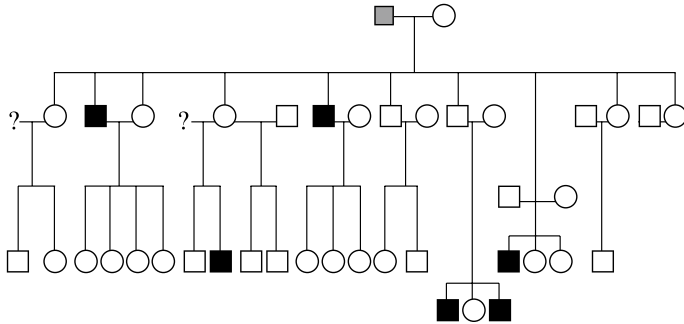


Рис. 8.4. X-сцепленное наследование Lu_{null} [101]. Темными фигурами обозначены лица $Lu(a-b-)$, светлыми – $Lu(a-b+)$. Все лица Lu_{null} – мужчины (X^{S2}/Y), унаследовавшие ген X^{S2} от своих матерей, являющихся гетерозиготами X^{S1}/X^{S2} .

Особенностью обнаруженного варианта Lu_{null} являлось наследование инициирующего гена. Возникновение фенотипа Lu_{null} в указанной семье не могло быть обусловлено геном *In(Lu)*, поскольку родители троих лиц Lu_{null} имели группу $Lu(a-b+)$. Возможную гомозиготность по рецессивному гену *Lu* также исключили, поскольку

в этом случае ген *Lu* должен был иметься одновременно у 5 различных неродственных лиц, что представляется маловероятным. Характер наследования гена указывал на его рецессивный тип, ассоциированный с X-хромосомой. Все лица Lu_{null} были мужчинами, среди представителей следующего поколения не было лиц указанного фенотипа (см. рис. 8.4). Регуляторный локус был маркирован как *XS*, обычный часто встречающийся аллель – *XS1*, а редкий ингибиторный, вызывающий супрессию генов *LU*, – *XS2*. В данной семье мужчины с фенотипом Lu_{null} были гемизиготными по ингибиторному аллелю (*XS2/Y*), женщины – гетерозиготными (*XS1/XS2*).

Williamson и соавт. [148] привели случай аутоиммунной тромбоцитопении у мужчины, временно утратившего антигены Kell и имевшего антитела анти-Ku (KEL5). Его эритроциты нормально экспрессировали антигены Lu^a , Lu^b и антиген LW^a системы LW. Через год экспрессия антигенов Kell нормализовалась, анти-Ku-антитела исчезли, однако имела место утрата антигенов Lutheran, а сыворотка крови содержала антитела анти- $Lu3$. Экспрессия антигена LW^a резко снизилась.

Poole и соавт. [111] наблюдали еще одоного больного группы $Lu(a-b+)$ с аутоиммунной тромбоцитопенической пурпурой. В течение заболевания его фенотип сменился на $Lu(a-b-)$, экспрессия антигенов AnWj и LW оставалась нормальной. Сыворотка крови содержала анти-Lu-подобные антитела.

Другие антигены LU

Помимо антигенов Lu^a , Lu^b и $Lu3$ в систему Lutheran входят 16 других антигенов: 12 часто встречающихся, 2 редко встречающихся и 2 с частотой 50–80 % (см. табл. 8.1). Шесть из них являются продуктами аллельных генов и образуют антигенные пары: $Lu6$ и $Lu9$, $Lu8$ и $Lu14$, Au^a и Au^b . Антигены $Lu4$, $Lu5$, $Lu7$, $Lu12$, $Lu13$, $Lu20$ и $Lu21$ отсутствуют на эритроцитах Lu_{null} .

Антигены Lutheran локализуются в основном на гликопротеине Lu, многие слабо экспрессированы на эритроцитах новорожденных, не имеют рекомбинаций и кроссинговера (Daniels и соавт. [33, 38], Levene и соавт. [80], Parsons и соавт. [104], Reid и соавт. [116]).

Локализация детерминант $Lu11$, $Lu16$ и $Lu17$ на гликопротеине Lu не доказана, поэтому по отношению к ним используют обозначение «пара-Lutheran».

Антигены $Lu11$, $Lu16$ и $Lu17$ отсутствуют на эритроцитах Lu_{null} и In(Lu) рецессивного типа. Антиген $Lu17$ присутствует на эритроцитах Lu_{null} X-ассоциированного типа.

Большинство антител Lutheran не вызывает гемолитических осложнений и ГБН.

Lu4

Vove и соавт. [12] нашли единственный образец антител анти- $Lu4$. Двое сибсов белой женщины группы $Lu:-4$, у которой были выявлены антитела, также имели фенотип $Lu:-4$. Все лица, кровь которых исследована с использованием указанной сыворотки (2700 человек, преимущественно доноров), имели фенотип $Lu4+$.

Антиген $Lu4$ размещается на втором IgSF-домене гликопротеина Lu (см. рис. 8.1).

Lu5

О выявлении антител к антигенам Lu5, Lu6 и Lu7 сообщил Marsh [87] на одном из рабочих совещаний Американской ассоциации банков крови.

Bowen и соавт. [13], Crawford [26], Marsh [87], Smart и соавт. [130] идентифицировали более 10 образцов антител анти-Lu5. Эти антитела присутствовали как у европеоидов, так и у негроидов. При обследовании 423 неродственных лиц, преимущественно доноров европейцев, не было найдено ни одного с фенотипом Lu:–5 (Marsh [87]). Подобно антигенам Lu^a и Lu^b, антигенные участки Lu5 располагаются в N-терминальном домене IgSF гликопротеина Lu (Parsons и соавт. [104]) (см. рис. 8.1).

Lu6 и Lu9

Антигены Lu6 и Lu9 имеют высокую и низкую частоту соответственно, проявляют себя в серологических реакциях как продукты аллельных генов.

Антитела анти-Lu6 обнаружил Marsh [87]. Позднее появились другие сообщения о выявлении антител указанной специфичности (Dybkaer и соавт. [47], Ellis и соавт. [52], Gibson и соавт. [56], Herron и соавт. [69], Issitt и соавт. [73], Wrobel и соавт. [151]).

Антиген Lu6 отсутствует на эритроцитах Lu_{null} всех трех указанных выше типов (Marsh [87], Norman и соавт. [101]).

При исследовании выживаемости несовместимых эритроцитов, введенных сенсибилизированным реципиентам, установлено, что антитела анти-Lu6 клинического значения не имеют (Ellis и соавт. [52], Gibson и соавт. [56]). Аналогичные исследования, проведенные у пожилой женщины, имевшей антитела анти-Lu6 IgG1-субкласса, напротив, свидетельствовали об их способности вызвать разрушение эритроцитов *in vivo*. Этой больной были успешно перелиты эритроциты Lu_{null}.

По наблюдениям Herron и соавт. [69], эритроциты ребенка, родившегося у женщины, которая имела высокоактивные антитела анти-Lu6, давали отрицательную прямую пробу Кумбса; в сыворотке крови ребенка указанные антитела отсутствовали. Очевидно, антитела анти-Lu6 оказались не способны преодолеть плацентарный барьер.

Molthan и соавт. [96] выявили антитела анти-Lu9 у родильницы одновременно с антителами анти-Lu^a. Антитела обнаружили с помощью прямой пробы Кумбса с эритроцитами всех трех ее новорожденных, однако каких-либо клинических проявлений ГБН не наблюдали. Отец детей имел фенотип Lu:1,2,9. Исследование семьи показало, что антиген Lu9 контролируется локусом *LU*, хотя последний не являлся аллелем Lu^a и Lu^b. Среди 521 обследованного этой сывороткой 1,7 % имели антиген Lu9.

Еще один образец антител анти-Lu9 был найден у женщины, получившей множественные гемотрансфузии (Champagne и соавт. [21]).

Эритроциты выявленного Marsh [87] индивида Lu:–6, его сибсов, а также эритроциты другого из найденных лиц Lu:–6 реагировали с антителами

анти-Lu9. Это послужило доказательством того, что антигены Lu^b и Lu⁹ антигенны и являются продуктами аллельных генов *Lu⁶* и *Lu⁹*.

Эритроциты Lu_{null} всех трех типов были Lu: -6, -9. Описана семья, в которой один индивид Lu: -6 (вероятно *Lu⁶/Lu⁶*) имел слабый антиген Lu⁹, а эритроциты других его родственников (*Lu⁶/Lu⁹*) интенсивно реагировали с антигенами анти-Lu⁹. Антиген Lu^b у всех членов данной семьи был выражен нормально. Угнетение экспрессии антигена Lu⁹ в данной семье осталось без объяснения (Daniels [34]).

Полагают, что эпитопы Lu⁹ находятся на четвертом IgSF-домене гликопротеина Lutheran (Parsons и соавт. [104]) (см. рис. 8.1).

Lu7

Антитела анти-Lu7 субкласса IgG3 были найдены Marsh [87] у женщины Lu: -1,2,-7. Прямая проба Кумбса с эритроцитами родившегося у нее ребенка была отрицательная. Среди 285 обследованных доноров европейцев не оказалось ни одного Lu: -7 (Marsh [87]). Так же как и Lu⁹, антигенные эпитопы Lu7 находятся на четвертом IgSF-домене гликопротеина Lutheran (Parsons и соавт. [104]) (см. рис. 8.1).

Lu8 и Lu14

Антитела анти-Lu8 обнаружены MacIllroy и соавт. [83] в 1972 г. Позднее были описаны другие образцы антител этой специфичности (Kobuszewski и соавт. [78], Shirey и соавт. [126], Watt и соавт. [146]). Один из них показал положительные реакции в пробе с монослоем моноцитов и, очевидно, явился причиной умеренно выраженной посттрансфузионной реакции (Kobuszewski и соавт. [78]).

Антигенные эпитопы Lu8 находятся на втором IgSF-домене гликопротеина Lutheran (Parsons и соавт. [104]) (см. рис. 8.1).

В 1977 г. Judd и соавт. [74] описали антитела у женщины, получившей гемотрансфузии и сеансы гемодиализа. Антитела реагировали с эритроцитами 14 из 580 доноров (2,4 %). Их обозначили анти-Lu14. Они реагировали с эритроцитами трех неродственных лиц Lu: -8, что дало основание считать антигены Lu8 и Lu14 антигенными. Антиген Lu14 чаще присутствовал у лиц Lu(a-b+), чем у лиц Lu(a+b+), что дало основание предполагать аллельные взаимоотношения контролирующих генов. Моноклональные антитела анти-Lu^b реагировали более интенсивно с эритроцитами Lu:14 по сравнению с эритроцитами Lu: -14 (Zelinski и соавт. [153]).

Cantrell и соавт. [19], Marsh и соавт. [90], Crawford [26] выявили много других образцов анти-Lu14-антител. В одном случае антитела анти-Lu14 класса IgG имели естественное происхождение.

Частота антигена Lu14 среди 610 датских и 600 английских доноров составила 1,5 и 1,8 % соответственно.

Lu12

Первый образец антител анти-Lu12 был выявлен Sinclair и соавт. [128] у женщины польско-украинского происхождения. Ее эритроциты были Lu(a-b+^w), антиген Lu^b был слабо выражен. Эритроциты ее отца содержали слабый антиген Lu12, ее сестра имела фенотип Lu(a-b+^w) со слабо выраженным Lu^b. Другие антигены Lutheran на эритроцитах женщины были выражены слабо. При обследовании семьи выявлена рекомбинация генов, контролирующих антиген Lu12 и выделительство групповых субстанций АВН. Вероятность того, что синтез антигена Lu12 находится под контролем гена *LU*, составила 9 : 1.

Эритроциты всех 1050 канадских доноров, исследованные с помощью сыворотки анти-Lu12, дали положительную реакцию. В одном случае реакция была слабо выражена: донор имел фенотип Lu(a-b+^w).

Второй образец антител анти-Lu12 был найден у женщины белой расы с фенотипом Lu:-12. Двое ее сибсов также имели группу Lu:-12 (Shirey и соавт. [127]). В экспериментах по выживаемости эритроцитов *in vivo* указанные антитела вызывали ускоренное разрушение эритроцитов Lu12.

Локализация антигенных эпитопов Lu12 на гликопротеине Lutheran точно не установлена. Результаты иммунопреципитации специфическими антителами позволили предположить, что участок Lu12, вероятно, расположен вблизи Lu^b, на первом IgSF-домене гликопротеина Lutheran (Parsons и соавт. [104]) (см. рис. 8.1).

Lu13

Сообщение о выявлении первого образца антител анти-Lu13 (антител Hughes) не было опубликовано. Второй образец антител этой специфичности был выявлен у финской женщины, однако исследовать ее эритроциты с антителами Hughes не удалось (Sistonen и соавт. [129]). В этой финской семье, помимо проpositы, трое сибсов имели фенотип Lu:-13 (Marsh и соавт. [88]).

Установлено (Parsons и соавт. [104]), что эпитопы Lu13 находятся на пятом IgSF-домене гликопротеина Lutheran (см. рис. 8.1).

Au^a и Au^b

Антигены Auberger (Оберже^{*}) – Au^a (LU18) и Au^b (LU19) – представляют четвертую пару антигенных антигенов системы Lutheran. В течение многих лет антиген Au^a рассматривали как фактор, представляющий самостоятельную групповую систему независимую от локуса *LU*. Основанием для этого служило описание семьи, в которой была обнаружена рекомбинация генов *Au^a* и *Lu^a* (Salmon и соавт. [120]). При повторном обследовании указанной семьи сыворотками анти-Au^a и анти-Au^b выявлена неточность первоначального заключения. Напротив, полученные данные указывали на связь антигенов Auberger и Lutheran (Daniels и соавт. [39]). Синтез указанных антигенов

* В английской фонетике правильным считается произношение Обэджи, но не Аубергер (Issitt, Anstee [72]), в русской фонетике – Оберже (П.Н. Косяков [2], М.А. Умнова [1]).

контролировал один и тот же ген (Zelinski и соавт. [153]). Эритроциты лиц Lu_{null} имеют фенотип $Au(a-b-)$ (Crawford и соавт. [28], Frandson и соавт. [54], Norman и соавт. [101]).

Первый образец антител анти- Au^a был идентифицирован в 1961 г. Salmon и соавт. [121]. Миссис Auberger получала многократные гемотрансфузии, в сыворотке ее крови содержались также антитела анти-Е, анти-К, анти- Fy^b и HLA.

Drachmann и соавт. [42], Race и Sanger [113] сообщили о выявлении двух образцов анти- Au^a -антител, при этом обе сыворотки содержали другие антиэритроцитарные антитела.

Антитела анти- Au^b , открывающие антиген Au^b , антигенный Au^a , были описаны в 1989 г. Frandson и соавт. [54], сыворотка содержала также анти- Lu^a -антитела. Вскоре были найдены 3 другие сыворотки анти- Au^b , во всех сыворотках также содержались антитела анти- Lu^a (Moulds и соавт. [98]).

Антиген Au^a имеет частоту 80–90 %, Au^b – 50 % среди европеоидов, 68 % среди негроидов (Frandson и соавт. [54]). Частота генов и фенотипов Auberger приведена в табл. 8.6.

Таблица 8.6

Частота генов и фенотипов Оберге

Жители	Число исследованных с фенотипом				Частота генов	
	$Au(a+)$	$Au(a-)$	$Au(b+)$	$Au(b-)$	Au^a	Au^b
Парижа	315	74			0,5638	0,4362
Лондона	131	24	112	108	0,6065	0,3935
Копенгагена	362	38			0,6918	0,3082
Негры США			59	28	0,5673	0,4327

Методами иммунопреципитации и иммуноблоттинга показана локализация антигенных эпитопов Au^a и Au^b на гликопротеине Lutheran, Au^b локализованы на самом близком к поверхности мембраны IgSF-домене (Parsons и соавт. [104]). Секвенирование экзонов 11 и 12 гена LU выявило в последнем точковую мутацию A 1637 G, приводящую к замене аминокислот в положении 539. Антигенные различия Au^a/Au^b обусловлены присутствием в позиции 539 треонина (Au^a) или аланина (Au^b) (Parsons и соавт. [104]).

Lu20

Антитела анти-Lu20 были найдены Levene и соавт. [80] в сыворотке больного талассемией, получавшего многократные гемотрансфузии. Помимо указанных антител сыворотка больного содержала антитела анти-С, анти-К и анти- Fy^b . Наследование гена $LU20$ в семьях не было прослежено.

Parsons и соавт. [104]) установили, что антигенные эпитопы Lu20 располагаются на третьем IgSF-доме гликотеина Lutheran (см. рис. 8.1).

Lu21

Первые данные о выявлении антител против еще одного часто встречающегося антигена системы Lutheran (Lu21), появились в 2002 г.; результаты исследования опубликованы в 2004 г. (Katamatic Crew и соавт. [76]). Подобно другим антигенам системы Lutheran Lu21 был слабо выражен на эритроцитах новорожденных и отсутствовал на эритроцитах Lu_{null} всех трех типов.

Секвенирование локуса *LU* сенсibilизированной женщины Lu:–21, единственной носительницы анти-Lu21-антител, выявило гомозиготность по точечной мутации С 282 в экзоне 3, ведущей к аминокислотной замене Asp 4 Glu. Антитела анти-Lu21 не вызвали ГБН ни у одного из четырех детей указанной женщины, несмотря на то, что их эритроциты содержали антиген Lu21.

Пара-Lutheran

К указанной группе антигенов относят Lu11, Lu16 и Lu17.

Антитела анти-Lu11, обнаруженные Gralnic и соавт. [59] у женщины европейки, реагировали положительно с эритроцитами 500 обследованных доноров. Позднее было найдено еще 2 образца антител со специфичностью анти-Lu11 (Crawford [26]).

Антитела анти-Lu16 были обнаружены Sabo и соавт. [119] вместе с анти-Lu^b у негритянки, имевшей фенотип Lu(a+b–). Результаты обследования ее семьи не позволили судить о характере наследования гена, контролирующего синтез Lu16.

Единственный образец антител анти-Lu17 был выявлен Turner [143] у итальянской женщины. Антитела укорачивали продолжительность жизни эритроцитов Lu:17 в тестах *in vivo* (Hedde, Moorphy [67]).

Наряду с антителами анти-Lu11, -Lu16 и -Lu17 были описаны антитела, которые идентифицировали часто встречающиеся антигены, напоминавшие по своим серологическим параметрам пара-Lutheran. Однако окончательного заключения по этим находкам не сделано.

Описан редко встречающийся антиген «Singleton». Полагали, что он находится в антигенной связи с Lu5 и присвоили ему обозначение Lu10. Однако исследования остались незавершенными, в связи с чем антиген Singleton исключен из системы Lutheran, и обозначение Lu10 более не используют.

Молекулярная основа

Полиморфизм антигенов Lu обусловлен молекулярными заменами (табл. 8.7).

Таблица 8.7

Молекулярная основа антигенов Lutheran

Антигенные различия	Замена аминокислот	Экзон	Замена кодонов
Lu ^a /Lu ^b	His 77 Arg	3	A 230 G
Lu4+/Lu4-	Arg 175 Gln	5	G 524 A
Lu5+/Lu5-	Arg 109 His	3	G 326 A
Lu6/Lu9	Ser 275 Phe	7	C 824 T
Lu8/Lu14	Met 204 Lys	6	T 611 A
Lu12+/Lu12-	Arg 34 и делеция Leu 35	2	99 делеция GCGCTT
Lu13+/Lu13-	Ser 447 Leu; Gln 581 Leu	11, 13	C 1340 T, A 1742 T
Lu16+/Lu16-	Arg 227 Cys	6	C 679 T
Lu17+/Lu17-	Glu 114 Lys	3	G 340 A
Au ^a /Au ^b	Ala 539 Thr	12	G 1615 A
Lu20+/Lu20-	Thr 302 Met	7	C 905 T
Lu21+/Lu21-	Asp 94 Glu	3	C 282 G

Действие ферментов

Антигены Lutheran разрушаются трипсином и а-химотрипсином. Папаин оказывает на них слабое редуцирующее действие. Моноклональные антитела анти-Lu^b не агглютинируют эритроциты, обработанные эндогликозидазой F, отщепляющей N-связанные олигосахариды, однако адсорбируются на модифицированных этим ферментом клетках и освобождаются при элюции (Parsons и соавт. [106]). Сульфгидрильные редуценты разрушают антигены Lutheran, что указывает на наличие в их структуре дисульфидных связей (Daniels [36], Levene и соавт. [81], Parsons и соавт. [106]).

Распределение в тканях, значение в биологии человека

Гликопротеины Lutheran широко представлены в тканях организма человека. Они обнаруживаются в печени с первых месяцев внутриутробного развития. Их находят в плаценте, стенках артерий различных органов, включая язык, миндалины, трахею, пищевод, желудок, желчный пузырь, слепую и толстую кишки, кожу (Parsons и соавт. [105]). Транскрипты гена *LU* выявлены во всех изучавшихся тканях. Транскрипт размером 2,5 кб, кодирующий гликопротеиновый изомер с мол. масс. 85 кДа, не был выявлен только в клетках карциномы толстой кишки человека (Rahuel и соавт. [115]).

Гликопротеины Lutheran относят к семейству рецепторов адгезии и передачи межклеточных сигналов (Barclay и соавт. [7], Williams, Barclay [147]). Организация SF-доменов гликопротеина Lutheran (V-V-C2-C2-C2) идентична таковой маркера прогрессии меланомы [MUC18 (CD146)]. Цитоплазматический домен изоформы 85 кДа содержит SH3-связывающий мотив и 5 потенциальных участков фосфорилирования, которые, по-видимому, выполняют функцию передачи сигналов в межклеточном взаимодействии (Parsons и соавт. [103, 105], El Nemer и соавт. [48]).

Экстрацеллюлярные гликопротеины представлены ламинином, присутствующим во всех базальных мембранах. Он состоит из α -, β - и γ -цепей, контролируемых различными генами (Ayad и соавт. [5]). Предполагается существование 12 изоформ ламинина, образуемых 5 типами α -цепей, 3 типами β -цепей и 3 типами γ -цепей. Гликопротеины Lutheran связывали ламинин в иммуноблоттинге и иммунопреципитации моноклональными антителами (Udani и соавт. [144]). Эритроциты лиц Lu_{null} рецессивного типа, которые не содержат гликопротеинов Lutheran, ламинин не связывали.

Изоформы гликопротеина 78 и 85 кДа одинаково связывают ламинин (El Nemer и соавт. [50], Zen и соавт. [155]). Трансфекция человеческих и мышинных эритролейкемических клеточных линий кДНК LU приводила к связыванию клетками растворимых и иммобилизованных форм ламинина (El Nemer и соавт. [50], Parsons и соавт. [103], Udani и соавт. [144]). Гликопротеин Lutheran специфически и с высокой аффинностью связывался с изоформами ламинина, содержащими $\alpha 5$ -цепи (Parsons и соавт. [103]). В экспериментах со связыванием ламинина различными изоформами гликопротеина Lu, в которых отсутствовали определенные домены, получены противоречивые данные. В одних случаях в связывании ламинина участвовали терминальные N-домены (El Nemer и соавт. [49], Parsons и соавт. [103]), в других случаях – IgSF-домен 5 (Zen и соавт. [155]). Возможно гликопротеин Lutheran имеет 2 участка для связывания ламинина.

Отмечено, что на эритроцитах больных серповидно-клеточной анемией концентрация гликопротеина Lu на 67 % выше, чем у здоровых, и эритроциты больных связывают большее количество ламинина (El Nemer и соавт. [50], [144, 155]). Адгезивные свойства таких эритроцитов повышаются. Прилипая к эндотелию кровеносных сосудов, они вызывают окклюзии, характерные для патогенеза серповидно-клеточной анемии.

Моделирование эритропоэза *in vitro* показало, что гликопротеины Lu появляются на эритроидных клетках позже протеина полосы 3 и Rh-протеина, приблизительно на стадии ортохроматических эритробластов (Bony и соавт. [10], Daniels, Green [37], Henke и соавт. [68], Southcott и соавт. [131]). Появление гликопротеинов Lu коррелирует со способностью связывать ламинин (El Nemer и соавт. [50]).

Parsons и соавт. [105, 107] полагают, что вещество Lu способствует миграции эритроидных предшественников из печени плода в костный мозг.

У мышей обнаружен ген, кодирующий протеин, гомологичный на 72 % ламининсвязывающему белку человека (Parsons и соавт. [103], Rahuel и соавт. [114]).

Антиген Lu^b отсутствует на лимфоцитах, гранулоцитах и тромбоцитах (Dunstan и соавт. [45, 46], Parsons и соавт. [106]).

Список литературы

1. *Групповые системы крови и гемотранфузионные осложнения* / под ред. проф. М.А. Умновой. – М.: Медицина, 1989. – 160 с.
2. *Косяков П.Н.* Изоантигены и изоантитела человека в норме и патологии. – М.: Медицина, 1974. – 360 с.
3. *Adkins D.* Immunoglobulin composition of Lutheran system antibodies [Abstract] // *Transfusion.* – 1989. – V. 29 (Suppl.). – P. 16S.
4. *Anderson H.J., Aubuchon J.P., Draper E.K., Ballas S.K.* Transfusion problems in renal allograft recipients: anti-lymphocyte globulin showing Lutheran system specificity // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 47–50.
5. *Ayad S., Boot-Boot-Handford R.P., Humphries M.J.* et al. The Extracellular Matrix FactsBook. – 2-nd ed. – London: Academic Press, 1998.
6. *Ballas S.K., Marcolina M.J., Crawford M.N.* In vitro storage and in vivo survival studies of red cells from persons with the *In(Lu)* gene // *Transfusion.* – 1992. – V. 32. – P. 607–611.
7. *Barclay A.N., Brown M.H., Law S.K.A.* et al. The Leukocyte Antigen FactsBook. – 2-nd ed. – London: Academic Press, 1997.
8. *Bast B.J.E.G., Zhou L.-J., Freeman G.J.* et al. The hB-6, CDw75 and CD76 differentiation antigens are unique cell-surface carbohydrate determinants generated by the β -galactosidase a2,6-sialyltransferase // *J. Cell. Biol.* – 1992. – V. 116. – P. 423–435.
9. *Bertinshaw D., Lawler S.D., Holt H.A.* et al. The combination of blood groups in a sample of 475 people in a London hospital // *Ann. Eugen.* – 1950. – V. 15. – P. 234–242.
10. *Bony V., Gane P., Bailly P., Cartron J.-P.* Time-course expression of polypeptide carrying blood group antigens during human erythroid differentiation // *Brit. J. Haemat.* – 1999. – V. 107. – P. 263–274.
11. *Boulton F.E.* No clinical effect of Lutheran antibodies on susceptible neonate // *Vox Sang.* – 1990. – V. 59. – P. 61.
12. *Bove J.R., Allen F.H., Chiewsilp P.* et al. Anti-Lu4: a new antibody related to the Lutheran blood group system // *Vox Sang.* – 1971. – V. 21. – P. 302–310.
13. *Bowen A.B., Haist A.L., Talley L.I.* et al. Further examples of the Lutheran Lu(-5) blood type // *Vox Sang.* – 1972. – V. 23. – P. 201–204.
14. *Broadberry R.E., Lin-Chu M., Chang F.C.* The first example of the Lu(a-b-) phenotype in Chinese [Abstract] // 20-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus., 1988. – P. 301.
15. *Brown F., Simpson S., Cornwall S.* et al. The recessive Lu(a-b-) phenotype: a family study // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 259–264.
16. *Callender S., Race R.R.* A serological and genetical study of multiple antibodies formed in response to blood transfusion by a patient with lupus erythematosus diffusus // *Ann. Eugen.* – 1946. – V. 13. – P. 102–117.
17. *Callender S., Race R.R., Paykoc Z.V.* Hypersensitivity to transfused blood // *Brit. Med. J.* – 1945. – V. ii. – P. 83.
18. *Campbell I.G., Foulkes W.D., Senger G.* et al. Molecular cloning of the B-CAM cell surface glycoprotein of epithelial cancers: a novel member of the immunoglobulin superfamily // *Cancer Res.* – 1994. – V. 54. – P. 5761–5765.
19. *Cantrell H., Escobar R., Indrikovs A.J.* Naturally occurring anti-Lu14 in a pregnant woman [Abstract] // Proc. 50-th Ann Mtg. AABB, 1997. – P. 154S.
20. *Castillo L., Leveque C.* Delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-Lu^a. [Abstract] // Joint Congr. Int. Soc. Blood Transfus. And AABB, 1990. – P. 162.
21. *Champagne K., Moulds M., Schmidt J.* Anti-Lu9: the finding of second example after 25 years // *Immunohematology.* – 1999. – V. 15. – P. 113–116.

22. *Chattoraj A., Gillbert R., Josephson A.M.* On the determination of anti-Lu^b // *Transfusion.* – 1967. – V. 7. – P. 355–356.
23. *Chown B., Lewis M., Kaita H.* The Lutheran blood groups in two Caucasian population samples // *Vox Sang.* – 1966. – V. 11. – P. 108–110.
24. *Chown B., Lewis M., Kaita H., Philipps S.* Some blood group frequencies in Caucasian population // *Vox Sang.* – 1963. – V. 8. – P. 378–381.
25. *Contreras M., Tippett P.* The Lu(a–b–) syndrome and apparent upset of P₁ inheritance // *Vox Sang.* – 1974. – V. 27. – P. 369–371.
26. *Crawford M.N.* The Lutheran Blood Group System: serology and genetics // *Blood Group Systems: Duffy, Kidd and Lutheran / S.R. Pierce, C.R. Macpherson, eds.* – Arlington: AABB, 1988. – P. 93–117.
27. *Crawford M.N., Greenwalt T.J., Sasaki T.* et al. The phenotype Lu(a–b–) together with unconventional Kidd groups in one family // *Transfusion.* – 1961. – V. 1. – P. 228–232.
28. *Crawford M.N., Tippett P., Sanger R.* Antigens Au^a, i and P₁ of cells of the dominant type of Lu(a–b–) // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 283–287.
29. *Crawford M.N., Wilfert K., Tippett P.* Cord samples from *In(Lu)* type Lu-null babies: expression of i antigen [Abstract] // *Transfusion.* – 1992. – V. 32 (Suppl.). – P. 20S.
30. *Croucher B.E.E., Scott J.G., Crookston J.H.* A further example of anti-Lu^b // *Vox Sang.* – 1962. – V. 7. – P. 492–495.
31. *Cutbush M., Chanarin I.* The expected blood-group antibody, anti-Lu^b // *Nature.* – 1956. – V. 178. – P. 855–856.
32. *Cutbush M., Mollison P.L.* Relation between characteristics of blood-group antibodies in vitro and associated patterns of red-cell destruction in vivo // *Brit. J. Haemat.* – 1958. – V. 4. – P. 115–137.
33. *Daniels G.L.* Evidence that the Auberger blood group antigens are located on the Lutheran glycoproteins // *Vox Sang.* – 1990. – V. 58. – P. 56–60.
34. *Daniels G.L.* *Human Blood Groups.* – 2-nd. ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
35. *Daniels G.L.* Lutheran related antibodies // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1988. – V. 31. – P. 447–452.
36. *Daniels G.L.* The Lutheran blood group system: monoclonal antibodies, biochemistry and the effect of *In(Lu)* // *Blood group Systems: Duffy, Kidd and Lutheran / S.R. Pierce, C.R. Macpherson, eds.* – Arlington: AABB, 1988. – P. 119–147.
37. *Daniels G.L., Green C.* Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78 (Suppl.1). – P. 149–153.
38. *Daniels G.L., Khalid G.* Identification, by immunoblotting, of the structures carrying Lutheran and para-Lutheran blood group antigens // *Vox Sang.* – 1989. – V. 57. – P. 137–141.
39. *Daniels G.L., Le Pennec P.Y., Rouger P.* et al. The red cell antigens Au^a and Au^b belong to the Lutheran system // *Vox Sang.* – 1991. – V. 60. – P. 191–192.
40. *Daniels G.L., Shaw M.A., Lomas C.G.* et al. The effect of *In(Lu)* on some high-frequency antigens // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 171–172.
41. *Darnborough J., Firth R., Giles C.M.* et al. A ‘new’ antibody anti-Lu^aLu^b and two further examples of the genotype Lu(a–b–) // *Nature.* – 1963. – V. 198. – P. 796.
42. *Drachmann O., Thyme S., Tippett P.* Serological characteristics of the third example of anti-Au^a // *Vox Sang.* – 1982. – V. 43. – P. 259–262.
43. *Dube V.E., Zoes C.S.* Subclinical hemolytic disease of the newborn associated with IgG anti-Lu^b // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 251–253.
44. *Dublin T.D., Bernanke A.D., Pitt E.L.* et al. Red blood cell groups and ABH-secretor system as genetic indicators of susceptibility to rheumatic fever and rheumatic heart disease // *Br. Med. J.* – 1964. – V. 2. – P. 775–779.
45. *Dunstan R.A.* Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes // *Brit. J. Haemat.* – 1986. – V. 62. – P. 301–309.

46. *Dunstan R.A., Simpson M.B., Rosse F.W.* Erythrocyte antigens on human platelets: absence of Rh, Duffy, Kell, Kidd and Lutheran antigens // *Transfusion.* – 1984. – V. 24 – P. 243–246.
47. *Dybkaer E., Lylloff K., Tippett O.* Weak Lu9 antigen in one Lu:–6 member of family // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 94–96.
48. *El Nemer W., Colin Y., Bauvy C.* et al. Isoforms of the Lutheran/basal cell adhesion molecule glycoprotein are differentially delivered in polarized epithelial cells // *J. Biol. Chem.* – 1999. – V. 274. – P. 1903–1908.
49. *El Nemer W., Gane P., Colin Y.* et al. Characterization of the laminin binding domains of the Lutheran blood group glycoprotein // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276. – P. 23757–23762.
50. *El Nemer W., Gane P., Colin Y.* et al. The Lutheran blood group glycoproteins, the erythroid receptors for laminin, are adhesion molecules // *J. Biol. Chem.* – 1998. – V. 273. – P. 16686–16693.
51. *El Nemer W., Rahuel C., Colin Y.* et al. Organization of the human LU gene and molecular basis of the Lu^a/Lu^b blood group polymorphism // *Blood.* – 1997. – V. 89. – P. 4608–4616.
52. *Ellis M., Yahalom V., Yashar Z.* et al. Anti-Lu6: a clinically significant antibody? [Abstract] // VI Reg. Eur. Cong. Int. Soc. Blood Transfus., 1999. – P. 82.
53. *Francis B.J., Hatcher D.E.* Hemolytic disease of the newborn apparently caused by anti-Lu^a // *Transfusion.* – 1961. – V. 1. – P. 248–250.
54. *Frandsen S., Atkins C.J., Moulds M.* et al. Anti-Au^b: the antithetical antibody to anti-Au^a // *Vox Sang.* – 1989. – V. 56. – P. 54–56.
55. *Gane P., Le Van Kim C., Bony V.* et al. Flow cytometric analysis of the association between blood group-related proteins and the detergent-insoluble material of K562 cells and erythroid precursors // *Br. J. Haematol.* – 2001. – V. 113. – P. 680–688.
56. *Gibson M., Devenish A., Daniels G.L., Contreras M.* A transfusion problem in thalassaemic infant with anti-Lu6 [Abstract] // *Ann. Mtg. Br. Blood Transfus. Soc.* – 1983. – № 26.
57. *Gibson T.* Two kindred with the rare dominant inhibitor of the Lutheran and P₁ red cell antigens // *Hum. Hered.* – 1976. – V. 26. – P. 171–174.
58. *Gonzenbach R., Hassig A., Rosin S.* Uber posttransfusionelle Bildung von Anti-Lutheran-Antikörpern. Die Häufigkeit des Lutheran-Antigens Lu^a in der Bevölkerung Nord-, West- und Mitteleuropas // *Blut.* – 1955. – V. 1. – P. 272–274.
59. *Gralnic M.A., Goldfinger D., Hatfield P.A.* et al. Anti-Lu11: another antibody defining a high-frequency antigen of Lutheran system // *Vox Sang.* – 1974. – V. 27. – P. 52–56.
60. *Greenydyke R.M., Chorpennig F.W.* Normal survival of incompatible red cells in the presence of anti-Lu^a // *Transfusion.* – 1962. – V. 2. – P. 52–57.
61. *Greenwalt T.J., Sasaki T.* The Lutheran blood groups: a second example of anti-Lu^b and three further examples of anti-Lu^a // *Blood.* – 1950. – V. 12. – P. 998–1003.
62. *Greenwalt T.J., Sasaki T.T., Steane E.A.* The Lutheran blood groups: a progress report with observations on the development of the antigens and characteristics of antibodies // *Transfusion.* – 1967. – V. 7. – P. 189–200.
63. *Guy K., Andrew J.M.* Expression of CDw75 (β-galactoside α2,6-sialyltransferase) antigen on normal blood cells and in B-cell chronic lymphocytic leukaemia // *Immunology.* – 1991. – V. 74. – P. 206–214.
64. *Guy K., Green C.* The influence of the *In(Lu)* gene on expression of CDw75 antigens on human red blood cells // *Immunology.* – 1992. – V. 75. – P. 713–716.
65. *Hardman J.T., Beck M.L.* Hemagglutination in capillaries: correlation with blood group specificity and IgG subclass // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 343–346.
66. *Hartmann O., Heier A.M., Kornstad L.* et al. The frequency of the Lutheran blood group antigens, as defined by anti-Lu^a, in the Oslo population // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P. 234–238.
67. *Hedde N., Murphy W.* Anti-Lu17 // *Transfusion.* – 1986. – V. 26 – P. 306.
68. *Henke J., Basler M., Baur M.P.* Further data on the development of red blood cell antigens Lu^a, Lu^b and Co^b // *Forensic Sci. Int.* – 1982. – V. 20. – P. 233–236.

69. *Herron B., Reynolds W., Northcott M.* et al. Data from two patients providing evidence that the placenta may act as a barrier to the materno-fetal transfer of anti-Lutheran antibodies [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1996. – V. 6 (Suppl.) – P. 24.
70. *Inderbitzen P.E., Windle B.* An example of HDN probably due to anti-Lu^a // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 542.
71. *Inglis G., Fraser R.H., Mitchell R.* The production and characterization of a mouse monoclonal anti-Lu^b (LU2). [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1993. – V. 3 (Suppl. 1) – P.94.
72. *Issitt P.D., Anstee D.J.* *Applied Blood Group Serology.* – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
73. *Issitt P.D., Valinsky J.E., Marsh W.L.* et al. In vivo red cell destruction by anti-Lu6 // *Transfusion.* – 1990. – V. 30. – P. 258–260.
74. *Judd W.J., Marsh W.L., Oyen R.* et al. Anti-Lu14: a Lutheran antibody defining the product of an allele at the Lu8 blood group locus // *Vox Sang.* – 1977. – V. 32. – P. 214–219.
75. *Judson P.A., Spring F.A., Parsons S.F.* et al. Report on group 8 (Lutheran) antibodies // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1988. – V. 31. – P. 433–440.
76. *Katamatic Crew V., Poole J., Banks J.* et al. LU21: a new antigen in the Lutheran blood group system // *Vox Sang.* – 2004. – V. 87. – P. 109–113.
77. *Kissmeyer-Nilssen F.* A further example of anti-Lu^a as a cause of mild haemolytic disease of the newborn // *Vox Sang.* – 1960. – V. 5. – P.532–537.
78. *Kobuszewski M., Wallace M., Moulds M.* et al. Clinical significance of anti-Lu8 in a patient who received Lu:8 red cells [Abstract] // *Transfusion.* – 1988. – V. 28 (Suppl.). – P. 37S.
79. *Lawler S.D.* The inheritance of the Lutheran blood groups in forty-seven English families // *Ann. Eugen.* – 1950. – V. 15. – P. 255–257.
80. *Levene C., Gekker K., Poole J.* et al. Lu 20, a new high incidence 'para'-Lu antigen in the Lutheran blood group system [Abstract] // *Rev. Paulista Medical.* – 1992. – V. 110. – P. IH – 13.
81. *Levene C., Karniel Y., Sela R.* 2-Aminoethylisothioronium bromide-treated rd cells and the Lutheran antigens Lu^a and Lu^b // *Transfusion.* – 1987. – V. 27 – P. 505–506.
82. *Lukasavage T.* Donor screening with anti-AnWj // *Immunohematology.* – 1993. – V. 9. – P. 112.
83. *MacIllroy M., McCreary J., Stroup M.* Anti-Lu8, an antibody recognizing another Lutheran-related antigen // *Vox Sang.* – 1972. – V. 23. – P. 455–457.
84. *Mainwaring U.R., Pickles M.M.* A further case of anti-Lutheran immunization with some studies on its capacity for human sensitization // *J. Cline. Patol.* – 1949. – V. 1. – P. 292–294.
85. *Mallinson G., Green C.A., Okubo Y., Daniels G.L.* The molecular background of recessive Lu(a-b-) phenotype. In a Japanese family. [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1997. – V. 7 (Suppl. 1). – P. 18.
86. *Marcus D.M., Kundu S.K., Suzuki A.* The P blood group system: recent progress in immunochemistry and genetics // *Semin. Hemat.* – 1981. – V. 18. – P. 63–71.
87. *Marsh W.L.* Anti-Lu5, anti-Lu6 and anti-Lu7: three antibodies defining high frequency antigens related to the Lutheran blood group system. // *Transfusion.* – 1972. – V. 12. – P. 27–34.
88. *Marsh W.L., Johnson C.L., Mueller K.A.* et al. First example of the Wj-negative phenotype [Abstract] // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 423.
89. *Marsh W.L., Johnson C.L., Mueller K.A.* Proposed new notation for the *In(Lu)* modifying gene // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 371–372.
90. *Marsh W.L., Oyen R., Rosso M.* et al. A second example of anti-Lu14 in a pregnant woman [Abstract] // *Transfusion.* – 1976. – V. 16. – P. 633–635.
91. *Melonas K., Noto T.A.* Anti-Lu^aLu^b imitating a panagglutinin. [Abstract] // *Transfusion.* – 1965. – V. 5. – P. 370.
92. *Merry A.H., Gardner B., Parsons S.F., Anstee D.J.* Estimation of the number of binding sites for a murine monoclonal anti-Lu^b on human erythrocytes // *Vox Sang.* – 1987. – V. 53. – P. 57–60.

93. *Metaxas M.N., Metaxas-Buhler M., Dunsford I., Hollander L.* A further example of anti-Lu^b together with data in support of the Lutheran-Secretor linkage in man // *Vox Sang.* – 1960. – V. 5. – P. 298–307.
94. *Mollison P., Engelfriet P., Contreras M.* Blood Transfusion. in *Clinical Medicine.* – 10-th ed. – Oxford: BSP, 1997. – 1033 p.
95. *Molthan L., Crawford M.N.* Three examples of anti-Lu^b and related data // *Transfusion.* – 1966. – V. 6. – P. 584–589.
96. *Molthan L., Crawford M.N., Marsh W.L., Allen F.H.* Lu⁹, another new antigen of the Lutheran blood-group system // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 468–471.
97. *Moulds J.M., Shah C.* Complement receptor 1 red cell expression is not controlled by the *In(Lu)* gene // *Transfusion.* – 1999. – V. 39. – P. 751–755.
98. *Moulds M., Moulds J., Frandson S.* et al. Anti-Au^b, the antithetical antibody to anti-Au^a, detected in four individuals [Abstract] // *Transfusion.* – 1988. – V. 28 (Suppl.). – P. 20S.
99. *Mourant A.E., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K.* The Distribution of Human Blood Groups and Other Polymorphisms. – 2-nd. ed. – London: Oxford University Press, 1976.
100. *Myhre B., Thompson M., Anson C.* et al. A further example of recessive Lu(a–b–) phenotype // *Vox Sang.* – 1975. – V. 29. – P. 66–68.
101. *Norman P.C., Tippett P., Beal R.W.* An Lu(a–b–) phenotype caused by X-linked recessive gene // *Vox Sang.* – 1986. – V. 51. – P. 49–52.
102. *Novotny V.J.M., Kanhai H.H.H., Overbeeke M.A.M.* et al. Misleading results in determination of haemolytic disease of the newborn using antibody titration and ADCC in woman with anti-Lu^b // *Vox Sang.* – 1992. – V. 62. – P. 49–52.
103. *Parsons S.F., Lee G., Spring F.A.* et al. Lutheran blood group glycoprotein and its newly characterized mouse homologue specifically bind $\alpha 5$ chain-containing human laminin with high affinity // *Blood.* – 2001. – V. 97. – P. 312–320.
104. *Parsons S.F., Mallinson G., Daniels G.L.* et al. Use of domain-deletion mutants to locate Lutheran blood group antigens to each of the five immunoglobulin superfamily domains of the Lutheran glycoprotein: elucidation of the molecular basis of the Lu^a/Lu^b and the Au^a/Au^b polymorphism // *Blood.* – 1997. – V. 88. – P. 4219–4225.
105. *Parsons S.F., Mallinson G., Holmes C.H.* et al. The Lutheran blood group glycoprotein, another member of the immunoglobulin superfamily, is widely expressed in human tissues and is developmentally regulated in human liver // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1995. – V. 92. – P. 5496–5500.
106. *Parsons S.F., Mallinson G., Judson P.A.* et al. Evidence that the Lu^b blood group antigen is located on red cell membrane glycoproteins of 85 and 78 кДа // *Transfusion.* – 1987. – V. 17. – P. 61–63.
107. *Parsons S.F., Spring F.A., Chasis J.A., Anstee D.J.* Erythroid cell adhesion molecules Lutheran and LW in health and disease // *Bailliere's Best Prac. Res. Clin. Haematol.* – 1999. – V. 12. – P. 729–745.
108. *Peters B., Reid M.E., Ellisor S.R., Avoy D.R.* Red cell survival studies of Lu^b incompatible blood in a patient with Anti-Lu^b [Abstract] // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 623.
109. *Poole J., Giles C.M.* Observations on the Anton antigen and antibody // *Vox Sang.* – 1982. – V. 43. – P. 220–222.
110. *Poole J., Levene C., Bennett M.* et al. A family showing inheritance of the Anton blood group antigen AnWj and independence of AnWj from Lutheran // *Transfus. Med.* – 1991. – V. 1. – P. 245–251.
111. *Poole J., Skidmore I., Carter L.* et al. Transient loss of Lutheran antigens in an AITP patient [Abstract] // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78 (Suppl. 1). – P. 124.
112. *Postoway N., Garratty G.* Mechanisms causing positive antiglobulin tests subsequent to anti-lymphocyte globuline (ALG) administration [Abstract] // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 427.

113. *Race R.R., Sanger R.* Blood Groups in Man. – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
114. *Rahuel C., Colin Y., Goosens D.* et al. Characterization of a mouse laminin receptor gene homologous to the human blood group Lutheran gene // *Immunogenetics.* – 1999. – V. 50. – P. 271–277.
115. *Rahuel C., Le Van Kim C., Mattei M.G.* et al. A unique gene encodes spliceoforms of the B-cell adhesion molecule cell surface glycoprotein if epithelial cancer and of the Lutheran blood group glycoprotein // *Blood.* – 1996. – V. 88. – P. 1865–1872.
116. *Reid M.E., Hoffer J., Oyen R.* et al. The second example of Lu:–7 phenotype: serology and immunochemical studies // *Immunohematology.* – 1996. – V. 12. – P.66–68.
117. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* The Blood Group Antigen: FactsBook. – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
118. *Rowe G.P., Gale S.A., Daniels G.L.* et al. Study on Lu-null families in South Wales // *Ann. Hum. Genet.* – 1992. – V. 56. – P. 267–272.
119. *Sabo B., Pancoska C., Myers M.* et al. Antibodies against two high-frequency antigens of the Lutheran system. Lu:2 and Lu:16, made by Lu(a+b–) Black females [Abstract] // *Transfusion.* – 1980. – V. 20 – P. 630.
120. *Salmon C., Rouger P., Liberge G., Streiff F.* A family demonstrating independence between Lutheran and Auberger loci // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1981. – V. 24. – P. 339–343.
121. *Salmon C., Salmon D., Liberge G.* et al. Un nouvel antigene de groupe sanguin erythrocytaire present chez 80 % des subjects de race blanche // *Nouv. Rev. Franc. Hemat.* – 1961. – V. 1. – P. 649–661.
122. *Scheffer H., Tamaki H.T.* Anti-Lu^b and mild hemolytic disease of the newborn: a case report // *Transfusion.* – 1966. – V. 6. – P. 497–498.
123. *Shaw M.A., Leak M.R., Daniels G.L., Tippett P.* The rare Lutheran blood group phenotype Lu(a–b–): a genetic study // *Ann. Hum. Genet.* – 1984. – V. 48. – P. 229–237.
124. *Shaw M.A., Tippett P.* Proposed new notation for the *In(Lu)* modifying gene: another view // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 170–171.
125. *Shaw S., Mourant A.E., Ikin E.W.* Hypersplenism with anti-Lutheran antibody following transfusion // *Lancet.* – 1954. – V. ii. – P. 170–171.
126. *Shirey R.S., Buck S., Niebyl J.* et al. Anti-Lu8 detected during pregnancy [Abstract] // 18-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus. – 1984. – P. 168.
127. *Shirey R.S., Oyen R., Heeb K.N.* et al. ⁵¹Cr radiolabeled survival studies in a patient with anti-Lu12 [Abstract] // *Transfusion.* – 1988. – V. 28 (Suppl.). – P. 37S.
128. *Sinclair M., Buchanan D.I., Tippett P., Sanger R.* Another antibody related to the Lutheran blood group system (Much.) // *Vox Sang.* – 1973. – V. 25. – P. 156–161.
129. *Sistonen P., Sareneva H., Siitonen S., Pirkola A.* Second example of anti-Lu13 antibody [Abstract] // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78 (Suppl. 1). – P. 019.
130. *Smart E., Poole J., Banks J.* et al. Anti-Lu5 and the rare Lu:–5 phenotype encountered in two patients in South Africa [Abstract] // VI Regional Eur. Cong. Int. Soc. Blood Transfus. – 1999. – P. 82.
131. *Southcott M.J.G., Tanner M.G.A., Anstee D.J.* The expression of human blood group antigens during erythropoiesis in a cell culture system // *Blood.* – 1999. – V. 93. – P. 4425–4435.
132. *Spring F.A., Dalcau R., Daniels G.L.* et al. The In^a and In^b blood group antigens are located on a glycoprotein of 80000 MW (the CDw44 glycoprotein) whose expression is influenced by the *In(Lu)* gene // *Immunology.* – 1988. – V. 64. – P. 37–43.
133. *Stanbury A., Francis B.* The Lu(a–b–) phenotype: an additional example // *Vox Sang.* – 1967. – V. 13. – P. 441–443.
134. *Taliano V., Guevin R.M., Tippett P.* The genetics of a dominant inhibitor of the Lutheran antigens // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 42–47.

135. *Telen M.* Serological and biochemical characterization of monoclonal antibodies against red cell makers related to expression of Lutheran blood group antigens // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1988. – V. 31. – P. 421–428.
136. *Telen M.J., Eisenbarth G.S., Haynes B.F.* Human erythrocyte antigens: regulation of expression of a novel erythrocyte surface antigen by the inhibitor Lutheran *In(Lu)* gene // *J. Clin. Invest.* – 1983. – V. 71. – P. 1878–1886.
137. *Telen M.J., Green A.M.* Human red cell antigens. V. Expression of *In(Lu)*-related p80 antigens by recessive type Lu(a–b–) red cells // *Transfusion.* – 1988. – V. 88 – P. 430–434.
138. *Tilley C.A., Crookston M.C., Haddad S.A., Shumak K.H.* Red blood cell survival studies in patient with anti-Ch^a, anti-Yk^a anti-Ge, and anti-Vel // *Transfusion.* – 1977. – V. 17. – P. 169–172.
139. *Tippett P.* A case of suppressed Lu^a and Lu^b antigens // *Vox Sang.* – 1971. – V. 20. – P. 378–380.
140. *Tippett P.* Regulator genes affecting red cell antigens // *Transfus. Med. Rev.* – 1990. – V. 4. – P. 56–68.
141. *Tippett P., Guy K.* Apparent lack of CDw75 antigen from red cells of cord bloods and of rare XS-2 Lu-null phenotype [Abstract] // *Transfusion.* – 1993. – V. 33 (Suppl.). – P. 48S.
142. *Toivanen P., Hirvonen T.* Antigens Duffy, Kell, Kidd, Lutheran and Xg^a on fetal red cells // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 372–376.
143. *Turner C.* Anti-Lu17 (anti-Pataracchia): a new antibody to a high frequency antigen in the Lutheran system // *Can. J. Med. Tech.* – 1979. – V. 41. – P. 43–47.
144. *Udani M., Zen Q., Cottman M.* et al. Basal cell adhesion molecule/Lutheran protein: the receptor critical for sickle cell adhesion to laminin // *J. Clin. Invest.* – 1998. – V. 101. – P. 2550–2558.
145. *Udden M.M., Umeda M., Hirano Y., Marcus D.M.* New abnormalities in the morphology, cell surface receptors, and electrolyte metabolism of *In(Lu)* erythrocytes // *Blood.* – 1987. – V. 69. – P. 52–57.
146. *Watt J., Jones M.L., Rose P., Pepper S.* Significance of anti-LU8 in pregnancy // *Vox Sang.* – 1995. – V. 68. – P. 130–131.
147. *Williams A.F., Barclay A.N.* The immunoglobulin superfamily: domains for cell surface recognition // *Ann. Rev. Immunol.* – 1988. – V. 6 – P. 381–405.
148. *Williamson L.M., Poole J., Redman C.* et al. Transient loss of protein carrying Kell and Lutheran red cell antigens during consecutive relapses of autoimmune thrombocytopenia // *Brit. J. Haemat.* – 1994. – V. 87. – P. 805–812.
149. *Winkler M.M., Hamilton J.R.* Previously tested donors eliminated to determine rare phenotype frequencies [Abstract] // *Joint Congr. Int. Soc. Blood Transfus. And AABB,* 1990. – P.158.
150. *Wright J., Moore B.P.L.* A family with 17 Lu(a–b–) members // *Vox Sang.* – 1968. – V. 14. – P. 133–136.
151. *Wrobel D.M., Moore B.P.L., Cornwall S.* et al. A second example of Lu(–6) in the Lutheran system // *Vox Sang.* – 1972. – V. 23. – P. 205–207.
152. *Yung C.H., Chow M.P., Hu H.Y.* et al. Blood group phenotypes in Taiwan // *Transfusion.* – 1989. – V. 29. – P. 233–235.
153. *Zelinski T., Kaita H., Coghlan G., Philipps S.* Assignment of the Auberger red cell antigen polymorphisms to the Lutheran blood group system: genetic justification // *Vox Sang.* – 1991. – V. 61. – P. 275–276.
154. *Zelinski T., Kaita H., Lewis M.* Preliminary serological studies of 4 monoclonal antibody samples with ‘Lutheran’ specificities // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1988. – V. 31. – P. 429–433.
155. *Zen Q., Cottman M., Truskey G.* et al. Critical factors in basal cell adhesion molecule/Lutheran-mediated adhesion to laminin // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276. – P. 728–734.

Глава 9.

Система Lewis

Антигены системы Lewis (Левис) не являются эритроцитарными, а адсорбируются на эритроцитах из плазмы крови. Они тесно связаны с секрецией групповых антигенов в жидкостях организма и опосредованно влияют на экспрессию групповых антигенов АВО. Именно эта особенность системы Lewis привлекает внимание трансфузиологов, судебных медиков, антропологов, медицинских генетиков и других специалистов.

История открытия

Приоритет открытия групп крови системы Lewis принадлежит Mourant [176]. В 1946 г. он нашел антитела у женщины по фамилии Lewis, названные анти- Le^a . Антиген Le^a , выявляемый с их помощью, встречается примерно у 22 % европейцев и подобно другим групповым антигенам крови передается по наследству.

Двумя годами позже Andresen [17] нашел антитела, которые агглютинировали эритроциты $Le(a-)$, но не реагировали с эритроцитами $Le(a+)$ и обозначил их анти- Le^b , полагая, что они выявляют антиген Le^b , антигенный Le^a .

Как отмечают Race и Sanger [197], а также Issitt и Anstee [115], антиген Le^a был обнаружен в 1939 г. японцами Ейяма и Фурухата (Ueyama [229, 230], Furuhata, Ueyama [80]). Авторы установили, что сыворотки кур дают положительную реакцию преципитации со слюной несекреторов АВН-субстанций, т. е. лиц $Le(a+)$, и обозначили антиген слюны, вызвавший реакцию, буквой Т. Как теперь известно, сыворотки кур содержат естественные антитела против вещества Lewis, а слюна людей несекреторов АВН богата веществом Le^a .

В настоящее время установлено, что Le^a и Le^b не являются антигенными, а гены, инициирующие их продукцию, не являются аллельными [115, 197, 203]. Антиген Le^a вырабатывается у людей, которые унаследовали от родителей комбинацию двух генов: *Le* и *se* (*Lewis* и *несекреции*). Такие люди имеют фенотип $Le(a+b-)$ и не секретируют АВН-субстанций.

Люди, унаследовавшие гены *Le* и *Se* (*Lewis* и *секреции*), вырабатывают антиген Le^b и являются АВН-секреторами.

Таким образом, антигены Le^a и Le^b не имеют соответствующих генов *Le^a* и *Le^b*, как антигены А, В или Rh-Hr, а контролируются одним геном *Le*.

Ген *Le* в присутствии гена *se* кодирует *Le^{se}*-генспецифическую фукозилтрансферазу, осуществляющую синтез вещества Le^a , а в присутствии гена *Se* кодирует *Le^{Se}*-генспецифическую фукозилтрансферазу, осуществляющую синтез вещества Le^b .

На формирование антигенов Le^a и Le^b , а также антигенов, причисленных к системе Lewis в качестве коллекции – Le^d , Le^c , A_1Le^b и других, большое влияние оказывают гены *ABO* и *H*.

Гены *Lele* (*Lewis*), *Sese* (*секреции*), *ABO* (групп крови) и *Hh* (прекурсорных структур) тесно взаимодействуют друг с другом в процессе синтеза антигенов указанных систем, в результате чего антигены Lewis, ABO и H, присутствующие на клеточных элементах крови (эритроцитах, лейкоцитах, тромбоцитах), а также в жидкостях организма человека, представляют собой структурно родственную группу.

Аллелем гена *Le* считается *le* – молчащий ген. Лица *le/le* не вырабатывают антигенов Le^a и Le^b и имеют фенотип $Le(a-b-)$.

Третий антиген – Le^d , имеющий отношение к системе Lewis, обнаружен М.И. Потаповым [8, 10]. Антитела анти- Le^d были получены им иммунизацией коз слюной лиц $OLe(a-b+)$ выделителей. Козьи сыворотки после адсорбции эритроцитами $OLe(a+b-)$ содержали сильные антитела анти- Le^b , агглютинирующие эритроциты $Le(a-b+)$, и одновременно антитела, реагирующие с эритроцитами $Le(a-b-)$, однако не со всеми. Реакцию наблюдали только с эритроцитами лиц $Le(a-b-)$ невыделителей. С эритроцитами $Le(a-b-)$ выделителей антитела не реагировали. На основании полученных данных М. И. Потапов не только открыл новый антиген, названный им Le^d , но и пришел к вполне обоснованному заключению о существовании четвертого антигена системы Lewis – Le^c , который следует искать на эритроцитах $Le(a-b-)$ выделителей группоспецифических субстанций.

Вскоре после этого антитела анти- Le^c именно с такой серологической характеристикой были обнаружены Gunson и Latham [95] в сыворотке женщины, имевшей в анамнезе 1 трансфузию и 4 беременности, а годом позже такие же анти- Le^c -антитела получил М.И. Потапов [7, 9], иммунизируя коз слюной лиц $Le(a-b-)$ невыделителей.

Поскольку антигены Le^d и Le^c присутствуют на эритроцитах, лишенных Le^a и Le^b , т. е. фенотипически с ними связаны, их относят к коллекции Lewis-отрицательных [$Le(a-b-)$] эритроцитов.

Andresen и Jordal [19, 122, 123] описали антитела анти- Le^x . Эти антитела реагируют как с эритроцитами $Le(a+)$, так и $Le(b+)$ и представляют собой комбинацию антител анти- Le^a+Le^b , которую, однако, не удастся разделить дифференциальной адсорбцией эритроцитами $Le(a+b-)$ и $Le(a-b+)$. Считается (Jordal [122]), что антитела анти- Le^x (анти- Le^a+Le^b) выявляют антиген Le^x , присутствующий на эритроцитах новорожденных, а последние, как известно, лишены антигенов Le^a и Le^b [15, 39, 122, 124]. Действительно, эритроциты новорожденных агглютинируются всеми сыворотками анти- Le^x , но в то же время практически не реагируют с моноспецифическими сыворотками анти- Le^a и анти- Le^b , за исключением очень активных сывороток анти- Le^a , используемых в непрямой антиглобулиновой пробе [122, 218].

К настоящему времени известно 14 антигенов Lewis (табл. 9.1), 6 из которых (Le^a , Le^b , Le^x , Le^{bH} , A_1Le^b и BLe^b) составляют собственно систему Lewis, 8 (Le^d , Le^c , Le^{bL} , A_1Le^d , BLe^d , Le^s , Le^{ns} и ILe^{bH}) условно отнесены к ней как коллекция.

Номенклатура антигенов Lewis

Наименование	Номер ISBT	Символ ISBT	Обозначение антигена	Порядковый номер	Полный кодový номер ISBT
Система Lewis	007	LE	Le ^a	001	LE 007001
			Le ^b	002	LE 007002
			Le ^x	003	LE 007003
			Le ^{bH}	004*	LE 007004
			A ₁ Le ^b	005*	LE 007005
			BLe ^b	006*	LE 007006
Коллекция Lewis	210	–	Le ^c	001	210001
			Le ^d	002	210002
			Le ^{bL}	–	
			A ₁ Le ^d	–	
			BLe ^d	–	
			Le ^s	–	
			Le ^{ns}	–	
			ILe ^{bH}	–	

* по Daniels и соавт. [63],

« – » – номер ISBT антигенам Le^{bL}, A₁Le^d и т. д. не присвоен.

Особенности антигенов Lewis

Вскоре после открытия антигена Le^a Grubb [91, 92] и Brendemoen [42] обнаружили, что слюна лиц, чьи эритроциты типировали как Le(a+), выраженно ингибировала сыворотки анти-Le^a. Grubb [93] высказал предположение, что группа крови Le(a+) зависит от присутствия антигена Le^a в слюне. Из наблюдений следовало, что Lewis – это система антигенов слюны (и плазмы), а не эритроцитов.

Уместно подчеркнуть, что фенотип Lewis устанавливают и записывают в документы на основании того, какие антигены найдены на эритроцитах, но не в секретах обследуемого лица. Такой порядок принят в учреждениях службы крови. Исключение составляют судебно-медицинские учреждения, где групповые свойства крови часто определяют не по эритроцитам, а на основании исследования следов крови, выделений организма, перхоти, волос и других вещественных доказательств

В 1950 г. Grubb писал [93] об антигенах Lewis как о водорастворимых мукоидах, подчеркивая, что антиген Le^a может быть удален с эритроцитов Le(a+) отмыванием.

Как установили Andersen [14], Morgan [175], Watkins [234], Ceppellini [52] и многие другие исследователи [120, 137, 195], антигены Lewis в отличие от остальных групповых антигенов эритроцитов не являются антигенами эритроцитов, а адсорбируются на них из плазмы. В этом главная особенность системы Lewis.

Sneath и Sneath [211] нашли, что эритроциты Le(a–b–) могут менять фенотип на Le(a+) и Le(b+) после инкубации их в соответствующей плазме (табл. 9.2),

a Watkins [234] установил, что эритроциты, получившие Le^a или Le^b из плазмы, могут утрачивать эти антигены, если их поместить в плазму лица $Le(a-b-)$.

Таблица 9.2

Замена антигенов Lewis на эритроцитах после инкубации в плазме доноров, имеющих другой фенотип Lewis*

Эритроциты	Плазма	Реакция с сывороткой	
		анти- Le^a	анти- Le^b
$Le(a-b-)$	$Le(a+b-)$	+	-
	$Le(a-b+)$	-	+
	$Le(a-b-)$	-	-
$Le(a+b-)$	$Le(a+b-)$	+	-
	$Le(a-b+)$	+	+
	$Le(a-b-)$	(±)	-
$Le(a-b+)$	$Le(a+b-)$	+	+
	$Le(a-b+)$	-	+
	$Le(a-b-)$	-	(±)

* по Sneath и Sneath [211] и Schenkel-Brunner [203].

Эти находки были дополнены Mäkelä и соавт. [155], которые обнаружили, что слюна приводит к эффекту трансформации фенотипа Lewis, как и плазма.

Утрата антигенов Lewis может происходить не только *in vitro*, но и *in vivo*. Mollison и соавт. [173] отметили, что эритроциты $Le(b+)$, перелитые реципиенту $Le(a-b-)$, относительно быстро исчезают из кровяного русла, и их не находят у реципиента уже через 1–2 недели после трансфузии. Однако исчезновение эритроцитов $Le(b+)$ из кровотока не является следствием их разрушения. Используя различия по антигенным маркерам (например, донор M – реципиент N и др.) или радиоактивную метку Cr^{51} , можно убедиться, что перелитые эритроциты циркулируют в кровяном русле реципиента продолжительное время. Отсутствие эритроцитов $Le(b+)$ свидетельствует лишь о том, что антиген Le^b перешел в плазму с поверхности перелитых клеток, и они приобрели фенотип $Le(a-b-)$.

В настоящее время считается установленным, что субстанции Lewis фиксируются к мембране эритроцитов из плазмы в виде гликофинголипидов (Marcus, Cass [157]). В слюне они присутствуют в виде гликопротеинов (Schenkel-Brunner [203]).

Levine и Celano [145] показали, что предварительная обработка эритроцитов дубильной кислотой (таннином) усиливает адсорбцию антигенов Lewis из слюны, однако эта реакция неспецифична, поскольку таннизированные эритроциты легко адсорбируют на своей поверхности другие мукоиды.

Напротив, протеолитические ферменты усиливают специфическое связывание антигенов Lewis с одноименными антителами, что по сей день используют для идентификации Lewis-антигенов и Lewis-антител.

Mäkelä и соавт. [155] изучили трансформацию эритроцитов $Le(a-b-)$ в $Le(a+)$

и Le(b+) при инкубации в плазме, содержащей субстанции Le^a или Le^b, и нашли, что ферменты плазмы не принимают участия в фиксации антигенов Lewis к эритроцитарной мембране – этот процесс представляет собой пассивную адсорбцию.

Публикации, появившиеся вслед за открытием Le^a, характеризуют систему Lewis как сложную, не укладывающуюся в привычные представления о групповой дифференцировке крови человека. Многие годы не находили объяснения некоторые парадоксы, связанные с этой системой.

Andresen [15] первым обратил внимание на то, что родители Le(a-) имели детей как Le(a-), так и Le(a+), и в связи с этим полагал, что передача Le^a по наследству носит рецессивный характер. Внешне это выглядело именно так (табл. 9.3), поскольку браки Le(a+) × Le(a+), хотя и редко, но давали потомство Le(a+) [55, 140, 202], а браки Le(b+) × Le(b+) давали потомство Le(b+) и Le(b-) [54, 202].

Таблица 9.3

Особенности наследования фенотипа Le(a+)

Популяция	Количество детей Le(a+) и Le(a-) у родителей						Источник
	Le(a+) × Le(a+)		Le(a+) × Le(a-)		Le(a-) × Le(a-)		
	Le(a+)	Le(a-)	Le(a+)	Le(a-)	Le(a+)	Le(a-)	
Датчане	79	1	128	307	105	810	[18, 81, 121, 149, 170]
Англичане	45	0	142	269	77	624	[194]
Норвежцы	12	0	50	81	32	282	[169]
США (белые)	20	0	56	85	35	250	[87]
Итого:	156	1	376	742	249	1966	

У родителей Le(a+) × Le(a+) дети с фенотипом Le(a-) бывают редко. У родителей Le(a-) × Le(a-) дети с фенотипом Le(a+) составляют 11,2 %. При смешанных браках Le(a+) × Le(a-) дети с фенотипом Le(a+) составляют 33,6 %, с фенотипом Le(a-) – 66,3 %.

Ясность в сложившееся несоответствие внесли исследования Grubb [92]. Оказалось, что результат определения Le^a в эритроцитах не всегда отражает истинный Lewis-фенотип обследуемого, поскольку Le^a и Le^b на эритроцитах могут отсутствовать, но при этом быть хорошо выраженными в слюне.

Многие авторы подтвердили выводы Grubb экспериментально, проследив характер наследования Le^a и Le^b в семьях и показав, что антигены Lewis не относятся к рецессивным признакам, а как все другие групповые антигены крови наследуются кодоминантно (Ceppellini, Siniscalco [55]; Ceppellini и соавт. [54], Lamm и соавт. [138], Andresen и соавт. [18], Jordal [123], Greenwalt [87]).

Длительное время оставался непонятным тот факт, что некоторые сыворотки анти-Le^b проявляют высокую активность только в том случае, если эритроциты, взятые для исследования, имеют группу O или A₂ [92, 166, 201]. Другие сыворотки анти-Le^b, как установил Brendemoen [40], лучше выявляют Le^b в эритроцитах A₁. Упомянутые категории анти-Le^b-антител более подробно будут рассмотрены ниже.

В настоящее время сформировалась стройная концепция системы Lewis, сформулированная Grubb [92], Ceppellini [53], Ceppellini и соавт. [54], Race и Sanger [197] и существенно дополненная современными молекулярно-биологическими исследованиями Schenkel-Brunner [203]. Суть ее заключается в том, гены *Lewis* относятся к системе *секреторных* генов, запускающих синтез соответствующих олигосахаридов в плазме и других жидкостях организма. Адсорбция олигосахаридов Lewis на эритроцитах – вторичный процесс.

Согласно этой концепции, поддерживаемой многими исследователями, гены *Le* и *Se* тесно взаимодействуют, но вместе с тем друг с другом не сцеплены (табл. 9.4).

В частности, при комбинации как минимум одного гена *Le* и одного *Se* индивиды являются выделителями субстанций АВН и Lewis и имеют фенотип $Le(a-b+c-d-)$.

Таблица 9.4

Антигены Lewis в слюне и на эритроцитах у лиц с различными комбинациями генов *Lewis* и *Секреции*

Генотип		Наличие в слюне субстанций						Фенотип эритроцитов
<i>Lewis</i>	<i>Se</i>	АВ	Н	Le ^a	Le ^b	Le ^d	Le ^c	
<i>Le/Le</i> или <i>Le/le</i>	<i>Se/Se</i> или <i>Se/se</i>	+	+	+	+	–	–	$Le(a-b+c-d-)$
<i>Le/Le</i> или <i>Le/le</i>	<i>se/se</i>	–	–	+	–	–	–	$Le(a+b-c-d-)$
<i>le/le</i>	<i>Se/Se</i> или <i>Se/se</i>	+	+	–	Le ^{bH}	+ цепи типа 1H	–	$Le(a-b-c-d+)$
<i>lese/lese</i>	<i>sese/sese</i>	–	–	–	–	–	+ цепи типа 1	$Le(a-b-c+d-)$

В отсутствие гена *Se* (комбинация *Le/se*) АВН-субстанции не выделяются, но сохраняется секреция вещества Le^a. Фенотип таких индивидов $Le(a+b-c-d-)$.

При наличии гена *Se* и отсутствии *Le* (комбинация *le/Se*) индивиды имеют фенотип $Le(a-b-c-d+)$, выделяют АВН-субстанции и некоторое количество субстанции Le^{bH}, структурно близкой к веществам Н и Le^d.

Антиген Le^c обнаруживают на эритроцитах, если индивид не имеет генов *Se* и *Le* (комбинация *le/se*). В этом случае антигены АВН и Lewis не вырабатываются и прекурсорная субстанция, представляющая собой олигосахаридные цепи 1 типа, присутствует в секретах в чистом (не измененном) виде.

Анализируя табл. 9.4 можно сделать вывод, что Le^a и Le^b являются продуктом генов *Le,se* и *Le,Se*, а Le^c и Le^d – продуктом генов *le,se* и *le,Se*. Graham и соавт. [86] убедительно показали, что это не так. Их рассуждение сводилось к следующему: если продукция Le^a и Le^c обусловлена геном *Le* и *le* в отсутствие гена *Se*, а Le^b и Le^d – геном *Le* и *le* в присутствии *Se*, то лица, гетерозиготные по *Le* и *le* несекреторы, должны иметь эритроциты $Le(a+b-c+d-)$,

а лица, гетерозиготные по *Le* и *le* секреторы, должны иметь эритроциты $Le(a-b+c-d+)$. Однако при исследовании эритроцитов 98 взрослых лиц авторы нашли только по одному из 4 антигенов на каждом образце эритроцитов: Le^a , или Le^b , или Le^c , или Le^d . Результаты эксперимента свидетельствовали о том, что Le^c и Le^d действительно вырабатываются в отсутствие гена *Le*, но без какого-либо участия гена *le*.

Предполагается, что при отсутствии гена *Le* активность гена *Se* в секреторных клетках возрастает, в результате чего синтезируется больше олигосахаридных цепей 1Н-типа, т. е. антигена Le^d , а при отсутствии генов *Le* и *Se* (у лиц *lese/lese*) прекурсорные олигосахаридные цепи 1 типа остаются без изменения. Именно эти структуры (цепи 1 типа) распознаются анти- Le^c -антителами.

Таким образом, при очевидной фенотипической связи антигенов Le^a , Le^b и Le^d , Le^c их генетическая связь подтверждения пока не находит.

Некоторые авторы полагают, что обозначение антигенных структур, выявляемых антителами анти- Le^d и анти- Le^c , символом $Le(d+)$ и $Le(c+)$ не соответствует существующим правилам, поскольку ген *Lewis* не имеет отношения к синтезу этих антигенов [115].

Высказывались предложения взамен обозначения Le^d использовать термин "Н тип 1" (Mollison и соавт. [173]), вместо Le^c – "прекурсор тип 1" (Lodge, цит. по [115]).

Антигены X и Y

Антиген CD15, или SSEA-1 (Stage Specific Embryonic Antigen), известный как X [83, 100, 212], а также антиген Y (или Le^y) контролируются генами, сцепленными с *Le* и *Se* на 19 хромосоме [236], и представляют собой, по данным Nakomori и соавт. [102], изомеры Le^a и Le^b . Некоторые сыворотки к антигенам *Lewis* одновременно реагируют с антигенами X и Y.

Считается, что антигены X и Y участвуют в клеточно-клеточной адгезии и играют важную роль в метастазировании рака у человека [38, 69, 77, 97, 101, 103, 129, 131, 222, 223].

Эти антигены отсутствуют на эритроцитах, но встречаются в большом количестве в клетках аденомы, аденокарциномы желудочно-кишечного тракта и молочной железы [35, 144]. Из опухолей выделены активные гликолипиды, несущие антигены X [101, 103, 223] и Y [35, 144].

Y-антиген накапливается в опухолях и его уровень коррелирует со стадией заболевания.

Миелоидный тип X-антигена контролирует ген, расположенный на хромосоме 11 [227].

Вещества, подобные *Lewis*-антигенам человека, найдены в гуммиарабике (Matsuzawa [161]), экстрактах плодов некоторых высших растений (Yamamoto [238]).

Ассоциаций антигенов *Lewis* с заболеваниями не выявлено.

Геногеография

Антигены Lewis в различных популяциях встречаются с неодинаковой частотой (табл. 9.5). Среди европеоидов антигены Le^a и Le^b распространены практически с одинаковой частотой. У негроидов фенотип $Le(a-b-)$ встречается существенно чаще, чем у монголоидов и европеоидов [29]. Высокая частота этого фенотипа зарегистрирована у хакасов. Фенотип $Le(a+b+)$ чаще выявляют у австралоидов (маори).

Таблица 9.5

Распределение фенотипов Lewis у разных народов

Популяция	Частота фенотипа, %					Источник
	всего	$Le(a+b-)$	$Le(a-b+)$	$Le(a-b-)$	$Le(a+b+)$	
Русские	1 073	13,6	75,6	10,8	0,0	Л.К. Аржелас, 1964 [2]
Шведы	1 000	18,7	72,6	8,7	0,0	Grubb, 1951*
Маори	71	21,1	60,5	7,0	11,2	Simmons, 1951*
Негры	411	23,0	60,0	22	0,0-1	Miller, 1951, 1953*
Китайцы	85	23,5	69,4	5,8	1,1	Miller, 1951, 1953*
Лопари	90	8,9	81,1	10	0,0	Alison и соавт. 1952*
Хакасы	429	5,0	70,6	24,1	0,0	А.С. Абдина, 2000 [1]

* авторы цитированы по сводке А.К. Туманова и В.В. Томилина [11].

Lewis в жидкостях организма

Антигены Lewis присутствуют в слюне, желудочном соке, плазме крови (сыворотке), содержимом кист, молоке, моче, семенной жидкости и, по-видимому, во всех других жидкостях, секретлируемых и экскретлируемых организмом.

Grubb [91, 92] нашел субстанцию Le^a в слюне лиц, имеющих фенотип $Le(a+b-)$. Субстанция Le^b у них отсутствовала. Фенотип $Le(a+b-)$ таких людей, установленный по эритроцитам, слюне и сыворотке крови, совпадает.

У людей $Le(a-b+)$ фенотип, установленный при исследовании эритроцитов и слюны, часто не совпадает, поскольку у большинства из них слюна содержит обе субстанции – Le^a и Le^b . Сыворотки лиц $Le(a-b+)$ нейтрализуют анти- Le^b -антитела, а также, хоть и в меньшей степени, анти- Le^a -антитела [40, 41, 53, 92, 154, 165, 211].

Сначала эти находки вызывали недоумение, однако по мере накопления сведений стало ясно, что в этом проявляется своеобразие системы Lewis.

Продукция субстанции Le^a в небольшом количестве является нормальным свойством, присущим большинству лиц $Le(a-b+)$. Так Grubb [92], обследуя 1000 шведов (500 мужчин, 500 женщин), отметил, что слюна более 90 % лиц содержит субстанцию Le^a . Для сравнения: частота $Le(a+)$ в этой популяции (по эритроцитам) около 22 %.

Несоответствие фенотипов, установленных по слюне и эритроцитам, обусловлено лишь количественными параметрами – пороговой дозой вещества Lewis на эритроцитах. У лиц $Le(a-b+)$, генетически Le/Se , в плазму выделяется много вещества Le^b . Оно адсорбируется на эритроцитах в дозе, достаточной для обнаружения даже относительно слабыми сыворотками анти- Le^b . Если в плазму крови выделяется небольшое количество вещества Le^a , то адсорбированного на эритроцитах субстрата оказывается мало для того, чтобы сыворотки анти- Le^a , даже относительно сильные, могли проявить свою агглютинирующую активность.

Слюна лиц $Le(a-b-)$, как правило, не содержит ни Le^a , ни Le^b -вещества. При использовании высокоактивных сывороток Ornitoff и соавт. [186] обнаружили следовые количества Le^a и Le^b в плазме и слюне лишь у небольшого числа лиц с фенотипом $Le(a-b-)$.

Присутствие некоторого количества вещества Le^a в слюне $Le(a-b-)$ несекреторов констатировали Gunson и Latham [95], Andresen [16], Sturgeon, Arcilla [218]. Однако Race и Sanger [197] высказали сомнение по этому поводу, указав, что результаты экспериментов могли быть искажены особенностями анти- Le^a -сывороток, использованных для постановки реакции нейтрализации.

В 1948 г. Grubb [91] указал на связь системы Lewis со способностью выделять (секретировать) группоспецифические субстанции АВН в жидкости организма. На основе полученных им данных сделано следующее заключение:

- лица $Le(a+b-)$ не секреторируют АВН-субстанций,
- лица $Le(a-b+)$, наоборот, секреторируют АВН-вещества,
- лица $Le(a-b-)$ могут быть как секреторами ($\approx 80\%$), так и несекреторами ($\approx 20\%$) (табл. 9.6).

Brown и соавт. [47] нашли, что антиген Le^a слюны существует в двух разновидностях, одна из которых преципитируется кроличьими анти- Le^a -сыворотками, другая – не преципитируется. Эти разновидности обнаружены в слюне лиц $Le(a+b-)$, а позднее – в слюне лиц $Le(a-b+)$. К таким же выводам пришли Ваег и соавт. [27] при использовании куриных анти- Le^a -сывороток.

Установлено, что гены Le и Se влияют на секрецию антигенов А, В и Н, однако присутствие вещества Lewis в слюне и других жидкостях организма не зависит от секреторного гена Se . Как указано выше вещество Le^a найдено даже в слюне $Le(a-b-)$ несекреторов АВ и Н (Gunson и Latham [95], Andresen [16], Sturgeon, Arcilla [218]).

Секреторы Le^a среди европеоидов встречаются в 92 % случаев, несекреторы – в 7 %; секреторы АВН среди европеоидов составляют 78,9 %, несекреторы – 21,0 %. Среди негроидов секреторы Le^a составляют 66,6 %, несекреторы – 29,8 %; секреторы АВН – 74,9 %, несекреторы АВН – 25,0 %.

Среди секреторов и несекреторов АВН частота секреторов Le^a примерно одинакова. Это свидетельствует о том, что локусы секреции Le^a и секреции АВН генетически не связаны между собой, т. е. гены $Lele$ и $Sese$ независимы.

**Соотношение выделителей и невыделителей субстанций АВН и Lewis
в рандомизированной выборке**

Популяция	Всего	Секреторы АВН		Несекреторы АВН		Источник
		секреторы Le ^a	несекреторы Le ^a	секреторы Le ^a	несекреторы Le ^a	
Шведы	1000	715 (89)	83 (10)	187 (92)	15 (7)	[92] [163] [31, 53]
Англичане	1000	735 (96)	28 (3)	231 (97)	6 (2)	
Итальянцы	650	468 (88)	62 (11)	107 (89)	13 (10)	
Всего:	2650	1918 (91)	173 (8)	525 (93)	34 (6)	
Африканцы	125	43 (55)	35 (44)	24 (51)	23 (48)	[29] [54] [142]
Негры	236	138 (77)	40 (22)	44 (75)	14 (24)	
Нигерийцы	145	94 (76)	29 (23)	12 (54)	10 (45)	
Всего:	506	275 (72)	104 (27)	80 (62)	47 (37)	
Итого:	3156	743 (72)	277 (27)	605 (88)	81 (12)	

Примечание. В круглых скобках частота в %.

Лица, генетически являющиеся *LeSe/Se* и *LeSe/se*, секретируют АВН-субстанции. В этом проявляется регулирующая роль гена *Se* в отношении секреции АВН, однако секреция Lewis определяется преимущественно геном *Le* (иногда *Le u АВН*, но не *Se*).

Лица, имеющие ген *Le*, все без исключения секретируют антигены Le^a или Le^a+Le^b, а лица, не имеющие гена *Le* (генетически *le/le*), выделяют со слюной антигены Le^c и Le^d, достаточно близкие по структуре антигенам Le^a и Le^b.

Lawler [139] нашел, что молоко является более богатым источником вещества Le^a, чем слюна родильниц, выделителей Le-субстанций.

McConnell [163] обнаружил вещество Le^a в желудочном соке в таком же количестве, как в слюне.

Более неожиданной явилась находка вещества Le^a в большом количестве в моче (McConnell [163]).

Субстанция Le^a обнаружена Lodge и Usher [150] в семенной жидкости, однако это не согласуется с данными Grubb [92], который не нашел антигена Le^a в семенной жидкости 5 мужчин Le(a+).

Упомянутые выше японские авторы [80] обнаружили субстанцию T (Le^a-подобную субстанцию) в слюне, сыворотке крови, молоке, моче, амниотической жидкости, меконии, а также гуммиарабике. Присутствие Le^a-подобного вещества в гуммиарабике подтвердил Matsuzawa [161].

Онтогенез

Распределение антигенов Lewis у взрослых и детей неодинаково (табл. 9.3, 9.7). Andresen [15] и Jordal [122] не обнаружили антигенов Lewis у новорожденных. Из 152 новорожденных и 50 детей в возрасте до 6 мес., обследованных Jordal [122], все были Le(a-b-).

По данным Brendemoen [39] и других авторов [62, 122, 124, 140], антиген Le^a в пуповинной крови отсутствует, у детей до года его частота увеличивается до 70–90 %, а затем падает до 40 %. У детей 2–3-летнего возраста частота антигена Le^a такая же, как у взрослых – около 22 % .

Антиген Le^x (Le^{ab}) хорошо выражен с момента рождения [122, 218] и выявляется сыворотками анти-Le^x с той же частотой ($\approx 1\%$), что и у взрослых.

Lawler и Marshall [140, 141] показали, что антигены Le^a и Le^b присутствуют у новорожденных в слюне и сыворотке крови, но не выявляются на эритроцитах. Дети, чей фенотип впоследствии становился Le(a+b-), содержали в слюне и сыворотке вещество Le^a, но не Le^b. Дети, фенотип Le(a+b-) которых становился Le(a-b+), имели вещества Le^a и Le^b в сыворотке крови и слюне, причем вещество Le^a в сыворотке присутствовало только в период, когда эритроциты были Le(a+). Дети, которые становились Le(a-b-), не имели ни вещества Le^a, ни вещества Le^b в слюне и сыворотке.

М.А. Бронникова и А.С. Гаркави [4] указали на несоответствие группы крови Lewis, установленной по сыворотке крови новорожденных и эритроцитам.

При использовании обычных методов (на плоскости с нативными эритроцитами) антигены Le^a и Le^b у детей обнаружить, как правило, не удается, но, при этом, как показали Cutbush и соавт. [62], 13 из 22 образцов пуповинной крови давали положительную непрямую антиглобулиновую пробу с сывороткой анти-Le^a.

М.А. Бронникова [3], используя козью иммунную сыворотку, смогла обнаружить Le^a и Le^b на энзимированных эритроцитах новорожденных.

Таблица 9.7

Секреция Le^a в слюне детей в зависимости от секреции Le^a в слюне родителей

Популяция	Количество детей с секреторным статусом Le+ и Le- у родителей						Источник
	(Le+) × (Le+)		(Le+) × (Le-)		(Le-) × (Le-)		
	Le+	Le-	Le+	Le-	Le+	Le-	
Итальянцы	(120) 326	19	(29) 64	32	(1) 0	1	[31, 53]
Англичане	(148) 488	9	(17) 32	14	(0) 0	0	[163, 210]
Негры	(24) 86	14	(10) 30	20	(4) 0	11	[54]
Нигерийцы	(16) 27	5	(11) 17	10	(1) 0	2	[142]
Итого:	(308) 927	47	(67) 143	76	(6) 0	14	

Примечание. В круглых скобках – количество обследованных семей, без скобок – количество детей в семьях. «Le+» – субстанция Le^a в слюне присутствует, «Le-» – отсутствует.

Вариабельность антигенов Lewis, по-видимому, присуща быстрорастущему организму, когда превалируют процессы ассимиляции. По наблюдениям некоторых авторов (Brendemoen [41], Hammar и соавт. [104]), агглютинабельность эритроцитов по отношению к сывороткам анти-Le^a и анти-Le^b у беременных

существенно снижена (иногда до нуля), но спустя некоторое время после родов восстанавливается [115].

Исследуя особенности возрастной трансформации антигенов Lewis у новорожденных и детей, М.А. Бронникова [3] пришла к ряду важных выводов, которые можно считать классическими, поскольку они в полной мере отражают состояние системы Lewis в этот период онтогенеза:

- в сыворотке новорожденных присутствуют оба вещества (Le^a и Le^b), а на эритроцитах они отсутствуют. Большинство новорожденных имеют фенотип $Le(a-b-)$.
- у детей определяются антигены, отсутствующие у обоих родителей. Большинство детей до года имеют фенотип $Le(a+b+)$. Антиген Le^a присутствует чаще, чем Le^b . Lawler и Marshall [140, 141] полагают, наоборот, что Le^b чаще.
- фенотип $Le(a+b-)$ и отсутствие секрети АВН в первые годы жизни часто не связаны. Фенотип $Le(a+b-)$ чаще сочетается с группой O(I).
- группа $Le(a-b+)$ формируется за счет постепенного уменьшения синтеза Le^a в группе $Le(a+b+)$.
- антигены Lewis окончательно формируются к 5 годам жизни, но возрастная трансформация по годам весьма индивидуальна. Группа $Le(a+b-)$ формируется раньше, чем $Le(a-b+)$.
- агглютинабельность эритроцитов новорожденных при воздействии на них сыворотками анти- Le^a и анти- Le^b выражена в меньшей степени, чем у взрослых, и не усиливается после обработки трипсином, а с 3-летнего возраста усиливается, как и у взрослых.

В эмбриональном и раннем постнатальном периоде, как полагает М.А. Бронникова [3], синтезируются не Lewis-антигены, а их предшественник, который затем трансформируется в Le^a или Le^b или утрачивает серологическую активность. Редкие случаи фенотипа $Le(a+b+)$ следует рассматривать как нарушение нормального процесса синтеза антигенов Lewis.

Считается [115], что *Se*- и *Le*-генспецифические трансферазы продуцируются в меньшем количестве у новорожденных, чем у взрослых. После рождения, примерно до 1–1,5 лет жизни, *Le*-генспецифическая трансфераза вырабатывается в большем количестве, чем *Se*-генспецифическая. На этом фоне синтезируются преимущественно иммунодоминантные Le^a -сахара, фенотип $Le(a+b-)$, и нередко иммунодоминантные Le^b -сахара, фенотип $Le(a+b+)$ [62, 140].

Начиная с 2–3-летнего возраста продукция трансфераз уравнивается в количественном отношении, и фенотип детей $Le(a+b-)$ и $Le(a+b+)$ изменяется на $Le(a-b+)$.

Mäkelä и Mäkelä (154) показали, что плазма новорожденных не трансформирует эритроциты $Le(a-b-)$ взрослых в $Le(a+)$, но эритроциты $Le(a-b-)$ детей могут трансформироваться в $Le(a+)$ при инкубации их в плазме взрослых $Le(a+)$.

Низкий уровень трансферазной активности и, следовательно, низкая концентрация олигосахаридов Lewis в плазме новорожденных создают видимость

отсутствия на эритроцитах антигенов Lewis. Характер реагирования эритроцитов новорожденных с сывороткой анти-Le^x также указывает на то, что различия в синтезе антигенов Lewis у детей и взрослых количественные.

У представителей монголоидных рас синтез антигенов Lewis имеет свою специфику. Lin и соавт. [148] нашли, что у детей тайваньцев в отличие от европейцев антиген Le^b развивается раньше Le^a, из чего было сделано заключение, что у монголоидов ген *Se* более активен, чем *Le* по сравнению с европеоидами.

Не исключено, что негроиды имеют свои особенности в формировании антигенов Lewis в онтогенезе, поскольку частота фенотипа Le(a-b-) среди представителей этой расы существенно выше, чем среди белых.

Lewis-антигены и Lewis-антитела у беременных

Brendemoen [41], Comoens и соавт. [58] и другие авторы [199, 224] обнаружили, что антигены Le^a и Le^b на эритроцитах беременных выражены слабее, чем до беременности. Некоторые женщины, типированные как Le(a-b+) или Le(a+b-), во время беременности приобретали фенотип Le(a-b-), т. е. полностью утрачивали антигены Lewis. В то же время способность слюны этих женщин нейтрализовать сыворотки анти-Le^a и анти-Le^b не нарушалась (Hammar и соавт. [104], Taylor и соавт. [224]).

На ослабление групповых антигенов ABO при беременности указывали Schachter и соавт. (цит. по Issitt, Anstee [115]), объясняя это тем, что продукция А-генспецифической N-ацетилгалактозаминилтрансферазы у беременных заметно снижается, вследствие чего уменьшается синтез группоспецифических олигосахаридов. Подобное объяснение экстраполировано на редукцию у беременных антигенов Lewis. Однако наблюдения Hammar и соавт. [104] показали, что это не совсем так. У беременных уровень олигосахаридов Lewis в плазме почти такой же, как у небеременных, но относительная концентрация липопротеинов по сравнению с общей клеточной массой эритроцитов существенно выше. Вновь синтезируемые олигосахариды Lewis, по-видимому, с большей скоростью связываются с липопротеинами плазмы, чем со сфинголипидами стромы эритроцитов. При таких условиях на эритроцитах адсорбируется существенно меньше Lewis-олигосахаридов, чем вне беременности.

Маловероятно, что беременные могут вырабатывать антитела анти-Le^a и анти-Le^b в тот период, когда антигены Lewis на их эритроцитах отсутствуют. Тем не менее остается фактом, что частота обнаружения антител анти-Le^a и анти-Le^b у беременных выше, чем у других лиц (Kissmeyer-Nielsen [132]). В этом проявляется еще одна особенность системы Lewis.

Issitt и Anstee [115] привели интересный случай: у женщины на 7-м мес. беременности обнаруживали сильные антитела анти-Le^b, но когда через 3 мес. после рождения ребенка у нее была вновь взята кровь с целью получения тестового реактива анти-Le^b, антител в ее сыворотке не оказалось, а эритроциты имели фенотип Le(a-b+).

Комментируя этот случай, Issit указывает, что частота обнаружения антител против антигенов Lewis могла бы быть неизмеримо выше при условии целенаправленного скрининга этих антител. Однако скрининг антител Lewis в родовспомогательных учреждениях и учреждениях службы крови, как правило, не проводят из-за малой их клинической значимости.

Внезапное исчезновение антител Lewis, по-видимому, возможно не только у беременных женщин. Мы наблюдали исчезновение антител анти-Le^a у 22-летнего мужчины через год с момента их обнаружения [5].

Фенотип Le (a+b+)

Среди европеоидов этот фенотип встречается редко, но чаще всего у представителей монголоидных рас (японцев [146, 218], тайцев [56]), а также у негроидов и австралоидов (аборигенов Австралии [36, 232], Полинезии [108]).

Broadberry и Lin-Chu [44] нашли фенотип Le(a+b+) у 22–25 % китайцев жителей Тайваня; Henry и соавт. [108] – у 10–40 % полинезийцев.

В соответствии с существующими представлениями о синтезе олигосахаридов Lewis фенотип Le(a+b+) возникает, если *Le*-генспецифическая трансфераза сверхактивна и добавляет L-фукозу к субтерминальному N-ацетил-D-глюкозамину прежде, чем *Se*-генспецифическая трансфераза присоединит L-фукозу к терминальной D-галактозе. В результате антиген Le^a не может быть конвертирован в Le^b и остается в плазме в виде олигосахарида Le^a. Наряду с этим синтезируется и олигосахарид Le^b. Оба олигосахарида (Le^a и Le^b) присутствующие в плазме, адсорбируются на эритроцитах, придавая им фенотип Le(a+b+).

Henry и соавт. [107, 108] пришли к выводу, что фенотип Le(a+b+) появляется в результате действия особого гена *Se^w* (аллеля *Se*), являющегося суперактивной формой гена *Le*.

Наличие гена *Se^w* позволило Cowles и соавт. [60] и другим авторам [44, 108] объяснить повышенную частоту фенотипа Le(a+b+) среди жителей Тайваня.

Обнаружены две мутации гена *Se*: одна влияет на активность гена *Se* у европейцев, обе вместе изменяют активность гена *Se* у полинезийцев несекреторов.

Ген *S^w* пока детально не изучен. Не исключено, что фенотип Le(a+b+), обусловливаемый геном *Se^w*, отчасти может быть связан с тем, что типирование монголоидов проводят сыворотками европеоидов, которые, как нам представляется, могут неодинаково реагировать с эритроцитами представителей разных рас. Однако это всего лишь наше предположение.

Эритроциты, адсорбирующие Le^b из плазмы и являющиеся Le(a-b+), часто несут некоторое количество вещества Le^a. Обычные поликлональные сыворотки анти-Le^a и анти-Le^b типировывают такие клетки как Le(a-b+), однако сильные сыворотки анти-Le^a, особенно моноклональные, способны выявить антиген Le^a.

Некоторые авторы [115] полагают, что при исследовании различных популяций, в том числе монголоидных, с помощью активных моноклональных

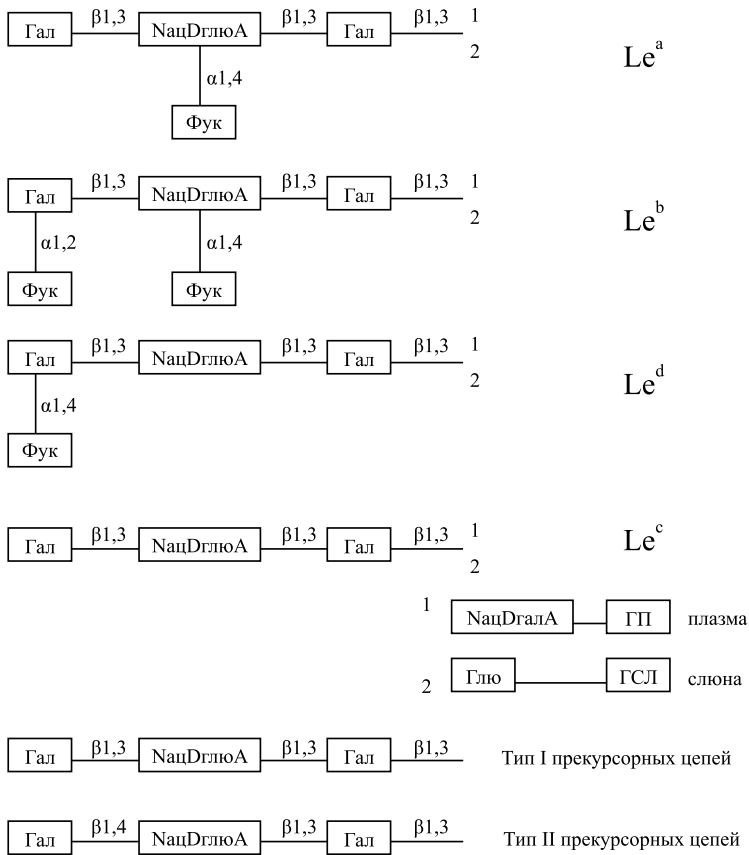


Рис. 9.1. Химическая структура антигенов Le^a, Le^b, Le^d и Le^c.

NaцDгалА – N-ацетил-D-галактозамин

NaцDГлюА – N-ацетил-D-глюкозамин

Гал – D-галактоза

Глю – глюкоза

ГСЛ – гликофинголипиды

ГП – гликопротеины

Фук – L-фукоза

реагентов анти-Le^a, следовые количества Le^a, часто присутствующие, но не выявляемые поликлональными сыворотками анти-Le^a, могли создавать видимость фенотипа Le(a+b+). Вместе с тем нельзя полностью исключить возможность существования у монголоидов гена *Se^w*, обуславливающего более высокую частоту фенотипа Le(a+b+) по сравнению с европеоидными популяциями.

Sturgeon и Arcilla [219], обследуя семьи, где имелись родители и дети с фенотипом Le(a+b+), констатировали, что у лиц Le(a+b+) реакция с Le^a выражена сильнее, чем с Le^b. В слюне обнаруживали сильные субстанции Le^x и H. У 13 контрольных доноров Le(a+b-) в слюне отсутствовали субстанции Le^b и АВН. По содержанию веществ Le^a и Le^b в слюне лица с фенотипом Le(a+b+) занимали промежуточное положение между лицами Le(a-b-), имеющими низкий титр групповых субстанций, и Le(a-b+) с высоким титром групповых веществ.

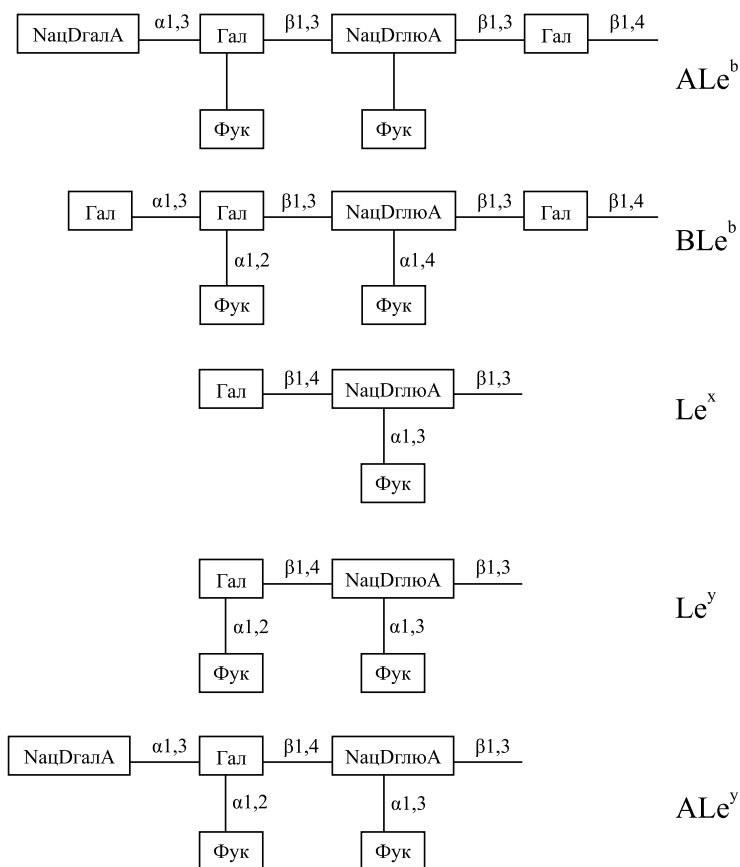


Рис. 9.2. Химическая структура антигенов ALe^b , BLe^b , Le^x , Le^y и ALe^y .

НацДгалА – N-ацетил-D-галактозамин	ГСЛ – гликофинголипиды
НацДглюА – N-ацетил-D-глюкозамин	ГП – гликопротеины
Гал – D-галактоза	Фук – L-фукоза
Глю – глюкоза	НейК – нейраминавая кислота

Химическая структура антигенов Lewis

Иммунодоминантные рецепторы Lewis, как впервые установлено Morgan, Watkins, Kabat (Watkins [234]), имеют одинаковую химическую структуру независимо от того, на каком носителе они расположены: на клеточной мембране или в жидкой части крови, в слюне или молоке, желудочном соке или моче.

Антигены Lewis представляют собой олигосахаридные цепи 1 типа (Watkins [234]) (рис. 9.1). В слюне они связаны через глюкозу с гликопротеинами, в плазме крови – через глюкозу с гликофинголипидами.

Специфичность детерминант обусловлена положением фукозы на концевом участке олигосахаридной цепи, который представляет собой дисахарид $Gal\beta 1 \rightarrow 3GluNAc$. Если фукоза присоединена к углероду 4 на

субтерминальном участке цепи, антиген имеет специфичность Le^a , если к углероду 2 терминального участка – Le^d [68, 105]. Если оба участка (терминальный и субтерминальный) заняты фукозой, то это соответствует специфичности Le^b . Изначальная (прекурсорная) олигосахаридная цепь 1 типа, концевой участок которой не надстроен остатком фукозы, является антигеном Le^c (см. рис. 9.1).

Другие разновидности антигенов Lewis (A_1Le^b и BLe^b , A_1Le^d и BLe^d) отличаются своим строением как от Le^a и Le^b , так и между собой. Эти различия легко обнаружить при сравнении сахаридной структуры указанных антигенов (рис. 9.2).

A_1Le^b и A_1Le^d , помимо детерминанты Le^b и Le^d , имеют терминальный остаток N-ацетил-D-галактозамина, а BLe^b и BLe^d содержат детерминанту Le^b и Le^d и терминальную D-галактозу, что придает этим разновидностям антигена Lewis специфичность A_1 и B соответственно.

Синтез антигенов Lewis

Антигены Lewis не синтезируются предшественниками эритроцитов в костном мозге как истинные антигены эритроцитов ABO, резус, Kell и др. Они относятся к антигенам секреции и, как указывалось выше, пассивно адсорбируются на эритроцитах.

Синтез антигенов Lewis связан с тремя генами, кодирующими продукцию ферментов:

- ген *Se*, или *FUT2*, кодирует секреторную α 1,2-фукозилтрансферазу, которая преобразует олигосахаридные цепи типа 1 в цепи 1H-типа;
- ген *Le*, или *FUT3*, кодирует α 1,4-фукозилтрансферазу, которая преобразует олигосахаридные цепи типа 1 и 1H в антигены Lewis. Ген *Le* кодирует также α 1,4-фукозилтрансферазу, которая способна добавлять L-фукозу к акцепторным молекулам через связь $\alpha(1 \rightarrow 3)$;
- ген *H*, или *FUT1*, кодирует α 1,2-фукозилтрансферазу, которая формирует олигосахаридные цепи типа 1, являющиеся прекурсором для последующего синтеза антигенов Lewis.

H(FUT1)-специфическая α 1,2-фукозилтрансфераза присутствует в сыворотке крови [177, 204], костном мозге [192], эритроцитах [51] и др. клетках, содержащих вещество H.

Se(FUT2)-специфическая α 1,2-фукозилтрансфераза содержится в железистом эпителии [57], слюне [239], молоке [207], где она образует олигосахариды типа 1H. Фермент отсутствует в сыворотке крови [177, 204], костном мозге [192], эритроцитах [51]. Секреторная α 1,2-фукозилтрансфераза имеется только у секреторов АВН. У несекреторов этот фермент отсутствует.

Le(FUT3)-специфическая α 1,4-фукозилтрансфераза имеется в слюнных железах и слюне [120, 238], слизистой оболочке желудка [57, 196], почках, желчном

пузыре [183], молоке [72, 89, 96, 195], где она осуществляет синтез антигенов Lewis. Присутствие упомянутой трансферазы не зависит от секреторного гена *Se* и она содержится как у секреторов, так и несекреторов. Ее не удалось найти в сыворотке [176, 204], эритроцитах, лимфоцитах и тромбоцитах [51, 88], хотя антигены Lewis в этих клеточных и плазменных элементах крови присутствуют.

Интересную концепцию происхождения субстанций Lewis предложили Ramsey и соавт. [198]. Авторы наблюдали 9 пациентов с заболеваниями тонкой кишки (тромбоз сосудов, резекция по поводу травмы, полипоз, кишечная непроходимость, хроническое воспаление). Всех больных типировали как Le(a-b-), что явно указывало на связь нулевого фенотипа с нарушением функции тонкого кишечника. Одну пациентку, ранее имевшую анти-Lewis-антитела, спустя 3,5 года после успешной пересадки ей кишечного трансплантата от донора Le(a-b+) типировали как Le(a-b+). После трансплантации костного мозга, печени и других органов фенотип Lewis у реципиентов не изменялся. Авторы делают вывод, что группоспецифические субстанции Lewis, которые адсорбируются на эритроциты *in vivo* из плазмы, вырабатываются в тонком кишечнике.

Синтез Le^a, Le^b, Le^d

Синтез Le^a осуществляется под действием α 1,4-фукозилтрансферазы, которая присоединяет L-фукозу через связь α 1 \rightarrow 4 к субтерминальному N-ацетилглюкозамину, в результате чего образуется Le^a (см. рис. 9.1).

Синтез Le^b происходит при наличии двух ферментов: α 1,2-фукозилтрансферазы (*FUT2*) и α 1,4-фукозилтрансферазы (*FUT3*). Сначала α 1,2-фукозилтрансфераза присоединяет L-фукозу через связь α 1 \rightarrow 2 к терминальной галактозе, образуя цепь 1H-типа, затем α 1,4-фукозилтрансфераза присоединяет L-фукозу через связь α 1 \rightarrow 4 к субтерминальному N-ацетилглюкозамину, в результате чего образуется Le^b (см. рис. 9.1).

Синтез Le^d происходит, если индивид содержит только 1 фермент – α 1,2-фукозилтрансферазу (*FUT2*). В этом случае синтез олигосахаридов останавливается на цепи 1H-типа, что соответствует структуре, выявляемой антителами анти-Le^d.

При отсутствии ферментов *FUT2* и *FUT3* прекурсорные олигосахаридные цепи остаются неизменными, что соответствует структуре, реагирующей с антителами анти-Le^c.

Итак, синтез олигосахаридов Lewis происходит последовательно (курсивом с обратной стрелкой обозначен ответственный ген):

Le^c – синтез цепей типа 1 \leftarrow *FUT1*,

Le^d – синтез цепей типа 1H \leftarrow *FUT2*,

Le^a – добавление к цепям типа 1 субтерминальной фукозы \leftarrow *FUT3*,

Le^b – добавление к цепям типа 1H субтерминальной фукозы \leftarrow *FUT3*.

Синтез антигенов A₁Le^b и BLe^b

Антиген A₁Le^b формируется у лиц, наследующих минимум 1 ген *Se*, 1 *Le* и 1 *A'*.

Каждый из генов инициирует продукцию генспецифических трансфераз, которые в определенной последовательности осуществляют сборку A₁Le^b на субстрате-предшественнике.

Для A₁Le^b таким субстратом-предшественником являются олигосахаридные цепи типа 1 (см. рис. 9.2).

На I этапе синтеза *Se(FUT2)*-генспецифическая α1,2-фукозилтрансфераза прикрепляет к терминальному остатку D-галактозы (цепей типа 1) L-фукозу, в результате чего формируются цепи типа 1H.

Затем, под действием *Le(FUT3)*-генспецифической фукозилтрансферазы к субтерминальному N-ацетилглюкозамину присоединяется еще 1 остаток L-фукозы, в результате чего структура приобретает специфичность Le^b.

Далее (или одновременно) включается *A'*-генспецифическая галактозаминилтрансфераза, которая наращивает терминальную D-галактозу антигена Le^b N-ацетил-D-галактозаминном.

Получившийся в результате такого синтеза субстрат имеет одновременно групповые антигенные свойства A₁, Le^b и H, что проявляется в адсорбционных тестах.

Точно также синтезируется антиген BLe^b, с той лишь разницей, что вместо *A'*-генспецифической галактозаминилтрансферазы в синтезе участвует *B*-генспецифическая галактозилтрансфераза, которая присоединяет к терминальной D-галактозе еще один D-галактозный остаток, формируя групповое вещество B.

Синтез антигенов A₁Le^d и BLe^d

У лиц, наследующих ген *Se* и *A'* без гена *Le* (генотип *le/le*), Le^b не синтезируется, поскольку отсутствует *Le*-генспецифическая трансфераза. Остальные этапы синтеза те же: *Se*-генспецифическая трансфераза, добавляя L-фукозу к терминальной D-галактозе, формирует цепи 1H-типа (см. рис. 9.2).

Затем *A'*-генспецифическая галактозаминилтрансфераза добавляет к цепям 1H-типа N-ацетил-D-галактозамин, а *B*-генспецифическая трансфераза – D-галактозу. Получающиеся антигены являются соответственно A₁Le^d и BLe^d (см. рис. 9.2).

Таким образом, отличие A₁Le^b и BLe^b от A₁Le^d и BLe^d состоит в том, что первая пара комбинированных антигенов синтезируется на цепях типа 1, а вторая – на цепях типа 1H. Эритроциты секреторов A и B, имеющих ген *Le*, будут нести A₁Le^b и BLe^b в зависимости от того, какой ген (*A'* или *B*) ими унаследован, а эритроциты секреторов A и B, не имеющих гена *Le* (генотип *le/le*), будут нести A₁Le^d и BLe^d.

Комбинированные детерминанты A₁Le^b (BLe^b, A₁Le^d, BLe^d) определяются антителами, которые не сепарируются на составляющие анти-A₁ и анти-Le^b и представляют собой одно антитело, реагирующее с антигенами Lewis, если последние присутствуют на эритроцитах A или B, но не O [90, 188, 221, 228]. Эти антигены встречаются только у секреторов АВН. Несекреторы АВН не содержат антигенов A₁Le^b, BLe^b,

A_1Le^d и BLe^d , несмотря на то, что их эритроциты имеют антигены Lewis. Это объясняется тем, что у лиц, лишенных секреторных трансфераз, добавление иммунодоминантных сахаров А и В к иммунодоминантным структурам Lewis не происходит.

Синтез X и Y(Le^y)

Когда *Le*-генспецифическая трансфераза фукозилирует прекурсорные олигосахаридные цепи типа 2, формируется антиген, серологически распознаваемый как X, а когда фукозилирование затрагивает прекурсорные олигосахаридные цепи типа 2H, формируется антиген Y(Le^y).

Антигены Lewis на лимфоцитах и тромбоцитах

Некоторые сыворотки анти- Le^a оказывают цитотоксическое действие на лимфоциты лиц $Le(a+)$. Так, Dorf и соавт. [66] нашли Le^a -лимфоцитотоксины в 4 из 5 исследованных сывороток анти- Le^a .

Jeannet и соавт. [117] доложили о 2 сыворотках анти- A_1Le^b , которые оказывали цитотоксическое действие только на лимфоциты лиц с фенотипом A_1Le^b .

Отдельные эксперименты, включавшие культивирование лимфоцитов *in vitro*, показали, что антигены Lewis расположены внутри лимфоцитов. Повидимому, с этим связан упомянутый цитотоксический эффект (Park и соавт. [188], Oriol и соавт. [184] и другие [66, 118, 162, 178]).

Большинство авторов (Tilley и соавт. [228], Cartron и соавт. [51], Park и соавт. [188] и другие [66, 184]) сходятся во мнении, что все лимфоцитарные антигены Lewis являются дериватами плазмы, которые адсорбируются на лимфоцитах посредством того же механизма, что и на эритроцитах.

Lewis-антигены в виде адсорбированных из плазмы гликофинголипидов присутствуют на тромбоцитах [67]. Групповые антигены А и В тромбоциты приобретают также из плазмы, в отличие от эритроцитов, где антигены А и В синтезируются непосредственно в мембране клетки.

Гранулоциты и моноциты антигенов Lewis не содержат.

Антитела Lewis

Антитела Lewis (анти- Le^a , анти- Le^b , анти- Le^x и другие) встречаются, как правило, у людей с фенотипом $Le(a-b-)$ [92, 166] и редко имеют трансфузионное происхождение. Их появление может совпасть с переливанием компонентов крови, но обусловлено другими причинами.

Антитела анти- Le^a -специфичности встречаются чаще других (Jordal [122, 123], Kissmeyer-Nielsen [132]).

Мы наблюдали 2 случая антител Lewis у молодых мужчин [5]. Оба донора военнослужащие, 20 и 22 лет. У одного из них, $A(II) CcDEe kk Le(a-b-)$, в сыворотке при определении группы крови перекрестным методом выявлены холодовые агглютинины с титром 1 : 128, реагирующие на плоскости. Обнаруженные антитела агглютинировали эритроциты $Le(a+b-)$,

не реагировали с собственными эритроцитами и эритроцитами доноров Le(a-b+) и были идентифицированы как анти-Le^a.

От 2 донаций крови получили 350 мл сыворотки, которая в разведении не менее чем в 2–3 раза продолжительное время служила как высокоактивный тестовой реактив анти-Le^a. Интересная деталь: в порции сыворотки от третьей донации (через год после первой) антитела анти-Le^a отсутствовали.

Issitt и Anstee [115] (см. выше) привел случай неожиданного исчезновения антител анти-Le^a у женщины вскоре после родов.

Другой донор, АВ(IV) CcDee kk Le(a-b-), содержал антитела, которые реагировали с 7 образцами эритроцитов Le(a+b-), 30 образцами Le(a-b+), но не реагировали с собственными эритроцитами и эритроцитами донора Le(a-b-) и по своей специфичности относились к анти-Le^{ab}(Le^x). Особенностью этих антител являлось то, что они агглютинировали эритроциты, обработанные протеолитическими ферментами (проназой С), но не реагировали с нативными эритроцитами, подобно сыворотке первого донора.

Оба донора не имели в анамнезе инъекций или трансфузий каких-либо компонентов крови.

Антитела Lewis описаны в литературе в основном как «naturally occurring» – спонтанные, естественно встречающиеся. Относительно их природы нет единого мнения. Некоторые авторы полагают, что они вырабатываются в результате контакта с Lewis-олигосахаридами, распространенными в окружающей среде.

По нашему мнению, Lewis-антитела имеют такое же естественное происхождение, как изогемагглютинины АВО. Они компенсируют отсутствие Lewis-олигосахаридов в организме людей Le(a-b-) так же, как изогемагглютинины α и β компенсируют отсутствие полисахаридов А и В у лиц О, А и В. Однако Lewis-антитела в отличие от групповых изогемагглютининов имеются не у всех людей.

Следует подчеркнуть, что естественные Lewis-антитела встречаются у европеоидов с весьма высокой частотой – 0,49 % (Issitt, Anstee [115]). У людей Le(a-b-) частота Lewis-антител, по нашим расчетам, составляет 5,8 %, что не может иметь характер случайного явления. Среди негроидов, у которых частота лиц Le(a-b-) достигает 20–22 %, Lewis-антитела встречаются в 3–4 раза чаще. На наш взгляд, это подтверждает суждение о том, что система Lewis построена по такому же принципу, как АВО: есть антигены – нет антител, нет антигенов – есть антитела.

Находят антитела и иммунного происхождения, в том числе появившиеся в результате трансфузий и беременностей.

Не исключено, что большинство Lewis-антител не определяются существующими методами и их реальная частота значительно выше выявляемой. Система Lewis, как неоднократно подчеркивалось, отличается своеобразием.

Обычно антитела анти-Le^a находят при проведении пробы на индивидуальную совместимость перед переливанием эритроцитов или при определении группы крови перекрестным методом. По данным Mollison, Engelfriet, Contreras [173], анти-Le^a-антитела – полные холодовые агглютинины IgM, хорошо

реагируют на плоскости при комнатной температуре. Встречаются также неполные тепловые IgG анти-Le^a-антитела [173].

Holburn [110] отметил, что антитела анти-Le^a, содержащиеся в сыворотке, нередко представлены комбинацией иммуноглобулинов IgM и IgG одинаковой специфичности. Комбинированные антитела проявляют более высокую активность по сравнению с антителами, встречающимися по отдельности.

Антитела анти-Le^a IgM имеют более высокую скорость связывания с антигеном и сильнее активируют комплемент, чем IgG. Сводные данные о свойствах Lewis-антител приведены в табл. 9.8.

Таблица 9.8

Характеристика Lewis-антител

Показатели		Реакция антител						
		Le ^a	Le ^{bH}	Le ^{bL}	Le ^x	Le ^c	Le ^d	A ₁ Le ^b
Реакция	в солевой среде	+	+	+	+	±	±	+
	с антиглобулином	+	+	+	+	±	±	+
	с ферментами	+	+	+	+	+	+	+
Класс иммуноглобулинов		M, +G	M	M	M,+G	G?	G?	M
Связывание комплемента		+	+	+	+			+
Гемолиз <i>in vitro</i>		+	-	±	+ *			+
Посттрансфузионные реакции		Редко	Нет	Нет	Редко	Нет	Нет	Нет
Гемолитическая болезнь новорожденных		Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет	Нет
Частота реагирования, % **		22	***	72	94	1	6	****

* с эритроцитами Le(a+) гемолиз более выражен, чем с эритроцитами Le(a-); ** среди европеоидов; *** сыворотки анти-Le^{bH} реагируют только с эритроцитами Le(b+) группы O(I) и A₂(II); **** сыворотки анти-A₁Le^b реагируют только с эритроцитами Le(b+) группы A(II).

Как упоминалось выше, почти все антитела анти-Le^a вырабатываются у людей Le(a-b-). Лица Le(a-b+) секретируют оба вещества (Le^a и Le^b), поэтому их сенсбилизация к антигену Le^a не происходит. Однако, как показали Judd и соавт. [126], Cowles и соавт. [60], Issitt, Anstee [115], в редких случаях у лиц Le(a-b+) антитела анти-Le^a могут присутствовать.

В одном из случаев (Judd и соавт. [126]) антитела анти-Le^a были обнаружены у больного карциномой пищевода и, хотя его слюна содержала субстанции H, Le^a и Le^b, количество антигена Le^b на его эритроцитах было в 2 раза меньше, чем на эритроцитах Le(a-b+) здорового человека. Авторы полагают, что онкогенный статус пациента настолько блокировал синтез антигенов Lewis, что организм больного стал распознавать антиген Le^a как чужеродный. Авторы

высказали предположение, что антителообразование в рассматриваемом случае могло иметь также аутоиммунную природу, поскольку эти антитела, хотя и не реагировали с эритроцитами пациента, но полностью ингибировались его слюной. В связи с тем, что они были инертны по отношению к собственным эритроцитам, сокращения продолжительности жизни эритроцитов *in vivo* не наблюдали. Антитела имели доброкачественный неаутоагрессивный характер.

Miller и соавт. [166] полагают, что на способность лиц $Le(a-b-)$ продуцировать анти- Le^a -антитела влияет их секреторный статус. По наблюдениям этих авторов, антитела анти- Le^a вырабатывались лицами $Le(a-b-)$ выделителями АВН, т. е. имеющими комбинацию генов *le* и *Se*. Issitt и Anstee [115] усматривают в этом противоречие. Согласно существующим представлениям при генотипе *lese/leSe* L-фукоза соединена с терминальным участком олигосахаридной цепи типа 1. Не ясно, почему лица $Le(a-b-)$ выделители (генетически *lese/leSe*), имеющие L-фукозу на терминальном участке, вырабатывают антитела, распознающие L-фукозу, прикрепленную к рядом расположенному субтерминальному участку.

Группа крови АВО сильнее влияет на продукцию анти- Le^a . Park и соавт. [188], Kismeyer-Nielsen [132] установили, что среди носителей антител анти- Le^a чаще встречаются лица А(II), В(III) и АВ(IV), реже О(I) по сравнению с частотой этих групп крови в рандомизированной выборке. Так, среди продуцентов анти- Le^a всего лишь 11 % лиц О(I) группы, а при нормальном распределении у европеоидов частота этой группы около 33 %. Это объясняется тем, что люди О(I) продуцируют большое количество субстанции Н, структурно близкой субстанциям Lewis.

Антитела системы Lewis, как уже упоминалось, вырабатываются лицами $Le(a-b-)$, которые не секретируют субстанции АВН (*lese/lese*). Лица $Le(a-b-)$, секретирующие вещества АВН, то есть генетически *leSe/leSe* или, как минимум, *lese/leSe*, синтезируют олигосахариды типа 1 Н. Напомним, что олигосахариды типа 1 Н представляют собой не что иное как антиген Le^d , близкий по структуре к Le^b . Естественно, что при столь близком антигенном родстве Le^d и Le^b лица $Le(a-b-d+)$ не распознают антиген Le^b как чужеродный и не продуцируют соответствующие анти- Le^b -антитела (см. рис. 9.1, 9.2).

Лица $Le(a+b-)$ способны продуцировать антитела анти- Le^b , поскольку они генетически *Lese/Lese* или *lese/Lese* и не синтезируют вещество Le^b . Однако в действительности антитела анти- Le^b у лиц $Le(a+b-)$ встречаются крайне редко [41, 82, 135], в основном эти антитела присущи лицам $Le(a-b-)$ невыделителям, генетически *lese/lese*.

Сыворотки анти- Le^b часто содержат некоторое количество антител анти-Н и имеют свойства, общие с анти-Н: реагируют особенно сильно с эритроцитами О и A_2 , а слюна, нейтрализующая анти- Le^b , ингибирует анти-Н.

Многообразие перекрестных реакций, свойственное антителам Lewis, Н, АВО, их способность связываться с группоспецифическими субстанциями слюны подчеркивают не только большое структурное сходство антигенов этих систем, но и большое их разнообразие.

Большое количество моноклональных антител, полученных с целью серологической диагностики опухолевых клеток различных типов, проявляет специфичность анти-Lewis [13, 45, 77, 79, 84, 116, 127, 143, 212, 216].

Антитела, похожие по серологическим свойствам на анти-Le^a, присутствуют в некоторых лекарственных травах. Лектин из семян *Griffonia Simplicifolia* проявляет специфичность анти-Le^a [208], а также реагирует с антигеном X и Y (Le^y) [128, 214].

Анти-Le^a

Следует подчеркнуть, что антитела анти-Le^a реагируют одинаково активно с эритроцитами Le(a+) независимо от того, к какой группе по системе ABO последние относятся. В противоположность этому антитела анти-Le^b не столь однотипны. Некоторые из них реагируют предпочтительно с эритроцитами Le(b+) группы O(I) и A₂(II), другие – с эритроцитами Le(b+) группы A₁(II), B(III) и A₁B(IV).

Miller и соавт. [166] наблюдали, что слюна доноров, имеющих антитела анти-Le^a, содержит субстанции A, B и H, но лишена субстанций Le^a и Le^b.

Некоторые сыворотки анти-Le^a гемолизуют эритроциты Le(a+) в присутствии комплемента и могут быть использованы в реакции связывания комплемента [193, 217].

Обработка эритроцитов протеолитическими ферментами усиливает реактивность сывороток Lewis, в том числе анти-Le^a.

Преципитины анти-Le^a, реагирующие со слюной лиц Le(a+), несекретирующих АВН, описаны Ueyama [229, 230], Furuhashi и Ueyama [80]. Антитела были найдены в сыворотках кур, интактных и после инъекций слюны несекреторов O(I) группы.

Преципитирующие и агглютинирующие сыворотки анти-Le^a получены от кур [267, 80], кроликов [47, 114, 145] и коз [130, 156, 158] иммунизацией слюной несекреторов, содержащим овариальных кист несекреторов [27, 47, 114] или эритроцитами кролика, нагруженными субстанцией Le^a сыворотки человека [145].

Анти-Le^b

Как и анти-Le^a, большинство встречающихся антител анти-Le^b относится к IgM неиммунного происхождения. Они являются комплементсвязывающими и нередко их выявляют как слабые сопутствующие антитела в сыворотках, содержащих сильные антитела анти-Le^a.

В большинстве случаев антитела анти-Le^b находят у людей группы A₁(II) или A₁B(IV), реже – у людей O(I) и B(III) (Kissmeyer-Nielsen [132]), что связано с неодинаковым распределением на эритроцитах этих лиц вещества H. В свою очередь сыворотки анти-Le^b часто содержат некоторое количество антител анти-H. В силу структурного сходства антигенов Le^b и H эти антитела реагируют особенно сильно с эритроцитами O(I) и A₂(II), а слюна, нейтрализующая антитела анти-Le^b, также ингибирует антитела анти-H.

Описаны 2 формы антител анти-Le^b: Le^{bH} и Le^{bL} [41, 53, 54, 210].

Анти-Le^{bH}

Антитела анти-Le^{bH} реагируют с эритроцитами Le(b+) O(I) и A₂, но не Le(b+) A₁(II) и B(III). Антитела анти-Le^{bH} нейтрализуются слюной людей Le(a-b+) и, что примечательно, слюной людей Le(a-b-) секреторов АВН. Иными словами, анти-Le^{bH} могут быть нейтрализованы слюной, которая содержит субстанцию Н или Le^b + Н, отсюда название – анти-Le^{bH}.

Антитела анти-Le^{bH} направлены преимущественно к олигосахаридам типа 1 Н, которые присутствуют на эритроцитах O(I) и A₂(II).

На эритроцитах A₁(II), B(III) и A₁B(IV) олигосахаридные цепи типа 1Н закрыты иммунодоминантными сахарами А или В, поэтому недоступны для антител анти-Le^{bH}.

Анти-Le^{bH} не агглютинируют эритроциты Le(a-b-) АВН-секреторов, которые несут олигосахариды типа 1 Н, т. е. антигены Le^d, с которыми анти-Le^{bH} не связываются, однако ингибируются слюной Le(a-b-) секреторов, как упоминалось выше.

Bird [32, 33] высказал предположение, что антитела анти-Le^{bH} могут быть представлены смесью анти-Le^b+H₁, по аналогии с антителами анти-A+A₁ и анти-H+H₁. Kissmeyer-Nielsen (цит. по [197]) нашел 2 сильные сыворотки анти-Н у лиц Le(a+b-), которые в подтверждение этой идеи реагировали и с эритроцитами O(I) Le(a+b-), и с эритроцитами O(I) Le(a-b-). Wiener и соавт. [235] также считают, что антитела анти-H₁ близки по специфичности к анти-Le^{bH}.

Kornstad [135] нашел, что антитела лиц Le(a+b-) имеют больший аффинитет к антигену Н, чем к Le^b, а антитела лиц Le(a-b-) – больший аффинитет к Le^b, чем к Н. На этом основании им высказано предположение о существовании широкой палитры антител: от чистых анти-Н через промежуточные формы анти-Н(Le^b) и анти-Le^b(Н) до чистых анти-Le^b.

Анти-ILe^{bH}

Tegoli и соавт., 1971 [225] нашли в сыворотке человека A₁Le(a-b-) антитела анти-ILe^{bH}, которые реагировали с эритроцитами Le(a-b+) группы O(I) или A₂(II) только в том случае, если эритроциты были I+, что и послужило поводом обозначить их специфичность как анти-ILe^{bH}. Второй случай анти-ILe^{bH} описали Branch и Powers в 1979 г. (Issitt, Anstee [115]).

Антитела анти-ILe^{bH} нейтрализуются слюной лиц Le(a-b+) группы O(I) и A₁(II) независимо от присутствия у них антигенов Ii (I+, I-i+), но не нейтрализуются слюной лиц Le(a+b+)I+ группы O(I) и O_h (Бомбей).

Анти-Le^{bL}

Антитела анти-Le^{bL} в противоположность анти-Le^{bH} реагируют с эритроцитами Le(b+) независимо от их групповой принадлежности по системе АВО. От анти-Le^{bH} они отличаются тем, что нейтрализуются слюной, содержащей субстанции Le^b+Н, но не ингибируются слюной, содержащей субстанцию Н без Le^b.

Антитела анти- Le^{bl} направлены к L-фукозным остаткам олигосахаридных цепей типа 1, которые в процессе синтеза на эритроцитах $A_1(II)$, $B(III)$ и $A_1B(IV)$ не закрываются иммунодоминантными сахарами А и В.

Как указывали Race и Sanger [197], в первые годы исследования системы Lewis данные о частоте антигена Le^b одних авторов не соответствовали данным других авторов. Разделение антител анти- Le^b на Le^{bh} и Le^{bl} внесло ясность в существующее положение. При типировании эритроцитов группы $A_1(II)$, $B(III)$ и $A_1B(IV)$ по антигену Le^b следует использовать сыворотки анти- Le^{bl} , поскольку сыворотки анти- Le^{bh} в этом случае будут давать ложноотрицательные результаты.

Частота анти- Le^a и анти- Le^b

Антитела Lewis чаще выявляют методом солевой агглютинации на плоскости или в пробирках при комнатной температуре. В методиках, предусматривающих инкубацию ингредиентов реакции при 37 °С, антитела Lewis обнаруживают с меньшей частотой, за исключением проб, в которые для усиления реакции добавляют полиэтиленгликоль, полибрен или 10% желатин. В этой среде Lewis-антитела IgM и IgG проявляют одинаково высокую активность.

Сильные сыворотки анти- Le^a находят редко, а обычно встречающиеся имеют достаточно высокую частоту.

По данным Salmon и соавт. (цит. по [115]), среди 72 000 парижан обнаружено 249 лиц, содержащих антитела анти- Le^a , 31 – анти- Le^b , 49 – анти- Le^x . Из 31 сыворотки анти- Le^b 29 были анти- Le^{bh} , 2 – анти- Le^{bl} . Частота антител составила 0,45 %.

Среди 40 000 обследованных пациентов клиник Дюк Университета Issitt и Anstee [115] выявили 167 человек с антителами анти- Le^a и 39 – с анти- Le^b . Частота антител составила 0,49 %. Как отмечают авторы, антитела Lewis встречаются в 3–4 раза чаще у негров, чем у белых, поскольку среди негроидов лица с фенотипом $Le(a-b-)$, являющиеся основными продуцентами антител, составляют 20–30 %, а среди европеоидов – только 6 %.

Методы исследования антител Lewis также влияют на частоту их обнаружения. С использованием эритроцитов, обработанных ферментами, антитела Lewis выявляют существенно чаще.

Анти- Le^c

Антитела анти- Le^c находят в сыворотках $Le(a-b+)$ секреторов. Эти антитела нейтрализуются слюной $Le(a-b-)$ несекреторов, менее сильно – слюной $Le(a-b-)$ секреторов и $Le(a+b-)$ несекреторов и очень слабо нейтрализуется слюной $Le(a-b+)$ секреторов. Реакции ингибируются также гликопротеинами, выделенными из содержимого овариальных кист $Le(a-b-)$ несекреторов и трисахаридом фукозиллактозы. Другие сахара не обладают способностью нейтрализовать антитела анти- Le^c .

Антитела анти- Le^c найдены Gunson и Latham [95] у людей, однако более сильные реактивы получают иммунизацией животных [7, 86, 109, 114].

Iseki, Masakia и Shibasaki [114] описали антитела, названные ими анти-Le^c, которые были получены путем иммунизации кроликов слюной Le(a-b-) секреторов и адсорбцией иммунных сывороток энзимированными эритроцитами Le(a+b-) и Le(a-b+). Результат исследования 485 японцев сыворотками анти-Le^a, анти-Le^b и полученными сыворотками анти-Le^c был следующим (по Race, Sanger [197]): 107 (22,06 %) – Le(a+b-c+), 396 (76,08 %) – Le(a-b+c-), 9 (1,86 %) – Le(a-b-c+).

М.И. Потапов [9] получил антитела анти-Le^c иммунизацией коз слюной лиц Le(a-b-) несекреторов. Полученные иммунные сыворотки были адсорбированы трипсинизированными эритроцитами Le(a+), Le(d+) и Le(b+). Оставшиеся антитела реагировали с эритроцитами O(I)Le(a-b-c+), но не O(I)Le(a-b-c-d+).

Race и Sanger [197] сравнили специфичность козьей сыворотки, полученной М.И. Потаповым, и человеческой сыворотки анти-Le^c, найденной Gunson и Latham [95]. Результаты исследования полностью совпали: эритроциты Le(a-b+) несекреторов агглютинировались обеими сыворотками, эритроциты Le(a-b-) секреторов не агглютинировались.

Анти-Le^d

Эти антитела реагируют с эритроцитами Le(a-b-c-) лиц *leSe/leSe* и *lese/leSe*. Они направлены против олигосахаридов типа 1 H, которые, так же как и другие олигосахариды Lewis, адсорбируются на эритроцитах из плазмы [109].

Антитела анти-Le^d получают иммунизацией животных [7, 10, 109] слюной выделителей АВН. Аллогенные антитела анти-Le^d в литературе не описаны.

Анти-Le^x (анти-Le^{ab})

У лиц Le(a-b-) находят антитела, которые по своей направленности ведут себя как анти-Le^a + анти-Le^b. Они могут быть простой смесью анти-Le^a и анти-Le^b. В этом случае фракция анти-Le^a легко нейтрализуется добавлением слюны донора Le(a+b-), в которой имеется субстанция Le^a, но нет субстанции Le^b. Адсорбированная таким образом сыворотка содержит только антитела анти-Le^b. Слюну лиц Le(a-b+) для дифференциальной нейтрализации не применяют, поскольку она содержит субстанции Le^a и Le^b и полностью истощает оба антитела. Антитела анти-Le^a можно удалить также дифференциальной адсорбцией эритроцитами Le(a+b-).

Если антитела анти-Le^a и анти-Le^b представляют собой не смесь, а одно связанное антитело анти-Le^{ab}, обозначенное анти-Le^x [15, 122, 123], сепарацию антител дифференциальной нейтрализацией или адсорбцией провести не удастся.

Sturgeon и Arcilla [218] отметили, что антитела анти-Le^x реагируют с эритроцитами Le(a+b-), Le(a-b+) и эритроцитами новорожденных, имеющих, как известно, фенотип Le(a-b-).

Тот факт, что эритроциты детей Le(a-b-) не реагируют с моновалентными

сыворотками анти- Le^a и анти- Le^b , но реагируют с анти- Le^x , свидетельствует о существовании на эритроцитах детей антигена Le^x .

Антиген Le^x присутствует также у некоторых взрослых.

Таким образом, антитела анти- Le^{ab} (анти- Le^x) не являются простой смесью антител и выявляют, помимо антигенов Le^a и Le^b , третий специфический антиген системы Lewis – Le^x (Le^{ab}).

Andresen [16] первоначально полагал, что продукция Le^x зависит от дополнительного гена Le^x в системе Lewis, однако более поздние исследования, проведенные Sturgeon и Arcilla [218], позволили заключить, что продукция антигенов Le^a , Le^b и Le^x является результатом действия одного гена Le .

В работах некоторых авторов высказываются сомнения относительно того, что Le^x такой же самостоятельный антиген, как Le^a и Le^b , поскольку по серологической характеристике антитела анти- Le^x представляют собой комбинацию специфичности анти- Le^a + анти- Le^b , подобно перекрестно реагирующим антителам $\alpha\beta$ (анти-С) системы АВО.

Реакции антител анти- Le^x с эритроцитами $Le(a-b-)$ новорожденных были объяснены тем, что многие образцы пуповинной крови реагируют с сильными сыворотками анти- Le^a в непрямой пробе Кумбса [62]. Иными словами, эритроциты новорожденных содержат некоторое количество вещества Le^a , с которым реагируют антитела анти- Le^x .

Антитела анти- Le^a обычно вырабатываются секреторами субстанций АВН, антитела анти- Le^b – несекреторами. Антитела анти- Le^x часто, но не всегда вырабатываются $Le(a-b-)$ секреторами. В этом их сходство с антителами анти- Le^a .

Одни лица продуцируют антитела анти- Le^a или анти- Le^b , другие могут продуцировать оба антитела в виде отдельных фракций (анти- Le^a + анти- Le^b) или одной фракции анти- Le^{ab} (анти- Le^x).

Arcilla и Sturgeon [21–23] показали, что амниотическая жидкость содержит высокий уровень субстанции Le^a , которая проявляет себя серологически как Le^x .

Антитела анти- Le^x нейтрализуются слюной, содержащей Le^a , слабее – слюной Le^b и, что удивительно, слюной лиц $Le(a-b-)$, являющихся несекреторами [16, 19]. Ингибция слюной Le^b (т. е. слюной секреторов) более сильная, чем слюной лиц $Le(a-b-)$ несекреторов. Уместно напомнить, что лица $Le(a-b-)$ могут быть секреторами и несекреторами.

То обстоятельство, что антитела анти- Le^x ингибируются слюной $Le(a-b-)$ несекреторов, подтверждает существование антигена Le^x как самостоятельной единицы.

Химическая структура антигена Le^x , как полагают Schenkel-Brunner и соавт. [203, 205] и другие авторы [48, 106, 185, 240], близка детерминантам, определяемым с помощью антител анти- Le^a и анти- Le^b .

Для сравнения: перекрестно реагирующий антиген С в системе АВО (по Винеру) присутствует на эритроцитах А и В. Антитела анти-С представляют

собой несепарируемый агглютинин $\alpha\beta$ (анти-А,В), присутствующий в сыворотках лиц O(I) наряду с сепарируемыми α и β .

В системе резус описаны антитела анти-DC, реагирующие с антигенами D, C и антигеном G, который, как правило, сопровождает D и C, но иногда встречается на DC-отрицательных эритроцитах (фенотип cdeG).

Таким же перекрестно реагирующим антигеном, по-видимому, является антиген Le^x в системе Lewis.

Антитела анти- Le^x (как анти- Le^a и анти- Le^b) обычно имеют не аллоиммунное происхождение, обладают способностью связывать комплемент и могут проявлять гемолитические свойства *in vitro*.

Анти- A_1Le^b и анти- BLe^b

В 1968 г. Seaman и соавт. [206] при выполнении пробы на индивидуальную совместимость эритроцитов донора с сывороткой больного Siedler нашли антитела анти- A_1Le^b . Сыворотка реагировала с эритроцитами, содержащими оба антигена – A_1 и Le^b , но не реагировала с эритроцитами $OLe(b+)$ и $A_1Le(b-)$, содержащими эти антигены порознь. Вскоре 2 такие же сыворотки были найдены Groomston и соавт. [61] и Gundolf [94].

Антитела анти- A_1Le^b нейтрализуются слюной всех секреторов А независимо от Lewis-групповой принадлежности (Groomston и соавт. [61]).

У лиц с фенотипом A_1Le^b антиген A_1Le^b присутствует в слюне.

Наряду с антителами анти- A_1Le^b встречаются антитела анти- BLe^b , реагирующие с антигеном Le^b , когда тот присутствует на эритроцитах вместе с групповым антигеном В.

Антитела анти- A_1Le^b и анти- BLe^b направлены против олигосахаридов Le^b типа 1, к которым добавлены иммунодоминантные сахара А или В, что и приводит к формированию антигенных детерминант, определяемых указанными антителами.

Для сравнения: антитела анти- Le^{bl} реагируют только с эритроцитами O(I), $A_2Le(b+)$; а анти- A_1Le^b и анти- BLe^b – с эритроцитами, несущими Le^b и соответствующую А- или В-детерминанту.

Tilley и соавт. [228], Crookston и соавт. [90] установили, что у людей A_1Le^b и BLe^b в плазме присутствуют гликофинголипиды, несущие соответственно антигены A_1Le^b и BLe^b . Такие лица по набору генов относятся к A^I , Le , Se и B , Le , Se соответственно. Насколько известно, ни анти- A_1Le^b , ни анти- BLe^b не дают реакций при переливании компонентов крови (Issitt, Anstee [115]).

Анти- A_1Le^d и анти- BLe^d

В 1958 г. Andresen [14], обследуя больного раком желудка с фенотипом $A_2Le(a-b+)$, нашел антитела, которые реагировали с эритроцитами $A_1Le(a-b-)$ секреторов, менее сильно – с эритроцитами $A_2Le(a-b-)$ секреторов. Автор предположил, что ген Se в отсутствие гена Le специфически видоизменяет экспрессию

антигена А и что обнаруженные им антитела (известные в литературе как Magard-антитела) выявляли антиген A_1Le^d . Последующие исследования (Hirsch и соавт., 1975) подтвердили предположение Andresen. Magard-сыворотка была первой из обнаруженных сывороток со специфичностью анти- A_1Le^d . Эти антитела, как теперь известно, реагируют с олигосахаридами типа 1А (производными цепей типа 1Н). Анти- A_1Le^d , так же как анти- BLe^d , не дают трансфузионных реакций.

Клиническое значение

Большинство антител Lewis не способно разрушать эритроциты, содержащие соответствующие антигены, *in vivo* [111]. Холодовые антитела анти-Le IgM, температурный оптимум которых ниже комнатной температуры 20–22 °С, не активны при температуре тела человека. Неполные антитела анти-Le IgG, хотя и являются тепловыми, однако не вызывают посттрансфузионных осложнений как истинные антиэритроцитарные антитела.

Выделяют четыре причины, по которым Lewis-несовместимость не проявляет себя клинически [115].

Во-первых, большинство антител, особенно анти- Le^b , имеет низкую активность. Многие из них не реагируют с нативными эритроцитами и определяются только с помощью стандартных эритроцитов, обработанных протеолитическими ферментами (фицин, папаин, бромелин). Такие ферментзависимые антитела в реакциях несовместимости *in vivo* не участвуют.

Во-вторых, антигены Lewis, присутствующие в донорской плазме (если переливают цельную кровь) и в том небольшом количестве плазмы, которое имеется в эритроцитарном концентрате, нейтрализуют антитела Lewis реципиента. Взаимодействие антител с растворенными в плазме субстанциями происходит быстрее, чем с субстанциями, фиксированными на мембране эритроцитов, и деструкция эритроцитов не успевает развиваться.

В-третьих, перелитые эритроциты утрачивают свои антигены Lewis в плазме реципиента. Например: эритроциты $Le(a-b+)$, перелитые реципиенту $Le(a-b-)$, имеющему антитела анти- Le^b , становятся $Le(a-b-)$, а олигосахариды Le^b , смытые с эритроцитов, нейтрализуются присутствующими антителами анти- Le^b .

В-четвертых, если антитела имеют специфичность анти- Le^{bH} , они способны реагировать только с эритроцитами $OLe(a-b+)$, но не эритроцитами $ALe(a-b+)$. Таким образом, для реципиентов группы А(II), содержащих антитела анти- Le^{bH} , любые эритроциты А(II) будут совместимыми.

Совместимость донора и реципиента по групповым антигенам, растворенным в плазме крови, в трансфузиологии не учитывают.

Иммуносерологам и трансфузиологам известно, что универсальную плазму группы АВ(IV), содержащую группоспецифические субстанции АВО, переливают в большом количестве (2–2,5 л и более) реципиентам А(II) и В(III), имеющим естественные антитела против этих антигенов. Однако при этом каких-либо осложнений не наблюдают.

Антигены системы Gm при переливании плазмы также не учитывают, хотя некоторые реципиенты (по нашим подсчетам, около 5 %) содержат антитела против иммуноглобулинов переливаемой плазмы. Однако и в этих случаях трансфузии не сопровождаются реакциями.

По-видимому, взаимодействие растворимых антигенов с антителами не приводит к посттрансфузионным реакциям, но когда мишенью становятся нерастворимые антигены, фиксированные на эритроцитах, последние разрушаются, что проявляется клинически в виде тяжелого посттрансфузионного осложнения.

Антигены Lewis, являясь по своей природе водорастворимыми, в основной своей массе находятся в плазме и реагируют с соответствующими антителами в жидкофазной системе. Эритроциты, содержащие антигены Lewis в значительно меньшем количестве, чем плазма, остаются интактными. Это, на наш взгляд, пятая причина того, почему несовместимость донора и реципиента по системе Lewis не вызывает посттрансфузионных реакций.

В экспериментах по приживлению эритроцитов, меченных Cr⁵¹, *in vivo* установлено, что время циркуляции эритроцитов Le(a-b+) у реципиентов, имеющих анти-Le^b-антитела, такое же, как у реципиентов без антител. Немедленных или отсроченных трансфузионных реакций не наблюдали. Уровень гемоглобина после переливания Le^b-несовместимых эритроцитов повышался как при совместимой трансфузии и оставался одинаковым в течение нескольких недель.

При огромном объеме трансфузиологической помощи в современной медицинской практике трансфузионные реакции, вызванные антителами анти-Le^a, все-таки регистрируют (М.А. Умнова и др. [12], Krieger, Simmons [136], Brendemoen, Aas [43] и др. [160, 164, 191]).

Jesse, Sheek [119] описали острую гемолитическую реакцию средней тяжести у 21-летней африканки, которой в связи с осложненным спонтанным выкидышем 4 раза перелили кровь. Перекрестные пробы на индивидуальную совместимость (тест с центрифугированием и непрямая реакция Кумбса) перед каждой трансфузией были отрицательными. После 4-го переливания у женщины появились боли в пояснице, озноб, температура, гематурия. Кроме анти-Le^b-антител, в сыворотке женщины других антиэритроцитарных антител не обнаружено. Гемолитическая реакция была кратковременной, осложнение через 2 дня было купировано. Авторы полагали, что картина посттрансфузионного осложнения была вызвана анти-Le^b-антителами. Другие случаи гемолитических посттрансфузионных реакций, обусловленных антителами анти-Le^b, не описаны.

Aubuchon и соавт. [26], van Loghem и соавт. (цит. по [6]) привели случаи посттрансфузионных реакций, обусловленных антителами анти-Le^x. Для таких реципиентов практически все доноры несовместимы. Однако даже в этих случаях, как отмечают Waheed и соавт. [233], посттрансфузионные реакции крайне редки.

В акушерской практике зарегистрированы единичные случаи гемолитической болезни новорожденных, связанные с Lewis, которые, однако, вызывали сомнение относительно их обусловленности именно этим фактором. Mollison и соавт. [173], анализируя эти работы, не нашли достаточного клинического и гематологического подтверждения.

Как показали Spitalnik и соавт. [213], в 12 случаях из отобранных ими 13 пар мать – плод в крови матери присутствовали одновременно IgM и IgG анти-Le^a-антитела, в пуповинной крови новорожденных имелись антитела анти-Le^a IgG, регистрируемые только высокочувствительным ферментсвязывающим иммуносорбентным методом. Гемолитических реакций у новорожденных не было. Полученные данные позволили авторам заключить, что антитела анти-Le^a IgM через плаценту не проходят, а антитела анти-Le^a IgG легко проникают через плаценту, однако не вызывают разрушения эритроцитов плода, поскольку антигены Lewis у плодов и новорожденных отсутствуют.

Ингибция Lewis-антител

Lewis-антитела нейтрализуют с целью идентификации антител другой специфичности, присутствующих в сыворотке. Для этого используют образцы слюны, тестированные на наличие субстанций Le^a, Le^b и АВН, а также вытяжки из гуммиарабика или синтетические антигены Lewis (Spitalnik и соавт., цит. по [115]). Цельная слюна нередко вызывает гемолиз эритроцитов, поэтому ее предварительно разводят раствором натрия хлорида и кипятят, чтобы устранить присутствующую в ней слизь. Методика подробно описана П.Н. Косяковым [6] и Judd [125].

Mollison и соавт. [173] описали случай, когда пациенту Le(a-b-), имеющему антитела анти-Le^a + Le^b, гемолизирующие эритроциты в тестах *in vitro*, с целью нейтрализации антител ввели парентерально очищенный концентрат Le^a и Le^b. Антитела пациента были нейтрализованы *in vivo*, после чего ему было перелито несколько доз крови Le(a-b+) без каких-либо реакций. Через несколько дней антитела анти-Le^a и анти-Le^b снова появлялись в плазме пациента, теперь уже в более сильной форме, чем до нейтрализации. Прямая проба Кумбса стала положительной, поскольку перелитые ранее эритроциты были Le(a-b+) и сенсибилизировались антителами *in vivo*, однако гемолиза не наблюдалось. Вскоре циркулирующие эритроциты приобрели фенотип реципиента Le(a-b-) и прямая проба Кумбса стала отрицательной.

Нейтрализация антител *in vivo* была применена также Andorka и соавт., Pelosi и соавт. (цит. по Issitt, Anstee [115]), но широкого распространения не получила: в значительной степени в связи с тем, что в этих модельных экспериментах даже сильные антитела, деструктурирующие эритроциты *in vitro*, не проявляли реактогенных свойств *in vivo*.

Хромосомная локализация

По данным Mollicone и соавт. [172], Nishihara и соавт. [179], Kukowska-Latallo и соавт. [137], Ball и соавт. [28], Koda и соавт. [134], Lamm и соавт. [138], генный локус *Lele* (*FUT3*) расположен на коротком плече хромосомы 19 в позиции 19p13.3.

На этой хромосоме располагаются гены, кодирующие другие фукозилтрансферазы: *FUT1*, *FUT2*, *FUT5* и *FUT6*. Некоторые из них могут влиять на продукцию антигенов Lewis, придавая им специфические особенности. *FUT6* и *FUT2* участвуют в синтезе тканевого антигена Le^y .

Ген *le* является молчащим аллелем гена *Le*. При генотипе *lele* *Le*-генспецифическая фукозилтрансфераза не вырабатывается.

На длинном плече хромосомы 19 располагаются также гены *LW*, *Lutheran*, *Hh* и *Sese*, ген пептидазы D (*Pep D*) и ген третьего компонента комплемента – C_3 .

Kukowska-Latallo и соавт. [137] клонировали ген *Le* в COS-клетках и получили рекомбинантные фукозилтрансферазы $\alpha(1\rightarrow3)$ и $\alpha(1\rightarrow4)$, способные синтезировать антигены Le^a , Le^b и X (SSEA-1). Клонированные трансферазы являлись продуктом именно *Le*-гена и были однотипны с Lewis-трансферазой, полученной из человеческого молока [151, 195].

Suh и соавт. [220] описали несколько мутаций в генах *FUT2* и *FUT3*, при которых антигены Lewis не вырабатывались.

Слабый (Le^w)-фенотип

Слабая выраженность антигенов Lewis обусловлена аминокислотными заменами в генах, контролирующих продукцию фукозилтрансфераз [71, 134, 172, 180].

Koda и соавт. [134] нашли у японцев $Le(a-b-)$ 2 мутации в гене *FUT3* ($Leu\ 20 \rightarrow Arg$, $Gly\ 170 \rightarrow Ser$). Опыты с клонированием гена *Le* в COS-клетках показали, что замена $Gly\ 170 \rightarrow Ser$ приводит к продукции неактивного фермента, тогда как при замене $Leu\ 20 \rightarrow Arg$ вырабатывалась активная фукозилтрансфераза, о чем свидетельствовало появление антигена Le^b на поверхности COS-клеток.

Mollicone и соавт. [172] также выявили мутацию $Leu\ 20 \rightarrow Arg$ у индонезийцев $Le(a-b-)$, которые содержали антигены Lewis в слюне. Такие же замены описаны у японцев [180] и шведов [71]. Замена аргинина на лизин приводила к экспрессии слабовыраженного антигена Lewis.

Nishihara и соавт. [179] и Mollicone и соавт. [172] описали мутацию $Ile\ 356 \rightarrow Lys$. Гетерозиготы по этой мутации, 18 из 19 индонезийцев $Le(a-b-)$, не содержали антигенов Lewis ни на эритроцитах, ни в слюне.

Cooling и Gu [59] исследовали с помощью ПЦР 15 афроамериканцев, имевших фенотип Le_{null} . Отмечены варианты мутаций в *FUT3*, которые приводили к продукции неактивного фермента и в результате формировали нулевой фенотип. Одну из мутаций ($G \rightarrow A$) в нуклеотиде 13 обнаружили у 50 % обследованных (рис. 9.3), она приводила к замене $Gly\ 5 \rightarrow Ser$. У других обследованных обнаружили мутации $G \rightarrow T$ в нуклеотиде 1022, $G \rightarrow A$ в нуклеотиде 484, $G \rightarrow$

А в нуклеотиде 667. Они приводили к замене Cys 341 → Phe, Ile 356 → Lys, которые также сочетались с низкой активностью фукозилтрансферазы.

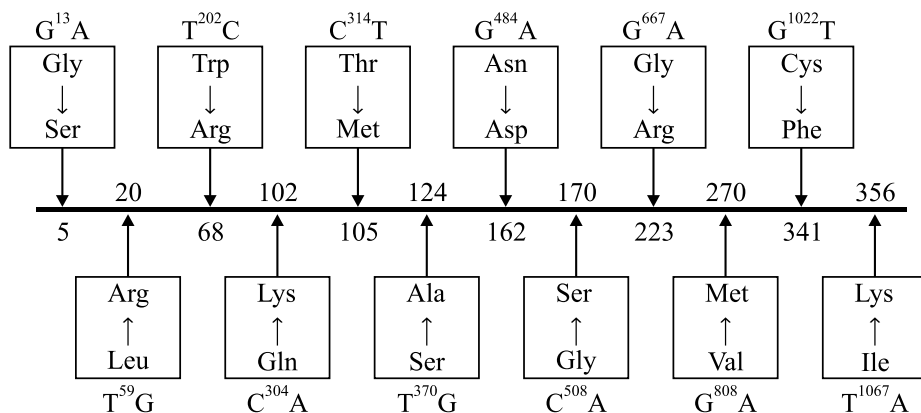


Рис. 9.3. Мутации в гене *FUT3* у лиц с фенотипом Lewis^{null}. Двенадцать нуклеотидных замен, приводящих к продукции неактивной фукозилтрансферазы, по Cooling, Gu [59].

Две мутации, Trp 68 → Arg и Thr 105 → Met, найдены Elmgren и соавт. [71]. Для того чтобы определить их влияние на активность фукозилтрансферазы, Elmgren и соавт. [70] сконструировали 2 химеричных протеина: FUT3 с Trp 68 → Arg и FUT3 с Thr 105 → Met. При первой замене продуцировался фермент с низкой активностью, тогда как при второй замене активность фермента соответствовала норме. Авторы пришли к выводу, что гомозиготность по Trp 68 → Arg дает фенотип Le(a-b-).

Orntoft и соавт. [187] описали мутацию (C 445 A) у человека Le(a-b-), больного раком. Эта мутация приводила к продукции метионина в позиции 146, однако такая же мутация обнаруживалась и у здоровых лиц.

Mollicone и соавт. [171] установили, что примерно 9 % жителей острова Ява не имеют α(1,3)-фукозилтрансферазы (*FUT6*), обычно присутствующей в плазме человека, однако содержат антигены Lewis.

При клонировании гена *FUT5* от лиц с дефицитом α(1,3)-фукозилтрансферазы найдены 3 точки мутаций: Arg 173 → Cys, Pro 187 → Leu, Thr 388 → Met, которые, однако, не сказывались на активности фермента.

При клонировании гена *FUT6* выявлены замены Pro 124 → Ser, Glu 247 → Lys, Tur 315 → стоп-кодон. Две последние замены приводили к продукции неактивного фермента. Замены Glu 247 → Lys и Tur 315 → стоп-кодон в *FUT6*, которые сочетались с дефицитом α(1,3)-фукозилтрансферазы, обнаружены среди полинезийцев и шведов (Larson и соавт. цит. по [115]). Таким образом, ген *FUT6* отвечает за активность α(1,3)-фукозилтрансферазы в плазме у людей и как другие гены *FUT* полиморфен.

Физиологическая роль

Считается, что адсорбция олигосахаридов Lewis на клетках пассивная [115], однако механизм, по-видимому, не столь прост. Транспортная функция эритроцитов изучена мало, хотя очевидно, что перенос многих биологически активных веществ – гормонов, ферментов, вирусов – это сложный микрофизиологический процесс, в котором немаловажная роль принадлежит серологически выявляемым структурам эритроцитов, в том числе Lewis.

Антигены Le^a и Le^x принимают участие в клеточной дифференцировке и опухолевой трансформации [75, 98] и рассматриваются как фактор, способствующий гематогенному метастазированию опухолевых клеток [97, 153, 222, 241]. Наряду с другими онкоэмбриональными антигенами антиген Le^x, по мнению некоторых исследователей, может служить маркером прогрессирующей малигнизации [75, 83, 96, 99].

Le^x хорошо выражен в эмбриональных тканях [83, 212] – отсюда его обозначение SSE-1 (Stage Specific Embryotic Antigen-1). Он максимально экспрессирован на стадии морулы у мышей и, как полагают [212], играет определенную роль в преимплантации эмбриона.

Fukushi и соавт. [78], исследуя человеческие эмбрионы в разные сроки развития, установили, что Le^x появляется через 40 дней с момента оплодотворения, достигает максимума к 50–70 дням, далее его экспрессия уменьшается.

У взрослых Le^x присутствует на нейтрофилах, эпителии проксимальных канальцев почек [49, 76, 78] и желудочно-кишечного тракта [200].

Le^a, Le^x и их производные (Le^b и Le^y), обработанные сиалидазой, накапливаются в опухолевых клетках, которые в процессе малигнизации утрачивают нормальную дифференцировку [46, 79, 112, 200] и возвращаются к экспрессии антигена Le^x, свойственного эмбриональным тканям.

Как показали серии исследований [34, 38, 131, 231], антигены Le^x и Le^a, обработанные сиалидазой и сульфатазой, являются лигандами адгезивных молекул, обеспечивающих хоминг лимфоцитов при остром воспалении.

Адгезия, так же как и трансэндотелиальная миграция лимфоцитов, обусловлена адгезивными молекулами, экспрессированными на поверхности эндотелиальных клеток [30, 147, 152].

Антигены Le^x, Le^y (в меньшей степени Le^a, Le^b и Le^d) обнаружены в грамотрицательных бактериях *Helicobacter pylori* [24, 25, 159, 174], вызывающих хронический гастрит [237], язву желудка и двенадцатиперстной кишки [85], лимфому [190] и аденокарциному желудка [181, 182, 189].

По мнению Appelmelk и соавт. [20], патогенез *Helicobacter*-индуцированного гастрита включает аутоиммунный компонент и сводится к следующему. Антигенная мимикрия по Le^x позволяет *Helicobacter pylori*, оставаясь незамеченными, нарабатывать большое количество антигена Le^x, к которому в итоге вырабатываются нейтрализующие его антитела анти-Le^x. Последние, будучи перекрестно реагирующими, взаимодействуют не только с *Helicobacter*, но и с эпителием желудка, провоцируя гастрит.

Teneberg и соавт. [226] и другие авторы [167, 168] полагают, что *Helicobacter pylori* содержат нейтрофилактивные протеины, способствующие накоплению нейтрофилов в слизистой оболочке желудка.

Другие исследователи [37, 73, 113] связывают роль *Helicobacter* в этиологии гастрита с непосредственным их прилипанием к слизистой оболочке желудка с помощью адгезивных Le^b-молекул, что приводит к локальному воспалению.

Молекулярная мимикрия, по мнению ряда авторов [64, 133, 215], лежит в основе заражения человека кровяным гельминтом *Schistosoma mansoni*, который синтезирует гликоконъюгаты, несущие антиген Le^x. Анти-Le^x-антитела, вырабатывающиеся у инвазированных людей, предотвращают повторное заражение [50, 65]. Однако эти антитела способны вызывать комплементзависимый цитолиз гранулоцитов, что приводит к нейтропении, наблюдаемой при шистозоматозе [209].

Список литературы

1. Абдина А.С. Группы крови у хакасов (гемотрансфузионные и этногенетические вопросы): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000. – 19 с.
2. Аржелас Л.К. Цит. по: Косяков П.Н. Изоантигены и изоантитела человека в норме и патологии. – М.: Медицина, 1974. – С. 230.
3. Бронникова М.А. Особенности возрастной трансформации системы Левис // XII Междунар. конгр. по перелив. крови. – М.: Медицина, 1972. – С. 362–364.
4. Бронникова М.А., Гаркави А.С. Развитие изосерологических систем у человека в процессе эмбриогенеза // VII Междунар. конгр. антропол. и этнограф. наук. – М.: Наука, 1964. – 10 с.
5. Донсков С.И., Пискунова Т.М. Два случая Lewis-антител у молодых мужчин // Проблемы гематологии. – 2004. – № 2. – С. 41.
6. Косяков П.Н. Изоантигены системы Льюис (Lewis): Изоантигены и изоантитела человека в норме и патологии. – М.: Медицина, 1974. – С. 230.
7. Потапов М.И. Production of immuno-anti-Lewis sera in goats // Vox Sang. – 1976. – V. 30. – P. 211–213.
8. Потапов М.И. (Potapov M.I.) Discovery of two new Lewis blood groups // 8-th Congr. Intern. Acad. Legal Med. Social Med. Opatija, Reijeka, 1970. – P. 136.
9. Потапов М.И. Генетический аспект синтеза антигенов системы Lewis в слюнных железах // Генетика. – 1973. – Т. IX. – № 5. – С. 138–143.
10. Потапов М.И. Обнаружение антигена системы Lewis, свойственного эритроцитам выделителей группы Le(a-b-) // Пробл. гематол. – 1970. – № 11. – С. 45–49.
11. Туманов А.К., Томилин В.В. Наследственный полиморфизм изоантигенов и ферментов крови в норме и патологии человека. – М., 1969. – 436 с.
12. Умнова М.А., Скачилова Н.Н., Ичаловская Т.А. и др. К вопросу о роли групповой системы Lewis в гемотрансфузионных осложнениях // Пробл. гематол. – 1975. – № 4. – С. 33–38.
13. Abe K., McKibbin J.M., Hfkomori S.I. The monoclonal antibody directed to difucosylated type 2 chain (Fuca1→2Galβ1→[Fuca1→3]GlcNAc; Y determinant) // J. Biol. Chem. – 1983. – V. 258. – P. 11793–11797.
14. Andersen J. Modifying influence of the secretor gene on the development of the ABH substance. A contribution to the conception of the Lewis group system // Vox Sang. – 1958. – V. 3. – P. 251–261.
15. Andresen P.H. Blood group with characteristic phenotypical aspects // Acta Path. Microbiol. Scand. – 1948. – V. 24. – P. 616–618.

16. *Andresen P.H.* Demonstration of Le^x substance in saliva of ABH non-secretors // *Vox Sang.* – 1972. – V. 23. – P. 262–269.
17. *Andresen P.H.* The blood group system L. A new blood L₂. A case of epistasy within the blood groups // *Acta Path. Microbiol. Scand.* – 1948. – V. 25. – P. 728–731.
18. *Andresen P.H., Andresen A., Jordal K., Henningsen K.* Correlation entre le systeme Lewis et le systeme secreteur-non-secreteur (Recherches sur 71 families.) // *Rev. Hemat.* – 1950. – V. 5. – P. 305–314.
19. *Andresen P.H., Jordal K.* An incomplete agglutinin related to the L-(Lewis) system // *Acta Path. Microbiol. Scand.* – 1949. – V. 26. – P. 636–638.
20. *Appelmelk B.J., Simoons-Smit I., Negrini R.* et al. Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity // *Infect. Immun.* – 1996. – V. 64. – P. 2031–2040.
21. *Arcilla M.B., Sturgeon P.* Lewis and ABH substances in amniotic fluid obtained by amniocentesis // *Pediatr. Res.* – 1972. – V. 6. – P. 853–858.
22. *Arcilla M.B., Sturgeon P.* Le^x, the spurned antigen of the Lewis blood group system // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 425–438.
23. *Arcilla M.B., Sturgeon P.* Studies on secretion of blood group substances. II. Observations on the red cell phenotype Le(a-b-x-) // *Vox. Sang.* – 1973. – V. 25. – P. 72–87
24. *Aspinall G.O., Monteiro M.A.* Lipopolysaccharides of *Helicobacter pylori* strains P466 and MO19: structures of the O antigen and core oligosaccharide regions // *Biochemistry.* – 1996. – V. 35. – P. 2498–2504.
25. *Aspinall G.O., Monteiro M.A., Pang H.* et al. Lipopolysaccharide of *Helicobacter pylori* type strain NCTC 11637 (ATCC 43504): structure of the O antigen chain and core oligosaccharide regions // *Biochemistry.* – 1996. – V. 35. – P. 2489–2497.
26. *Aubuchon J.P., Davey R.J., Anderson H.J.* et al. Specificity and clinical significance of anti-Le^x // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – 302–303.
27. *Baer H., Naylor I., Gibbel N., Rosenfield R. E.* The production of precipitating antibody in chickens to a substance present in the fluids of non-secretors of blood groups A, B and O // *J. Immunol.* – 1959. – V. 82. – P. 183–189.
28. *Ball S.P., Tongue N., Gibaud A.* et al. The human chromosome 19 linkage group Fut1 (H), FUT2 (SE), LE, LU, PTPD, C3, APOC2, D19S7, and D19S9 // *Ann. Hum. Genet.* – 1991. – V. 55. – P. 225–233.
29. *Barnicot N.A., Lawler S.* A study of the Lewis, Kell, Lutheran and P blood group systems and the ABH secretion in West African Negroes // *Amer. J. Phys. Anthrop.* – 1953. – V. 11. – P. 83–90.
30. *Berlin C., Bargatze R.F., Campbell J.J.* et al. α 4-integrins mediate lymphocyte attachment and rolling under physiologic flow // *Cell.* – 1995. – V. 80. – P. 413–422.
31. *Bianco I., Silvestroni E., Lawler S. D.* et al. Further contributions to the of Lewis and secretor characters // *Vox Sang.* – 1960. – V. 5. – P. 337–348.
32. *Bird G.W.G.* Erythrocyte Agglutinins from Plants. Ph. D. Thesis. – London, 1958.
33. *Bird G.W.G.* Haemagglutinins in seeds // *Brit. Med. Bull.* – 1959. – V. 15. – P. 165–168.
34. *Bird M.I., Foster M.R., Malhotra R.* Selectins: physiological and pathophysiological roles // *Biochem Soc. Trans.* – 1997. – V. 25. – P. 1199–1206.
35. *Blaszczyk-Thurin M., Thurin J., Hindsgaul O.* et al. Y and blood group B type 2 glycolipid antigens accumulate in a human gastric carcinoma cell line as detected by monoclonal antibody. Isolation and characterization by mass spectrometry and NMR spectroscopy // *J. Biol. Chem.* – 1971. – V. 262. – P. 372–379.
36. *Boettcher B., Kenny R.* A quantitative study of Le^a, A, and H antigens in salivas of Australian Caucasians and Aborigines // *Hum. Hered.* – 1971. – V. 21. – P. 334–345.
37. *Boren T., Falk P., Roth K.A.* et al. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens // *Science.* – 1993. – V. 262. – P. 1892–1895.

38. *Brandley B.K., Swiedler S.J., Robbins P.W.* Carbohydrate ligands of de LEC cell adhesion molecules // *Cell*. – 1990. – V. 63. – P. 861–863.
39. *Brendemoen O.J.* Development of the Lewis blood group in the newborn. // *Acta Path. Microbiol. Scand.* – 1961. – V. 52. – P. 55–58.
40. *Brendemoen O.J.* Fruther studies of agglutination and inhibition in the Le^a-Le^b system // *J. Lab. Clin. Med.* – 1950. – V. 36. – P. 335–341.
41. *Brendemoen O.J.* Some factors influencing Rh immunization during pregnancy // *Acta. Path. Microbiol. Scand.* – 1952. – V. 31. – P. 579–583.
42. *Brendemoen O.J.* Studies of agglutination and inhibition in two Lewis antibodies // *J. Lab. Clin. Med.* – 1949. – V. 34 – P. 538–542.
43. *Brendemoen O.J., Aas K.* Hemolytic Transfusion reaction probably caused by anti-Le^a // *Acta. Med. Scand.* – 1952. – V. 141. – P. 458–460.
44. *Broadberry E.R., Lin-Chu M.* The Lewis blood group system among Chinese in Taiwan // *Hum. Hered.* – 1991 – V. 41. – P. 290–294.
45. *Brockhaus M., Magnani J.L., Herlyn M.* et al. Monoclonal antibodies directed against the sugar sequence of lacto-N-fucopentaose III are obtained from mice immunized with human tumors // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1982. – V. 217. – P. 647–651.
46. *Brown A., Ellis I. O., Embleton M.J.* et al. Immunohistochemical localization of Y hapten and the structurally related H type-2 blood group antigen on large-bowel tumours and normal adult tissues // *Int. J. Cancer.* – 1984. – V. 33. – P. 727–736.
47. *Brown P.C., Glynn L.E., Holborow E.J.* Lewis^a substance in saliva. A qualitative difference between secretors and non-secretors // *Vox Sang.* – 1959. – V. 4. – P. 1–12.
48. *Cagas P., Bysk C. A.* Determination of the conformation of Lewis blood group oligosaccharides by simulation of to dimensional nuclear Overhauser data // *Biopolimers.* – 1990. – V. 30. – P. 1123–1138.
49. *Candelier J.J., Mollicone R., Mennessom B.* et al. α -3-Fucosyltransferases and their glycoconjugate antigen products in the developing human kidney // *Lab. Invest.* – 1993. – V. 69, – P. 449–459.
50. *Capron A., Dessaint J.P., Capron M.* et al. E. Immunity to schistosomes: progress toward vaccine // *Science.* – 1987. – V. 238. – P. 1065–1072.
51. *Cartron J.P., Mulet C., Bauvois B.* et al. ABH and Lewis glycosyltransferases in human red cells, lymphocytes, and platelets // *Blood Transfus. Immunohaemat.* – 1980. – V. 23. – P. 271–282.
52. *Cepellini R.* Immunogenetica I⁰-Analisi fenotipica al livello submolecolare: le specificita' serologiche multiple dei mucoidi gruppospecifici salivary // *Folia Hered. Path.* – 1959. – V. 8. – P. 201–226.
53. *Cepellini R.* On the genetics of secretor and Lewis characters: a family study // *Proc. 5th Congr. Soc. Blood Transf., Paris, 1955.* – P. 207–211.
54. *Cepellini R., Dunn L.C., Innella F.* Immunogenetica II. Annalisi genetica formale de caratteri Lewis con paticolare riguardo alla natura epistatica della specificita' serologica Le^b // *Fol. Hered. Path.* – 1959. – V. 8. – P. 261–296.
55. *Cepellini R., Siniscalco M.* Una nuova ipotesi genetica per il sistema Lewis secretore e suoi riflessi nei riguardi di alcune evidenze di linkage con altri loci // *Revista dell'Istituto Sieroterapico Italiano.* – 1955. – V. 30. – P. 431–445.
56. *Chandanayingong D., Sasaki T.T., Gdreenwalt T.J.* Blood groups of the Thais // *Transfusion, Philad.* – 1967. – V. 7 – P. 269–276.
57. *Chester M.A., Watkins W.M.* α -L-Fucosyltransferases in human submaxillary gland and stomach tissues associated with the H, Le^a and Le^b blood group characters and ABH secretor status // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1969. – V. 34. – P. 835–842.
58. *Comoens H., Sathe M., Joshi V.B.* et al. Variations in the Le^a in O_h (Bombay) phenotype during pregnancy // *Indian J. Med.* – 1971. – V. 25. – P. 313–314.

59. *Cooling L., Gu Y.* Identification of two new single-nucleotide polymorphism in FUT3 associated with the Lewis-null phenotype // *Transfusion.* – 2003. – V. 43. – N 12. – P. 1760–1761.
60. *Cowles J.W., Spitalnik S.L., Blumberg N.* Detection of anti-Le^a in Le(a-b+) individuals by kinetic ELISA // *Vox Sang.* – 1986. – V. 50. – P. 164–168.
61. *Crookston M.C., Tilley C.A., Crookston J.H.* Human blood chimaera with seeming breakdown of immune tolerance // *Lancet.* – 1970. – V. ii. – P. 1110–1112.
62. *Cutbush M., Giblett E.R., Mollison P.L.* Demonstration of the phenotype Le(a+b+) in infants and in adults // *Brit. J. Haemat.* – 1956. – V. 2 – P. 210–220.
63. *Daniels G.L., Anstee D.J., Cartron J.P.* et al. ISBT Working party on terminology for red cell surface antigens // *Vox Sang.* – 2001. – V. 80. – P. 193–196.
64. *De Bose-Boyd R., Nyame A.K., Cummings R.D.* Schistosoma mansoni: characterization of an α -1-3-fucosyltransferase in adult parasites // *Exp. Parasit.* – 1996 – V. 82. – P. 1–10
65. *Dissous C., Grzych J.M., Capron A.* Schistosoma mansoni shares a protective oligosaccharide epitope with freshwater and marine snails // *Nature.* – 1986. – V. 323. – P. 443–445.
66. *Dorf M.E., Eguro S.Y., Cabrera G.* et al. Detection of cytotoxic non-HL-A antisera. I. Relationship to anti-Le^a // *Vox Sang.* – 1972. – V. 22. – P. 447–456.
67. *Dunstan R.A., Simpson M.B., Knowles R.W., Rosse W.F.* The origin of ABH antigens on human platelets // *Blood.* – 1985. – V. 65. – P. 615–619.
68. *EGGE H., Hanfland P.* Immunochemistry of the Lewis blood group system. Mass spectrometric analysis of permethylated Le^a-, Le^b-, and H-type 1 (Le^{dh}) blood-group active and related glycosphingolipids from human plasma // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1981. – V. 210. – P. 396–404.
69. *Eggers I., Fenderson B., Toyokuni T.* et al. Specific interaction between Le^x and Le^x determinants. A possible basis for cell recognition in preimplantation embryos and in embryonal carcinoma cells // *J. Biol. Chem.* – 1989. – V. 264. – P. 9476–9484.
70. *Elmgren A., Mollicone R., Costache M.* et al. Significance of individual point mutations, T202C and C314T, in the human Lewis (FUT3) gene for expression of Lewis antigens by the human α (1,3/1,4)-fucosyltransferase, Fuc-TIII // *J. Biol. Chem.* – 1997. – V. 272. – P. 21994–21998.
71. *Elmgren A., Rydberg L., Larson G.* Genotypic heterogeneity among Lewis-negative individuals // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1993. – V. 196. – P. 515–520.
72. *Eppenberger-Castori S., Lotscher H., Finn J.* Purification of the N-acetylglucosaminide α (1,3/4)fucosyltransferase of human milk // *Glycoconj. J.* – 1989. – V. 6. – P. 101–114.
73. *Falk P.G., Bry L., Holgersson J., Gordon J.* Expression of the human α -1,3/4)-fucosyltransferase in the pit cell lineage of FVB/N mouse stomach result in production of Le^b-containing glycoconjugates: a potential transgenic mouse model for studying Helicobacter pylori infection // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA,* 1995. – V. 92. – P. 1515–1519.
74. *Feizi P.G.* Demonstration by monoclonal antibodies that carbohydrate structures of glycoproteins and glycolipids are onco-developmental antigens // *Nature.* – 1985. – V. 314. – P. 53–57.
75. *Feizi P.G., Childs R.A.* Carbohydrate structures of glycoproteins and glycolipids as differentiation antigens, tumor-associated antigens and components of receptor system // *Trends Biochem.* – 1985. – V. 10. – P. 24–29.
76. *Fox N., Damjanov I., Knowles B.B., Solter D.* Immunohistochemical localization of the mouse stage-specific embryonic antigen 1 in human tissues and tumor // *Cancer Res.* – 1983. – V. 43. – P. 669–678.
77. *Fukushi Y., Hakomori S.I., Nudelman E., Cochran N.* Novel fucolipids accumulating in human adenocarcinoma. II. Selective isolation of hybridoma antibodies that differentially recognize mono-, di-, and trifucosylated type 2 chain // *J. Biol. Chem.* – 1984. – V. 259. – P. 4681–4685.

78. *Fukushi Y., Hakomori S.I., Shepard T.* Localization and alteration mono-, di-, and trifucosyl $\alpha 1 \rightarrow 3$ type 2 chain structures during human embryogenesis and in human cancer // *J. Exp. Med.* – 1984. – V. 160. – P. 506–520.
79. *Fukushima K., Hirota M., Terasaki P.A.* et al. Characterization of sialosylated Lewis^x as a new tumor-associated antigen // *Cancer Res.* – 1984. – V. 44. – P. 52–79.
80. *Furuhata T., Ueyama R.* On the new antigen-antibody 'T and anti-T precipitin' // *Tokyo Izisinsi.* – 1939. – V. 3120. – P. 271–273 (Japan).
81. *Galatius-Jensen F.* On the genetics of the haptoglobins // *Acta Genet.* – 1958. – V. 8. – P. 232–247.
82. *Garratty G., Kleinschmidt G.* Two examples of anti-Le^b detected in the sera of patients with the Lewis phenotype le (a+b-) // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P. 567–571.
83. *Gooi H.C., Feizi T., Kapadia A.* et al. Stage-specific embryonic antigen involves $\alpha 1 \rightarrow 3$ fucosylated type 2 blood group chains // *Nature.* – 1981. – V. 292. – P. 156–158.
84. *Gooi H.C., Picard J.K., Younsell E.F.* et al. Monoclonal antibody (EGR/G49) reactive with the epidermal growth factor receptor of A431 cells recognizes the blood group ALe^b and ALe^y structures // *Mol. Immunol.* – 1985. – V. 22. – P. 689–694.
85. *Gracham D.Y.* *Helicobacter pylori*: its epidemiology and its role in duodenal ulcer disease // *J. Gastroenterol.* – 1991. – V. 6. – P. 105–113.
86. *Graham H.A., Hirsch H.F., Davies D.M.* Genetics and immunochemical relationships between soluble and cell-bound antigens of the Lewis system // *Human Blood Groups / S. Karger.* – Basel, 1977. – P. 257–267.
87. *Greenwalt T.J.* Confirmation of linkage between the Lutheran and secretor genes // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1961. – V. 13. – P. 69–88.
88. *Greenwell P., Ball M.G., Watkins W.M.* Fucosyltransferase activity in human lymphocytes and granulocytes. Blood group H-gene-specified α -2-L-fucosyltransferase is a discriminatory marker of peripheral blood lymphocytes // *FEBS Lett.* – 1983. – V. 164. – P. 314–317.
89. *Grollman E.F., Kobata A., Ginsburg V.* An enzymatic basis for Lewis blood types in man // *J. Clin. Invest.* – 1969. – V. 48. – P. 1489–1494.
90. *Grookston M.C., Tilley C.A., Grookston J.H.* Human blood chimera with seeming breakdown of immune tolerance // *Lancet.* – 1970. – V. ii. – P. 1110–1112.
91. *Grubb R.* Correlation between Lewis blood group and secretor character in man // *Nature.* – 1948. – V. 162. – P. 933.
92. *Grubb R.* Observations on the human group system Lewis. *Acta Pat // Microbiol. Scand.* – 1951. – V. 28. – P. 61–81.
93. *Grubb R.* Quelques aspects de la complexite des groupes ABO // *Rev. Hemat.* – 1950. – V. 5. – P. 268–275.
94. *Gundolf F.* Anti-A₁Le^b in serum of a person of a blood group A₁h // *Vox Sang.* – 1973. – V. 25. – P. 411–419.
95. *Gunson H.H., Latham V.* An agglutinin in human serum reacting with cells from Le(a-b-) non-secretor individuals // *Vox Sang.* – 1972. – V. 22. – P. 344–353.
96. *Hakomori S.I.* Aberrant glycosylation and tumor-associated carbohydrate antigens // *Adv. Cancer. Res.* – 1989. – V. 52. – P. 257–331.
97. *Hakomori S.I.* Le^x and related structures as adhesion molecules // *Histochem.* – 1992. – V. 24. – P. 771–776.
98. *Hakomori S.I.* Tumor-associated glycolipid antigens, their metabolism and organization // *Chem. Phys. Lipids.* – 1986. – V. 42. – P. 209–233.
99. *Hakomori S.I., Kannagi R.* Glycosphingolipids as tumor-associated and differentiation markers // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1983. – V. 71. – P. 231–251.
100. *Hakomori S.I., Kobata A.* Blood group antigens // *The Antigens / M.S. Sela, ed.* – New York: Academic Press, 1974. – V. 2. – P. 79–140.

101. *Hakomori S.I., Nudelman E., Kannagi R., Lavery S.B.* The common structure in fucosyllactosaminolipids accumulating in human adenocarcinomas, and its possible absence in normal tissues // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1982. – V. 109. – P. 36–44.
102. *Hakomori S.I., Nudelman E., Lavery S.* et al. The hapten structure of developmentally regulated glycolipid antigen (SSEA-1) isolated from human erythrocytes and adenocarcinoma: a preliminary note // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1981. – V. 100. – P. 1578–1586.
103. *Hakomori S.I., Nudelman E., Lavery S.B., Kannagi R.* Novel fucolipids accumulating in human adenocarcinoma. 1. Glycolipids with di- or trifucosylated type 2 chain // *J. Biol. Chem.* – 1984. – V. 259. – P. 4672–4680.
104. *Hammar L., Mansson S., Rohr T.* et al. Lewis phenotype of erythrocytes and Le^b-active glycolipid in serum of pregnant women // *Vox Sang.* – 1981. – V. 40. – P. 27–33.
105. *Hanfland P., Graham H.A.* Immunochemistry of the Lewis-blood-group system: partial characterization of Le^a-, Le^b-, and H-type 1 (Le^{dh})-blood-group active glycosphingolipids from human plasma // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1981. – V. 210. – P. 383–395.
106. *Hanfland P., Kordowicz M., Peter-Katalinic J.* et al. Immunochemistry of the Lewis blood-group system: isolation and structures of Lewis-c active and related glycosphingolipids from the plasma of blood-group O Le(a-b-) nonsecretors // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1986. – V. 246. – P. 655–672.
107. *Henry S.M., Benny A.G., Woodfiled D.G.* Investigation of Lewis phenotypes on Polynesians: evidence of a weak secretor phenotype // *Vox Sang.* – 1990. – V. 58. – P. 61–66.
108. *Henry S.M., Simpson L.A., Woodfiled D.G.* The Le(a+b+) phenotype in Polynesians // *Hum. Hered.* 1988. – V. 38. – P. 111–116.
109. *Hirsch H.F., Graham H.A.* Adsorption of Le^c and Le^d from plasma onto red blood cells // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 474–475.
110. *Holburn A.M.* IgG anti-Le^a // *Brit. J. Haematol.* – 1974. – V. 27. – P. 489–500.
111. *Holburn A.M.* Quantitative studies with [¹²⁵I] IgM anti-Le^a // *Immunology.* – 1973. – V. 24. – P. 1019.
112. *Holmes E.H., Ostrander G.K., Clausen H., Graem N.* Oncofetal expression of Le^x carbohydrate antigens in human colonic adenocarcinomas. Regulation through type 2 core chain synthesis rather than fucosylation // *J. Biol. Chem.* – 1987. – V. 262. – P. 11331–11338.
113. *Ilver D., Arnqvist A., Ögren J.* et al. *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging // *Science.* – 1998. – V. 279. – P. 373–377.
114. *Iseki S., Masaki S., Shibasaki K.* Studies on Lewis blood group factor // *Proc. Imp. Acad. Japan.* – 1957. – V. 33. – P. 492–497.
115. *Issitt P.D., Anstee D.J.* *Applied Blood Group Serology.* – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – P. 248–275.
116. *Iwaki Y., Kasai M., Terasaki P. I.* et al. Monoclonal antibody against A₁Lewis^d antigen produced by the hybridoma immunized with a pulmonary carcinoma // *Cancer Res.* – 1982. – V. 42. – P. 409–411.
117. *Jeannet M., Bodmer J. G., Bodmer W. F., Schapira M.* Lymphocytotoxic sera associated with the ABO and Lewis red cell blood groups // *Histocompatibility Testing*, Munksgaard. – Copenhagen, 1972. – P. 493–499.
118. *Jeannet M., Schapira M., Magnin C.* Mise en évidence d'anticorps lymphocytotoxiques dirigés contre les antigènes A et B contre des antigènes d'histocompatibilité non HL-A // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1974. – V. 104. – P. 152.
119. *Jesse J.K., Sheek K.J.* Anti-Le^b implicated in hemolytic transfusion reaction – a rare occurrence // *Transfusion.* – 2000. – V. 40. – Suppl. – SP298.

120. *Johnson P.H., Yates A.D., Watkins W.M.* Human salivary fucosyltransferases: evidence for two distinct α -3-L-fucosyltransferase activities one of which is associated with the Lewis blood group Le gene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1981 – V. 100. – P. 1611–1618.
121. *Jordal K.* The Lewis blood group Le^a in adults // *Danish Med. Bull.* – 1957. – V. 4. – P. 210–217.
122. *Jordal K.* The Lewis blood groups in children // *Acta Path. Microbiol. Scand.* – 1956. – V. 39. – P. 399–406.
123. *Jordal K.* The Lewis factors Le^b and Le^x and a family series tested by anti-Le^a, anti-Le^b, and anti-Le^x // *Acta Path. Microbiol. Scand.* – 1958. – V. 42. – P. 269–284.
124. *Jordal K., Lyndrup S.* The distribution of C-D and Le^a in 1,000 mother-child combinations // *Acta. Path. Microbiol. Scand.* – 1952. – V. 31. – P. 476–480.
125. *Judd W.J.* *Methods in Immunohematology.* – 2-nd ed. – Montgomery Scientific Publications, 1994. – 476 p.
126. *Judd W.J., Steiner E.A., Friedman B.A., Oberman H.A.* Anti-Le^a as an autoantibody in the serum of a Le(a–b+) individual // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 436–440.
127. *Kaizu T., Levery S.B., Nudelman E.* et al. Novel fucolipids of human adenocarcinoma: monoclonal antibody specific for trifucosyl Le^y(III³FucV³FucVI²FucnLc₆) and a possible three-dimensional epitope structure // *J. Biol. Chem.* – 1986. – V. 261. – P. 1254–11258.
128. *Kaladas P.M., Kabat E.A., Shibata S., Goldstein I.J.* Immunochemical studies on the binding specificity of the blood group Le^b specific lectin *Griffonia simplicifolia* IV // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1983. – V. 223. – P. 309–318.
129. *Kannagi R., Nudelman E., Levery S.B., Hakomori S.I.* A series of human erythrocyte glycosphingolipids reacting to the monoclonal antibody directed to a developmentally regulated antigen, SSEA-1 // *J. Biol. Chem.* – 1982. – V. 257. – P. 14865–14878.
130. *Kerde C., Brunk R., Fünfhausen G., Prokop O.* Über die Herstellung von Anti-Lewis-seren an capra hircus L // *Z. Immun. Forsch.* – 1960. – V. 119. – S.462–468.
131. *Kerr M.A., Stocks S.C.* The role of CD15-(Le^x)-related carbohydrates in neutrophil adhesion // *Histochem. J.* – 1992. – V. 24. – P. 811–826.
132. *Kissmeyer-Nielsen F.* Irregular blood group antibodies in 200,000 individuals // *Scand. J. Haemat.* – 1965. – V. 2. – P. 331–342.
133. *Ko A.I., Dräger U.C., Harn D.A.* A *Schistosoma mansoni* epitope recognized by a protective monoclonal antibody is identical to the stage-specific embryonic antigen 1 // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1990. – V. 87. – P. 4159–4163.
134. *Koda Y., Kimura H., Mekada E.* Analysis of Lewis fucosyltransferase genes from the human gastric mucosa of Lewis-positive and Lewis-negative individuals // *Blood.* – 1993. – V. 82. – P. 2915–2919.
135. *Kornstad I.* Anti-Le^b in the serum of Le(a+b–) and Le(a–b–) persons: absorption studies with erythrocytes of different ABO and Lewis phenotypes // *Vox Sang.* – 1969. – V. 16. – P. 124–129.
136. *Krieger V.I., Simmons R.T.* The second example of anti-Lewis serum found in Australia // *Med. J. Aust.* – 1949. – V. 1. – P. 85–86.
137. *Kukowska-Latallo J.F., Larsen R.D., Nair R.P., Lowe J.B.* A cloned human cDNA determines expression of a mouse stage-specific embryonic antigen and the Lewis blood group α (1,3/1,4) fucosyltransferase // *Genes Dev.* – 1990. – V. 4. – P. 1288–1303.
138. *Lamm L.U., Kissmeyer-Nielsen F., Henningsen K.* Linkage and association studies of two phosphoglucomutase loci (PGM₁ and PGM₃) to eighteen other markers. Analysis of the segregation at the marker loci // *Human Heredity.* – 1970. – V. 20. – P. 305–318.
139. *Lawler S.D.* Blood group substances in human milk // *Proc. 7-th Congr., Europ. Soc. Haemat.* – London 1959, part II, 1960. – P. 1219–1222.
140. *Lawler S.D., Marshall R.* Lewis and secretor characters in infancy // *Vox Sang.* – 1961. – V. 6. – P. 541–554.

141. *Lawler S.D., Marshall R.* Significance of the presence of Lewis substances in serum during infancy // *Nature, London.* – 1961. – V. 190. – P. 1020.
142. *Lawler S.D., Marshall R., Roberts D.F.* The Lewis and secretor characters in the Fulani and Habe // *Ann. Hum. Genet.* – 1960. – V. 24. – P. 271–282.
143. *Le Pendu J., Fredman P., Richter N.D.* et al. Monoclonal antibody 101 that precipitates the glycoprotein receptor for epidermal growth factor is directed against the Y antigen, not the H type 1 antigen // *Carbohydr. Res.* – 1985. – V. 141. – P. 347–349.
144. *Leverly S.B., Nudelman E.D., Andersen N.H., Hacomori S.I.* ¹H-n.m.r. analysis of glycolipids possessing mono- and multi-meric X and Y haptens: characterization of two novel extended Y structures from human adenocarcinoma // *Carbohydr. Res.* – 1986. – V. 151. – P. 311–328.
145. *Levine P., Celano M.* The antigenicity of Lewis (Le^a) substance in saliva coated on to tanned red cells // *Vox Sang.* – 1960. – V. 5. – P. 53–61.
146. *Lewis M., Kaita H., Chown B.* The blood groups of a Japanese population // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1957. – V. 9. – P. 274–283.
147. *Ley K., Bullard D.C., Arbones M.L.* et al. Sequential contribution of L- and P-selectin to leukocyte rolling in vivo // *J. Exp. Med.* – 1995. – V. 181. – P. 669–675.
148. *Lin M., Shieh S.H.* Postnatal development of red cell Le^a and Le^b antigens in Chinese infants // *Vox Sang.* – 1994. – V. 66. – P. 137–140.
149. *Linnet-Jepsen P., Galatius-Jensen F., Hauge M.* The inheritance of the Gm serum groups // *Acta Genet.* – 1958. – V. 8. – P. 164–196.
150. *Lodge T.W., Usher A.* Lewis blood group substances in seminal fluid // *Vox Sang.* – 1962. – V. 7. – P. 329–333.
151. *Lowe J.B., Kukowska-Latallo J.F., Nair R.P., Larsen R.D.* Molecular cloning of a human fucosyltransferase gene that determines expression of the Lewis x and VIM-2 epitopes but not ELAM-1 dependent cell adhesion // *J. Biol. Chem.* – 1991. – V. 266. – P. 17467–17477.
152. *Luscinskas F.W., Ding H., Lichtman A.N.* P-selectin and vascular cell adhesion molecule 1 mediate rolling and arrest, respectively, of CD4⁺ lymphocytes on tumor necrosis factor alpha-activated vascular endothelium under flow // *J. Exp. Med.* – 1995. – V. 181. – P. 1179–1186.
153. *Majuri M., Niemelä R., Tiisala S.* et al. Expression and function of α 2,3-sialyl- and α 1,3/1,4-fucosyltransferases in colon adenocarcinoma cell lines: role in synthesis of E-selectin counter-receptors // *Int. J. Cancer.* – 1995. – V. 63. – P. 551–559.
154. *Mäkelä O., Mäkelä P.* Le^b antigen. Studies on its occurrence in red cells, plasma, and saliva // *Ann. Med. Exp. Biol. Fenn.* – 1956. – V. 34. – P. 157–162.
155. *Mäkelä O., Mäkelä P.H., Kortekangas A.* In vitro transformation of the Lewis blood groups of erythrocytes // *Ann. Med. Exp. Fenn.* – 1967. – V. 45. – P. 159–164.
156. *Marcus D.M., Bastani A., Rosenfield R.E., Grollman A. P.* Studies of blood group substances. II. Hemagglutinating properties of caprine antisera to human Le^a and Le^b blood group substances // *Transfusion.* – 1967. – V. 7. – P. 277–280.
157. *Marcus D.M., Cass L.E.* Glycosphingolipids with Lewis blood group activity: uptake by human erythrocytes // *Science.* – 1969. – V. 164. – P. 553–555.
158. *Marcus D.M., Grollman A.P.* Studies of blood group substances. I. Caprine precipitating antisera to human Le^a and Le^b blood group substances // *J. Immunol.* – 1966. – V. 97. – P. 867–875.
159. *Martin S.L., Edbrooke M.R., Hodgman T.C.* et al. Lewis X biosynthesis in *Helicobacter pylori*. Molecular cloning of an α (1,3)-fucosyltransferase gene // *J. Biol. Chem.* – 1997. – V. 272. – P. 21349–21356.
160. *Matson G.A., Coe J., Swanson J.* Hemolytic transfusion reaction due to anti-Le^a agglutinin // *Blood.* – 1955. – V. 10. – P. 1236–1240.
161. *Matsuzawa S.* Two incomplete agglutinins associated with anti-Le^a in rabbit antisera against gum arabic // *Vox Sang.* – 1967. – V. 13. – P. 218–224.

162. *Mayrn W.R., Mayr D.* A lymphocytotoxic antibody associated with ABO blood group and ABH secretor status // *J. Immunogenet.* – 1974. – V. 1. – P. 43–48.
163. *McConnell R.B.* Lewis blood group substances in body fluids // Paper read at the 2-nd International Conference of Human Genetics, 1961.
164. *Merrild-Hansen B., Munk-Andersen G.* Haemolytic transfusion reaction caused by anti-Le^a // *Vox Sang.* – 1957. – V. 2. – P. 109–113.
165. *Miller E.B., Rosenfield R.E., Vogel P.* et al. The Lewis blood factors in American Negroes // *Amer. J. Phys. Anthropol.* – 1954. – V. 12. – P. 427–444.
166. *Miller E.B., Rosenfield R.E., Vogel P.* On the incidence of some of the new blood agglutinogens in Chinese and Negroes // *Amer. J. Phys. Anthropol.* – 1951. – V. 9. – P. 115–126.
167. *Miller-Podraza H., Abul Milh M., Teneberg S., Karlsson K. A.* Binding of *Helicobacter pylori* to sialic acid-containing glycolipids of various origins separated on thin-layer chromatograms // *Infect. Immun.* – 1997. – V. 65. – P. 2480–2482.
168. *Miller-Podraza H., Milh M.A., Bergström J., Karlsson K.A.* Recognition of glycoconjugates by *Helicobacter pylori*: an apparently high-affinity binding of human polyglycosylceramides, a second sialic acid-based specificity // *Glycoconj. J.* – 1996. – V. 13. – P. 453–460.
169. *Mohr J.* Genetics of fourteen marker systems: associations and linkage relations // *Acta Genet.* – 1966. – V. 16. – P. 1–58.
170. *Mohr J.* A Study of Linkage in Man // *Munksgaard, Copenhagen*, 1954. – P. 119.
171. *Mollicone R., Reguigne I., Fletcher A.* et al. Molecular basis for plasma $\alpha(1,3)$ -fucosyltransferase gene deficiency (FUT6) // *J. Biol. Chem.* – 1994. – V. 269. – P. 12662–12671.
172. *Mollicone R., Reguigne I., Kelly R.* et al. Molecular basis for Lewis $\alpha(1,3/1,4)$ -fucosyltransferase gene deficiency (FUT3) found in Lewis-negative Indonesian pedigrees // *J. Biol. Chem.* – 1994. – V. 269. – P. 20987–20994.
173. *Mollison P.L., Engelfriet P., Contreras M.* Blood Transfusion in Clinical Medicine. – 10-th ed. – Oxford: BSP, 1997. – 1033 p.
174. *Monteiro M.A., Chan K.H.N., Rasko D.A.* et al. Simultaneous expression of type 1 and type 2 Lewis blood group antigens by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides // *J. Biol. Chem.* – 1998. – V. 273. – P. 11533–11543.
175. *Morgan W.T.J.* A contribution to human biochemical genetics; the chemical basis of blood group specificity // *Proc. Roy. Soc., B.* – 1960. – V. 151. – P. 308–347.
176. *Mourant A.E.* A ‘new’ human blood group antigen of frequent occurrence // *Nature.* – 1946. – V. 158. – P. 237–238.
177. *Munro J.R., Schachter H.* The presence of two GDP-L-fucose:glycoprotein fucosyltransferases in human serum // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1973. – V. 156. – P. 534–542.
178. *Nielsen L.S., Eiberg H., Mohr J.* Another case of lymphocytotoxic antibody with blood group A¹ Le^b and A Le^d associated specificity // *Tissue Antigens.* – 1983. – V. 21. – P. 177–183.
179. *Nishihara S., Narimatsu H., Iwasaki H.* et al. Molecular genetic analysis of the human Lewis histo-blood group system // *J. Biol. Chem.* – 1994. – V. 269. – P. 29271–29278.
180. *Nishihara S., Yazawa S., Iwasaki H.* et al. $\alpha(1,3/1,4)$ fucosyltransferase (FucT-III) gene is inactivated by a single amino acid substitution in Lewis histo-blood type negative individuals // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1993. – V. 196. – P. 624–631.
181. *Nomura A., Stemmermann G.N., Chyou P.H.* et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma among Japanese Americans in Hawaii // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – V. 325. – P. 1132–1136.
182. *Nudelman E., Fucushi Y., Levery S.B.* et al. Novel fucolipids of human adenocarcinoma: disialosyl Le^a antigen (III⁴FucIII⁶NeuAcIV³NeuAcLc₄) of human colonic adenocarcinoma and the monoclonal antibody (FH7) defining this structure // *J. Biol. Chem.* – 1986. – V. 261. – P. 5487–5495.

183. *Oriol R., Cartron J.P., Cartron J., Mulet C.* Biosynthesis of ABH and Lewis antigens in normal and transplanted kidneys // *Transplantation*. – 1980. – V. 29. – P. 184–188.
184. *Oriol R., Danilovs J., Lemieux R.U.* et al. Lymphocytotoxic definition of combined ABH and Lewis antigens and their transfer from sera to lymphocytes // *Hum. Immunol.* – 1980. – V. 1. – P. 195–205.
185. *Oriol R., Le Pendu J., Mollicone R.* Genetics of ABH, H, Lewis, X, and related antigens // *Vox Sang.* – 1986. – V. 51. – P. 161–171.
186. *Orntoft T.F., Holmes E.H., Johnson P.* et al. Differential tissue expression of the Lewis blood group antigens: enzymatic, immunohistologic, and immunochemical evidence for Lewis a and antigen expression in Le(a-b-) individuals // *Blood*. – 1991. – V. 77. – P. 1389–1396.
187. *Orntoft T.F., Vestergaard E.M., Holmes E.* et al. Influence of Lewis $\alpha 1-3/4$ -L-fucosyltransferase (FUT3) gene mutations on enzyme activity, erythrocyte phenotyping, and circulating tumor marker sialyl-Lewis a levels // *J. Biol. Chem.* – 1996. – V. 271. – P. 32260–32268.
188. *Park M.S., Oriol R., Nakata S.* et al. ABH and Lewis antigens on lymphocytes: screening of pregnant women's sera with the B-cell cytotoxicity test // *Transplant. Proc.* – 1979. – V. 11. – P. 1947–1949.
189. *Parsonnet J., Friedman G.D., Vandersteen D.P.* et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma // *Engl. J. Med.* – 1991. – V. 325. – P. 1127–1131.
190. *Parsonnet J.H., Hansen S., Rodriguez L.* et al. *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – V. 330. – P. 1267–1271.
191. *Peterson E.T., Chisholm R.* A hemolytic transfusion reaction due to anti-Le^a // *Proc. 6-th Congr. Int. Soc. Blood Transf.*, 1958. – P. 59–62.
192. *Placuska T., Koscielak J.* $\alpha 1\rightarrow 2$ Fucosyltransferase of human bone marrow // *FEBS Lett.* – 1974. – V. 41. – P. 348–351.
193. *Polley M.J., Mollison P.L.* The role of complement in the detection of blood group antibodies: special reference to the antiglobulin test // *Transfusion, Philad.*, 1961. – V. 1. – P. 9–22.
194. *Price Evans D.A., Donohoe W.T.A., Bannerman R.M.* et al. Blood group gene localization through a study of mongolism // *Ann. Hum. Genet.* – 1966. – V. 30. – P. 49–67.
195. *Prieels J.P., Monnom D., Dolmans M.* et al. Co-purification of the Lewis blood group N-acetylglucosaminide $\alpha 1\rightarrow 4$ fucosyltransferase and an N-acetylglucosaminide $\alpha 1\rightarrow 3$ fucosyltransferase from human milk // *J. Biol. Chem.* – 1981. – V. 256. – P. 10456–10463.
196. *Prohaska R., Schenkel-Brunner H., Tuppy H.* Enzymatic synthesis of blood-group Lewis-specific glycolipids // *Eur. J. Biochem.* – 1978. – V. 84. – P. 161–166.
197. *Race R.R., Sanger R.* *Blood Groups in Man*. – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – P. 323–349.
198. *Ramsey G., Fryer J.P.* et al. Lewis(a-b-) red blood cells phenotype in patients undergoing evaluation for small intestinal transplantation // *Transfusion*. – 2000. – V. 40. – Suppl. – SP 293.
199. *Rosenfield R.E., Haber G.V., Kissmeyer-Nielsen F.* et al. Ge, a very common red-cell antigen // *Brit. J. Haemat.* – 1960. – V. 6. – P. 344–349.
200. *Sakamoto J., Watanabe T., Tokumaru T.* et al. Expression of Lewis^a, Lewis^b, Lewis^x, Lewis^y, sialyl-Lewis^a, and sialyl-Lewis^x blood group antigens in human gastric carcinoma and in normal gastric tissue // *Cancer res.* – 1989. – V. 49. – P. 745–752.
201. *Salmon C., Malassenet R.* Considerations sur les anticorps anti-Lewis et pourcentage des différents phénotypes Lewis chez les donneurs de sang de Paris // *Rev. Hemat.* – 1953. – V. 8. – P. 183–188.
202. *Sanger R., Race R.R.* The Lutheran-secretor linkage in Man: support for Mohr's findings // *Heredity*. – 1958. – V. 12. – P. 513–520.
203. *Schenkel-Brunner H.* *Human Blood Groups. Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity*. – 2-nd. ed. – Wien, NY: Springer-Verlag, 2000. – P. 184–247.

204. *Schenkel-Brunner H., Chester M.A., Watkins W.M.* α -L-Fucosyltransferases in human serum from donors of different ABO, secretor, and Lewis blood group phenotypes // *Eur. J. Biochem.* – 1972. – V. 30. – P. 269–277.
205. *Schenkel-Brunner H., Hanfland P.* Immunochemistry of the Lewis blood-group system. III. Studies on the molecular basis of the Le^x property // *Vox Sang.* – 1981. – V. 40. – P. 358–366.
206. *Seman M.J., Chalmers D.G., Franks D.* Siedler: an antibody which reacts with A₁Le(a-b+) red cell // *Vox Sang.* – 1968. – V. 15. – P. 25–30.
207. *Shen L., Grollman E. F., Ginsburg V.* An enzymatic basis for secretor status and blood group substance specificity in humans // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1968. – V. 59. – P. 224–230.
208. *Shibata S., Goldstein I.J., Baker D. A.* Isolation and characterization of a Lewis b-active lectin from *Griffonia simplicifolia* seeds // *J. Biol. Chem.* – 1982. – V. 257. – P. 9324–9329.
209. *Smith E.L., McKibbin J.M., Karlsson K.A.* et al. Characterization of human intestinal fucolipid with blood group Le^a activity // *J. Biol. Chem.* – 1975. – V. 250. – P. 6059–6064.
210. *Sneath J.S., Sneath P.H.A.* Adsorption of blood-group substances from serum on to red cells. *Brit. Med. Bull.* – 1959. – V. 15. – P. 154–157.
211. *Sneath J.S., Sneath P.H.A.* Transformation of the Lewis groups of human red cells // *Nature, London.* – 1955. – V. 176. – P. 172.
212. *Solter D., Knowles B.B.* Monoclonal antibody defining a stage-specific mouse embryonic antigen (SSEA-1) // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1978. – V. 75. – P. 5565–5569.
213. *Spitalnik S., Cowles J., Cox M.T., Blumberg N.* Detection of IgG anti-Lewis^a antibodies in cord sera by kinetic ELISA // *Vox Sang.* – 1985. – V. 48. – P. 235–238.
214. *Spohr U., Hindsgaul O., Lemieux R.U.* Molecular recognition. II. The binding of the Lewis b and Y human blood group determinants by the lectin IV of *Griffonia simplicifolia* // *Can. J. Chem.* – 1985. – V. 63. – P. 2644–2652.
215. *Srivatsan J., Smith D.F., Cummings R.D.* The human blood fluke *Schistosoma mansoni* synthesizes glycoproteins containing the Lewis X antigen // *J. Biol. Chem.* – 1992. – V. 267. – P. 20196–20203.
216. *Steplewski Z., Blaszczyk-Thurin M., Lubeck M.* et al. Oligosaccharide Y specific monoclonal antibody and its isotype switch variants // *Hybridoma.* – 1990. – V. 9. – P. 201–210.
217. *Stratton F.* Complement-fixing blood group antibodies with special reference to the nature of anti-Le^a // *Nature, London.* – 1961. – V. 190. – P. 240–241.
218. *Sturgeon P., Arcilla M.B.* Studies on the secretion of blood group substances. I. Observations on the red cell phenotype Le(a+b+x+) // *Vox Sang.* 1970. – V. 18. – P. 301–322.
219. *Sturgeon P., Arcilla M.* Секрeция групповой субстанции: исследование эритроцитов фeнотипа Le(a+b+) (предварительное сообщение) // XII Междунар. конгр. по перелив. крови, 1969. – М.: Медицина, 1972. – С. 290–291.
220. *Suh I.B., Ma K.R., Whang M.W.* et al. Penotype of the Lewis blood group and genotype of the fucosyltransferase II and III gene // *Transfusion.* – 2003. – V. 43. – Suppl. – SP179.
221. *Swanson J., Crookston M.C., Yunis E.* et al. Lewis substances in a human marrow-transplantation chimaera // *Lancet.* – 1971. – V. i. – P. 396.
222. *Takada A., Ohmori K., Yoneda T.* et al. Contribution of carbohydrate antigens sialyl Lewis-A and sialyl Lewis-X to human cancer cells to vascular endothelium // *Cancer Res.* – 1993. – V. 53. – P. 354–361.
223. *Taki T., Takamatsu M., Myoga A.* et al. Glycolipids of metastatic tissue in liver from colon cancer: appearance of sialylated Le^x and Le^s lipids // *J. Biochem.* – 1988. – V. 103. – P. 998–1003.
224. *Taylor R.A., Rachkewich R.A., Gare D.J.* et al. Effect of pregnancy of the reactivity of lymphocytes with cytotoxic antisera // *Transplantation.* – 1974. – V. 17. – P. 142–146.

225. *Tegoli J., Cortez M., Jensen L., Marsh W.L.* A new antibody, anti-ILe^{bH}, specific for a determinant formed by the combined action of the I, Le, Se, and H gene products // *Vox Sang.* – 1971. – V. 21. – P. 397–404.
226. *Teneberg S., Miller-Podraza H., Lampert H. C. J. et al.* Carbohydrate binding specificity of the neutrophil-activating protein of *Helicobacter pylori* // *J. Biol. Chem.* – 1997. – V. 272. – P. 19067–19071.
227. *Tetteroo P.A.T., de Heij H.T., van den Eijnden D.H. et al.* A GDP-fucose:[Galβ1→4]GlcNAc α1→3-fucosyltransferase activity is correlated with the presence of human chromosome 11 and the expression of the Le^x, Le^y, and sialyl-Le^x antigens in human-mouse cell hybrids // *J. Biol. Chem.* – 1987. – V. 262. – P. 15984–15989.
228. *Tilley C.A., Crookston M.C., Brown B.L., Wherrett J.R.* A and B and A₁Le^b substances in glycosphingolipid fractions of human serum // *Vox Sang.* – 1975. – V. 28. – P. 25–33.
229. *Ueyama R.* Studien über die neuen Typensubstanzen in Sekreten // *Jap. J. Med. Sci., VII Social. Med. Hyg.* – 1940. – V. 3. – P. 23–25.
230. *Ueyama R.* Über das neue Antigen 'T' entdeckt im menschlichen Speichel des Nichtausscheiders // *Hanzaigaku-Zasshi.* – 1939. – V.13. – S. 51–64 (japan).
231. *Varki A.* Selectin ligands // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1994. – V. 91. – P. 7390–7397.
232. *Vos G.H., Comley P.* Red cell saliva studies for the evaluation of ABH and Lewis factors among the Caucasians and Aboriginal populations of Western Australia // *Acta Genet.* – 1967. – V. 17. – P. 495–510.
233. *Waheed A., Kennedy M.S., Gerhan S.* Transfusion significance of Lewis system antibodies: Report a nationwide survey // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 542–545.
234. *Watkins W.M.* Biochemistry and genetics of the ABO, Lewis and P blood group systems: *Advances in Human Genetics.* – 1980. – V. 10. – P. 1–136.
235. *Wiener A.S., Gordon E.B., Moor-Jankowski J.* The Lewis blood groups in man. A review with supporting data on non-human primates // *J. Forens. Med.* – 1964. – V. 11. – P. 67–83.
236. *Wu J.T., Olson J., Walker K.* Tumor markers CA 19-9 and CA 195 are also useful markers for cystic fibrosis // *J. Clin. Lab. Anal.* – 1992. – V. 6. – P. 151–161.
237. *Wyatt J.I., Dixon M.F.* Chronic gastritis – a pathogenetic approach // *J. Path.* – 1988. – V. 154. – P. 113–124.
238. *Yamamoto S.* Inhibitory activities of substances present in plant seeds and fruits against anti-Lewis agglutinins // *J. Immunogenet.* – 1982. – V. 9. – P. 137–141.
239. *Yazawa S., Furukawa K.* α-L-Fucosyltransferases related to biosynthesis of blood group substances in human saliva // *J. Immunogenet.* – 1980. – V. 7. – P. 137–148.
240. *Young W.W., Johnson H.S., Tamura Y. et al.* Characterization of monoclonal antibodies specific for the Lewis^a human blood group determinant // *J. Biol. Chem.* – 1983. – V. 258. – P. 4890–4894.
241. *Yuen C.T., Bezouska K., O'Brien J. et al.* Sulfated blood group Lewis^a. A superior oligosaccharide ligand for human E-selectin // *J. Biol. Chem.* – 1994. – V. 269. – P. 595–1598.

Глава 10.

Система Duffy

Основные антигены системы Duffy (Даффи) – Fy^a и Fy^b – являются продуктами аллельных генов Fy^a и Fy^b , которые образуют 3 основных фенотипа у лиц белой расы: $Fy(a+b-)$, $Fy(a+b+)$ и $Fy(a-b+)$. Еще 1 аллель (Fy^x) кодирует синтез слабовыраженного антигена Fy^b . Большинство лиц черной расы имеют фенотип $Fy(a-b-)$. Указанный нулевой фенотип встречается крайне редко среди людей других рас.

Антигены $Fy3$, $Fy5$ и $Fy6$ имеют высокую частоту среди европеоидов и монголоидов, однако сравнительно редко их выявляют среди негроидов. Антигены $Fy3$ и $Fy6$ присутствуют на всех эритроцитах, за исключением $Fy(a-b-)$. Фактор $Fy6$ определяют с помощью мышинных моноклональных антител. Поликлональные аллогенные антитела к этому антигену не найдены. Антиген $Fy5$ присутствует одновременно с $Fy3$. Исключение составляют эритроциты Rh_{null} , на которых антиген $Fy3$ имеется, а антиген $Fy5$ отсутствует (табл. 10.1).

Таблица 10.1

Антигены системы Duffy

Обозначение		Частота (%) среди		Комментарий
традиционное	IBST	европеоидов	негроидов	
Fy^a	FY1	61–68	13	Антитетичен Fy^b (FY2), Gly42
Fy^b	FY2	80	23	Антитетичен Fy^a (FY1), Asp42
$Fy3$	FY3	100	45	Отсутствует у лиц $Fy(a-b-)$
$Fy4$	FY4	< 1	> 99	Возможно антитетичен $Fy3$
$Fy5$	FY5	100	45	Отсутствует у лиц Rh_{null}
$Fy6$	FY6	100	45	Близок $Fy3$, распознается МКА

Антигены системы Duffy располагаются на гликопротеинах с мол. массой от 35 до 50 кДа, которые выполняют функцию хемокиновых рецепторов, относящихся к G-ассоциированным белкам. Помимо эритроцитов эти гликопротеины присутствуют на эндотелии венул и клетках некоторых органов. Антигенные различия Fy^a/Fy^b обусловлены аминокислотной заменой Gly 42 Asp в гликопротеине Fy .

Возникновение фенотипа $Fy(a-b-)$ у негроидов связано с гомозиготностью по молчащему гену Fy – мутации, препятствующей синтезу Duffy-гликопротеина на эритроцитах, но не на других клетках организма.

Индивиды $Fy(a-b-)$ устойчивы к инвазии *Plasmodium vivax* и реже болеют малярией.

Генный локус *FY* картирован на длинном плече хромосомы 1 в позиции 1q21-q25.

Антитела анти- Fy^a и анти- Fy^b

Первое сообщение о выявлении антител анти- Fy^a у мужчины по фамилии Duffy появилось в 1950 г. (Cutbush и соавт. [40, 41]). В том же году были описаны 3 других образца антител указанной специфичности (Ikin и соавт. [74], Rosenfield и соавт. [142], van Loghem и соавт. [166]).

Mollison и соавт. [113] подсчитали, что антитела анти- Fy^a встречаются в 3 раза реже по сравнению с анти-К-антителами.

В соответствии с расчетами Marsh [101] иммуногенность фактора Fy^a в 40 раз ниже, чем KEL1.

По данным нескольких исследовательских центров США (Baldwin и соавт. [16], Beattie [18], Issitt [75], Mollison и соавт. [113]), фактор Fy^a проявляет большую иммуногенность среди европеоидов. По отношению к негроидам он менее иммуногенен, хотя в одной из публикаций это оспаривается. Sosler и соавт. [150] не нашли различий в частоте анти- Fy^a -антител у представителей разных рас.

Несмотря на невысокую встречаемость антигена Fy^a у негроидов, только 11–21 % образцов антител выявлено у лиц указанной расы. В большинстве случаев сенсibilизированными к фактору Fy^a (в 79–89 % случаев) были европеоиды (Issitt, Anstee [76]). У лиц фенотипа $Fy(a-b-)$ появление антител анти- Fy^a часто предшествовало последующему образованию анти- Fy^3 (Kosinski и соавт. [85], Molthan, Crawford [114], Oberdorfer и соавт. [126], Vengelen-Tyler [168]).

Образование антител анти- Fy^a в некоторых случаях было стимулировано беременностями, однако в большинстве случаев эти антитела образуются в результате гемотрансфузий. Описаны также антитела анти- Fy^a естественного происхождения, хотя последние бывают крайне редко (Algora и соавт. [11], Rosenfield и соавт. [142]). Антитела анти- Fy^a могут присутствовать в качестве моноспецифических (В.А. Мороков [5]) и сопутствующих другим (М.А. Умнова и соавт. [7, 8]) Обычно они относятся к классу IgG, главным образом IgG1 (Hardman, Beck [65], Szymanski и соавт. [154]). Как правило, указанные антитела активны в непрямом антиглобулиновом тесте, однако описаны образцы, вызывавшие агглютинацию солевых суспензий эритроцитов, содержащих антиген Fy^a (М.А. Умнова и др. [8], Hardman, Beck [65], Szymanski и соавт. [154]). Примерно половина описанных образцов антител анти- Fy^a обладала способностью связывать комплемент (Mollison и соавт. [113]). По мнению Issitt, некоторые образцы антител анти- Fy^a как нельзя лучше подходят для контроля качества антиглобулиновых реагентов различных серий [76].

Антитела против антигена Fy^a описаны как причина немедленных (Rosenfield и соавт. [142]) и замедленных (Pineda и соавт. [133], Sosler и соавт. [150]) гемолитических трансфузионных реакций. В большинстве случаев они

протекали легко, однако имели место и тяжелые гемотрансфузионные осложнения (Доссе [3], М.А. Умнова и др. [7, 8], В.А. Мороков [5], Hardmann, Beck [65], Szymanski и соавт. [154]), в том числе с летальными исходами (Badakere, Bhatia [13], Freisleben [52]).

М.А. Умнова и др. [2, 7, 8] отметили особенности посттрансфузионных осложнений, вызванных антителами анти-Fy^a, в частности низкая активность антител не соответствовала тяжести клинического течения посттрансфузионных реакций. Авторы полагают, что в первые дни после трансфузии крови, не совместимой по антигену Fy^a, происходит адсорбция антител на перелитых эритроцитах, в связи с чем титр антител крайне низок или их не обнаруживают вообще. Эти авторы наблюдали появление сопутствующих антител анти-Fy^a у больных с гемотрансфузионными осложнениями по антигену D. На 14–21-й день после D-несовместимой гемотрансфузии в сыворотках крови некоторых реципиентов, помимо высокоактивных антител анти-D и анти-C, появлялись анти-Fy^a-антитела, реагирующие в непрямой антиглобулиновой пробе в разведении 1 : 4 ± 1 : 8. У одной больной с гемотрансфузионным осложнением по антигену Fy^a обнаружены необычные агглютинины, активные при температуре 22 °С [8]. Авторы рекомендовали воздерживаться от переливания эритроцитов в первые дни после трансфузионного осложнения, поскольку риск образования сопутствующих антител в этот период высок.

Гемолитическая посттрансфузионная реакция, обусловленная анти-Fy^a-антителами, описана В.А. Мороковым [5] у онкологической больной, получившей несколько переливаний эритроцитов в связи с анемией. У больной отмечали внесосудистый гемолиз и гипербилирубинемия. Больная имела фенотип В(III)CCDeekFy(a-). В первые дни после несовместимой трансфузии титр анти-Fy^a-антител был 1 : 2 ± 1 : 4. Через 10 дней после трансфузии антитела реагировали в разведении 1 : 128 и проявляли феномен зоны. Подбор совместимых доноров для указанной больной представлял определенные трудности из-за высокой частоты антигена Fy^a (до 90 %) среди жителей Республики Коми [4, 5].

Mollison и Cutbush [112] отметили, что эритроциты Fy(a+) с радиоактивной меткой, введенные внутривенно лицам, содержащим анти-Fy^a-антитела, исчезали из кровотока в течение 10 мин.

Gover и Morton [56] наблюдали гемолитическую реакцию у реципиента Fy(a+b+), которому перелили донорскую плазму, содержащую антитела анти-Fy^a.

Гемолитическая болезнь у новорожденных Fy(a+b+), родившихся от sensibilizированных женщин, чаще протекала легко, хотя имеются описания тяжелых случаев ГБН, обусловленных антителами анти-Fy^a (Baker и соавт. [15], Goodrick и соавт. [55], Greenwalt и соавт. [57], Shah, Gilja [147], Weistein, Tayler [175]). По наблюдениям Goodrick и соавт. [55], у 3 из 69 женщин с наличием антител анти-Fy^a родились дети, страдавшие тяжелой анемической формой ГБН, двоим новорожденным потребовалось обменное переливание крови.

Несмотря на то что гибридные технологии моноклональных антиэритроцитарных антител были разработаны еще в 1975 г., гибридомы, синтезирующие антитела анти-Fy^a, удалось получить лишь в 1999 г. Мышиные МКА анти-Fy^a были получены Halverson и соавт. [64] культивированием лимфоцитов трансгенных мышей, которым предварительно был введен ген Fy^b. Далее животных иммунизировали клетками эмбриональной линии почечных клеток человека, экспрессирующей антиген Fy^a.

По расчетам Marsh [101], антитела анти-Fy^b встречаются в 20 раз реже, чем антитела анти-Fy^a. Их, как правило, обнаруживают одновременно с другими антителами, появившимися вследствие беременностей (Ikin и соавт. [73], Vetter, Wegner [169]) и гемотрансфузий (Giblett и соавт. [54], Levine и соавт. [90]).

Contreras и соавт. [38] описали случай появления указанных антител у женщины после внутриматочного переливания крови.

Антитела анти-Fy^b естественного происхождения выявляли у лиц, не имевших беременностей и гемотрансфузий (Issitt, Anstee [76], Michalewski [105]). Некоторые образцы антител анти-Fy^b обладали комплементсвязывающей активностью (Marsh [101]), они описаны в качестве причины тяжелых гемолитических трансфузионных реакций, в том числе с летальным исходом (Badakere и соавт. [14], Boyland и соавт. [22]).

Kim и соавт. [84] описали 1 случай отсроченной посттрансфузионной реакции, обусловленной анти-Fy^b-антителами, а Carreras Vescio и соавт. [24] – 1 случай ГБН, купированный двумя заменными гемотрансфузиями.

Dickstein и соавт. [48], Harris [66], van't Veer и соавт. [167] сообщили о 4 случаях выявления у лиц Fy(a+b-) аутоантител, напоминавших анти-Fy^b, которые реагировали с эритроцитами Fy(a-b+), Fy(a+b+) и слабо с эритроцитами Fy(a+b-). С эритроцитами Fy(a-b-) реакция была отрицательной. В одном случае указанные аутоантитела вызвали гемолитическую анемию [167].

Colligan и соавт. [37] получили моноклональные антитела анти-Fy^b, иммунизируя мышей синтетическими пептидами.

Антигены Fy^a и Fy^b

Как уже указывалось выше, антитела анти-Fy^a были впервые обнаружены Cutbush и соавт. [40, 41] в 1950 г. у больного гемофилией, получившего большое количество гемотрансфузий. Вновь открытый антиген был обозначен последними буквами фамилии больного, мистера Duffy, поскольку к тому времени буквы Du уже обозначали слабый антиген D^u системы резус.

Через год, в 1951 г., Ikin и соавт. [73] описали антитела, открывавшие антигенный антиген Fy^b.

Race и соавт. [137] отметили, что некоторые образцы антител анти-Fy^a, особенно агглютинины, проявляли отчетливый эффект дозы. Буквами Fy^x Chown и соавт. [35] обозначили ген, кодирующий слабый вариант антигена Fy^b.

Частота

Частота антигенов Fy^a и Fy^b среди представителей разных рас и этнических групп неодинакова (табл. 10.2).

Таблица 10.2

Распределение фенотипов и генотипов Duffy у представителей разных рас*

Фенотип	Генотип	Частота (%) среди		
		европеоидов	негроидов	монголоидов
$Fy(a+b-)$	$Fy^a/Fy^a (Fy^a/Fy^-)$	20	10	81
$Fy(a+b+)$	Fy^a/Fy^b	48	3	15
$Fy(a-b+)$	$Fy^b/F^b (Fy^b/Fy^-)$	32	20	4
$Fy(a-b-)$	Fy^-/Fy^-	0	67	0

* по Mourant и соавт. [118].

Chown и соавт. [35], Lewis и соавт. [92] обследовали 2182 канадца с помощью сыворотки анти- Fy^b , выявляющей сильный и слабый варианты указанного антигена. Авторы установили, что частота генов Fy^a , Fy^b и F^x составляет 0,425, 0,557 и 0,016, а частота фенотипов $Fy(a+b-)$, $Fy(a+b+)$ и $Fy(a-b+^w)$ – 0,1823, 0,4735 и 0,004 соответственно. Лиц $Fy(a-b-)$ среди канадцев не обнаружено.

Среди жителей Северной Европы чаще встречался ген Fy^b , чем Fy^a . Среди жителей Дальнего Востока, наоборот, аллель Fy^b выявляли реже, чем Fy^a (Lewis и соавт. [91], Mourant и соавт. [118], Shimizu и соавт. [148]).

Частота генов Fy^a и Fy^b у негроидов оказалась более низкой по сравнению с европеоидами (табл. 10.2). Среди монголоидов частота антигена Fy^a превышает 96 %.

В табл. 10.3 приведены данные генотипирования европеоидов и негроидов, полученные Olsson и соавт. [127] с помощью ПЦР.

Таблица 10.3

Частота фенотипов и генотипов Duffy у негров Южной Африки и шведов

Фенотип	Генотип	Частота генотипа (%) среди		Аллель	Частота аллеля (%) среди	
		шведов (n=100)	негров (n=100)		шведов	негров
$Fy(a+b-)$	Fy^a/Fy^a	21	0	Fy^a	41	3
	Fy^a/Fy	0	4	Fy^b	59	15,5
$Fy(a+b+)$	Fy^a/Fy^b	40	2	Fy	0	79,5
$Fy(a-b+)$	Fy^b/Fy^b	39	2			
	Fy^b/Fy	0	29			
$Fy(a-b-)$	Fy/Fy	0	63			

Гены Fy^a и Fy^b наследуются кодоминантно. При обследовании членов 1091 семьи с помощью сывороток анти- Fy^a и анти- Fy^b ожидаемая и фактическая частота фенотипов Duffy совпала (Chown и соавт. [35], Lewis и соавт. [92]).

Среди 1445 обследованных жителей Москвы 1077 (74,84 %) были Fy^a -положительными, 368 (25,16 %) – Fy^a -отрицательными (Т.М. Пискунова [6]).

Молекулярная основа

Секвенирование ДНК ретикулоцитов показало, что специфичность антигенов Fy^a и Fy^b обусловлена заменой нуклеотидов в позиции 125, которая приводит к замене глицина на аспарагин в положении 42 гликопротеина Fy (Adams и соавт. [9], Chaudhuri и соавт. [29], Iwamoto и соавт. [79], Mallinson и соавт. [99], Tournamille и соавт. [164]) (табл. 10.4). Результаты этих исследований подтверждены трансфекцией соответствующих кодирующих ДНК-клонов в клетки линии COS-7 обезьян. В результате трансфекции указанные клетки начинали экспрессировать антигены Fy^a и Fy^b , что можно было выявить с помощью проточной цитофлюориметрии (Tournamille и соавт. [164]). Участок рестрикции аллеля Fy^a обозначен *BanI*.

Замена Ala 100 Thr в домене 2, обусловленная мутацией G 298 A, не влияла на специфичность антигенов.

Как показали Olsson и соавт. [128], у доноров шведов, имевших фенотип $Fy(a-b+)$, гликопротеин Fy в позиции 100 содержал треонин. Среди доноров $Fy(a+b-)$ лиц с аналогичным размещением треонина в гликопротеине Fy не обнаружено.

Таблица 10.4

Аллели, изменяющие экспрессию антигенов Duffy на эритроцитах

Аллели локуса Fy	Нуклеотид в позиции 67	Нуклеотид в позиции 125, аминокислота в положении 42	Нуклеотид в позиции 265, аминокислота в положении 89	Нуклеотид в позиции 298, аминокислота в положении 100
Fy^a	T	G Глицин	C Аргинин	G Аланин
Fy^b	T	A Аспарагин	C Аргинин	G или A Аланин или треонин
Fy^x	T	A Аспарагин	T Цистеин	A Треонин
Fy	C	A Аспарагин	C Аргинин	G Аланин

Гликопротеин Fy, гомологичный на 99 % гликопротеину Fy человека, найден у шимпанзе. У обезьян *Macacus rhesus*, сурков и белок гомология составила 93–94 % (Chaudhuri и соавт. [29]). Все без исключения приматы имели ген, кодирующий в положении 42 аспарагин, из чего был следовал вывод, что аллель Fy^a в эволюции человека появился раньше (Chaudhuri и соавт. [29], Li и соавт. [93]).

Действие ферментов

Антигены Fy^a и Fy^b разрушаются большинством протеолитических ферментов: папаином, фицином, бромелином, проназой и химотрипсином. Трипсин не влияет на указанные антигены (Judson, Anstee [83], Miller и соавт. [110], Morton [116]). Обработка эритроцитов сиалидазой также не сказывается на факторах Fy^a и Fy^b . Ранние сообщения о влиянии трипсина на антигены системы Duffy были обусловлены, как полагают Daniels [43] и Issitt, Anstee [76], искажением результатов из-за примеси химотрипсина.

Хранение нативных эритроцитов в изотоническом растворе хлорида натрия при 12 °C в течение 2 недель приводит к частичной утрате антигенной активности факторов Fy^a , Fy^b , $Fy3$ и других Fy -субстанций, специфически ингибирующих соответствующие антитела (Williams и соавт. [179]).

Фенотип Fy^x

Фенотип Fy^x проявляет себя наличием необычного антигена Fy^b , который реагирует не со всеми образцами сывороток анти- Fy^b . Специфических антител анти- Fy^x не найдено. Это свидетельствует в пользу того, что антиген Fy^x как самостоятельная единица не существует. Тем не менее признак Fy^x наследуется кодоминантно, так же как Fy^a и Fy^b (Chown и соавт. [34, 35], Lewis и соавт. [92]).

Некоторые образцы сывороток анти- Fy^a реагируют слабо с эритроцитами $Fy^a Fy^x$ (Chown и соавт. [35], Lewis и соавт. [92]). По адсорбции – элюции высокоактивных анти- Fy^b -антител можно отличить лиц, имеющих генотип Fy^b/Fy^b от лиц, имеющих генотип Fy^b/Fy^x , однако более четкие результаты получают при использовании ПЦР (Murphy и соавт. [121]).

Фенотип Fy^x [$Fy(a+b^w)$] описывали главным образом у лиц белой расы, среди которых он встречается не столь редко. Среди 1108 обследованных 11 человек были $Fy(a+b^w)$, 1 $Fy(a-b^w)$; частота гена Fy^x составила 0,015 (Lewis и соавт. [92]).

Фенотип Fy^x описан у индейцев Канады (Buchanan и соавт. [23]). Сообщалось о нескольких лицах, которые были гомозиготны по гену Fy^x . Фенотип двоих при первичном тестировании был определен как $Fy(a-b^-)$ (Cedergren, Giles [25], Cook и соавт. [39], Habibi и соавт. [58], Lewis и соавт. [92], Parasol и соавт. [131]).

Помимо супрессии антигена Fy^b у гомозигот Fy^x/Fy^x заметно снижена выраженность других часто встречающихся антигенов Duffy: $Fy3$, $Fy5$ и $Fy6$ (Buchanan и соавт. [23], Habibi et al [58, 59], Mallinson и соавт. [99], Marsh [101], Olsson и соавт. [128], Tournamille и соавт. [162], Yazdanbakhsh и соавт. [183]). Подсчет антигенных участков $Fy6$ с помощью проточной цитофлюориметрии показал, что их количество на эритроцитах $Fy(a-b^+)$ составляет 2200–2400, на эритроцитах Fy^x – от 150 до 250 (Tournamille и соавт. [162]). низкий уровень связывания антител анти- $Fy6$, обусловленный геном Fy^x , наблюдали Tournamille и соавт. [162], Yazdanbakhsh и соавт. [183], используя метод иммуноблоттинга. Авторы полагают, что в присутствии гена Fy^x имеет место угнетение синтеза

гликопротеина Fy, но не конформация его молекулярной структуры с образованием новой специфичности.

Гены Fy^a , Fy^b и Fy^x имеют одинаковые кодирующие последовательности за исключением одной нуклеотидной замены (С 265 Т), приводящей к замещению Arg 89 Cys (Gassner и соавт. [53], Li и соавт. [93], Olsson и соавт. [128], Tougnamille и соавт. [162]) (табл. 10.4). Указанная замена затрагивает первую экстрацеллюлярную петлю гликопротеина Fy (рис. 10.1).

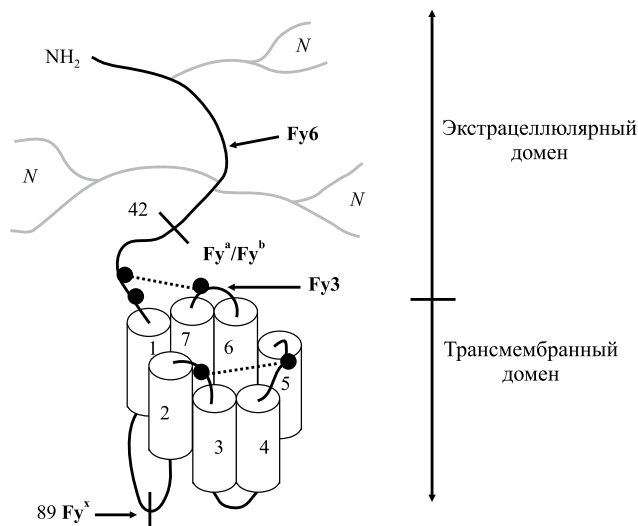


Рис. 10.1. Трехмерная модель Fy-гликопротеина по Mallinson и соавт. [99]. Экстрацеллюлярный домен содержит 3 участка N-гликозилирования. Черными кружками отмечены 5 цистеиновых остатков.

Клетки млекопитающих, подвергнутые трансфекции кДНК- Fy с искусственно встроенным кодоном цистеина в позиции 89, продуцировали меньшее количество субстанций Fy^b , $Fy3$ и $Fy6$ по сравнению с клетками, подвергнутыми трансфекции кДНК нормальных генов Fy^a и Fy^b , в которых вместо Arg в позиции 89 присутствует Lys (Tamasauskas и соавт. [155]).

Ген Fy^x кодирует треонин в позиции Ala 100 Thr, а также имеет замену С 190 Т в интроне гена FY (Gassner и соавт. [53]). Эксперименты по направленному мутагенезу со встраиванием участков ДНК, кодирующих Ala 100 Thr, показали, что замены в этой позиции не влияют на экспрессию антигенов Duffy (Yazdanbakhsh и соавт. [183]).

Генная частота Fy^x , установленная по мутации Arg 89 Cys при обследовании 100 шведов и 300 австрийцев, соответствовала 0,025 и 0,015; при обследовании 100 южноафриканских негров ген Fy^x не обнаружен (Gassner и соавт. [53], Olsson и соавт. [128]). Тем не менее, ген Fy^x проявлял некоторые признаки гетерогенности. У одних индивидов, имеющих фенотип Fy^x , последовательность,

кодирующая антиген Fy^b , не отличалась от нормы, у других наблюдали делецию на участке SP-1, расположенном выше стартовой точки считывания (Moulds и соавт. [117]).

Фенотип $Fy(a-b-)$

Фенотип $Fy(a-b-)$ был впервые выявлен Sanger и соавт. [144] при исследовании крови доноров (американских негров) сыворотками анти- Fy^a и анти- Fy^b . Оказалось, что большинство лиц указанной расовой принадлежности являются $Fy(a-b-)$. Такие результаты позволили высказать предположение о существовании рецессивного аллеля в локусе *Duffy*. Этот молчащий аллель получил обозначение *Fy*. Частота фенотипа $Fy(a-b-)$ составила 63 % среди негров Нью-Йорка, Вест-Индии (Race, Sanger [136]) и Южной Африки (Olsson и соавт. [127]), а среди других африканских популяций она оказалась еще более высокой (Mourant и соавт. [118]). Все 1168 обследованных жителей сельских районов Гамбии имели фенотип $Fy(a-b-)$ (Welch и соавт. [176]).

Данные посемейных исследований в 53 негритянских семьях позволили подтвердить первоначальное предположение о существовании молчащего аллеля *Fy* (Race, Sanger [136]). Эффект дозы, выявляемый некоторыми образцами антител анти- Fy^a , позволил установить, что практически все европеоиды $Fy(a+b-)$ имеют генотип Fy^a/Fy^a и содержат двойную дозу антигена Fy^a , а негроиды имеют генотип Fy^a/Fy , их эритроциты несут 1 дозу антигена Fy^a и реагируют с антителами анти- Fy^a менее интенсивно, чем эритроциты $Fy(a+)$ европеоидов (Sanger и соавт. [144]).

Хотя эритроциты $Fy(a-b-)$ лишены *Fy*-гликопротеина (Chaudhuri и соавт. [28, 30]), последний у негроидов экспрессирован на клетках эндотелия посткапиллярных венул в мягких тканях и синусах селезенки (Peiper и соавт. [132]). Транскрипты гена *FY* (иРНК) не были выявлены в костном мозге лиц $Fy(a-b-)$, однако их обнаружили в других тканях (легкие, селезенка, толстая кишка) (Chaudhuri и соавт. [29]). Кодировочная последовательность аллеля *Fy* оказалась идентичной кодирующей последовательности аллеля Fy^b (Chaudhuri и соавт. [28, 29], Iwamoto и соавт. [79], Mallinson и соавт. [99], Peiper и соавт. [132], Tournamille и соавт. [164]), однако в промоторной области имелась нуклеотидная замена T > C, расположенная на 33 позиции выше стартовой точки считывания для эритроидных транскриптов, на 66 позиций выше такой же точки для образования большого транслирующего кодона (позиция 67), включая участок рестрикции *StyI* (Iwamoto и соавт. [78], Tournamille и соавт. [160]). Эта мутация внутри последовательности GATA (с заменой CTTATCT на CTTACCT) прерывает связывание эритроидспецифического фактора транскрипции GATA-1 и тем самым препятствует экспрессии антигенов *FY* на эритроидных клетках, при этом другие типы клеток не затрагиваются.

Iwamoto и соавт. [78], Tournamille и соавт. [160] провели эксперименты по трансфекции эритроидной клеточной линии человека (HELa) и линии эндотелиальных клеток промоторным регионом гена Fy^b и гена, кодирующего

хлорамфениколацетилтрансферазу (ХАТ). В клетках, подвергнутых трансфекции, отметили высокий уровень ХАТ-активности. Трансфекция клеток фрагментами ДНК, содержащими *Fy*-специфическую T 33 C GATA-мутацию, не приводила к появлению ХАТ-активности в эритроидных клетках, однако в клетках эндотелиальной линии ее наблюдали.

Из 1062 обследованных жителей Папуа – Новой Гвинеи 23 оказались гетерозиготными по *Fy^a*-специфической последовательности Gly 42 и GATA-мутации, типичной для аллеля *Fy*. Частота аллеля составила 0,022 (Zimmerman и соавт. [184]). По-видимому, указанный аллель ведет себя как молчащий в отношении эритроидных клеток, поскольку эритроциты таких лиц имеют слабую экспрессию антигена *Fy_b* по сравнению с эритроцитами гомозигот *Fy^a/Fy^a*.

Фенотип *Fy(a-b-)*, типичный для негроидов, встречается крайне редко среди представителей других рас и этнических групп (Mourant и соавт. [118]). Он не был найден среди 6 тыс. белых жителей Австралии при их обследовании с помощью сыворотки анти-*Fy3* (Albrey и соавт. [10]).

Chown и соавт. [35], Lewis и соавт. [92] рассчитали, что частота гена *Fy* среди лиц белой расы составляет около 0,001; ожидаемая частота фенотипа *Fy(a-b-)* – 1 на 1 млн. В нескольких семьях выявлено необычное наследование генов *Fy^a* и *Fy^b*, обусловленное, как полагают Chown и соавт. [35], присутствием аллеля *Fy^x*.

Людей *Fy(a-b-)* среди европеоидов и монголоидов обычно идентифицировали в связи с обнаружением в сыворотках их крови активных антител анти-*Fy3*. У одной из австралийских женщин *Fy(a-b-)* имелась делеция 14 пар кодонов гена *FY* (Albrey и соавт. [10]), которая изменяла рамку считывания и приводила к прекращению трансляции (Mallinson и соавт. [99]). Молекулярно-генетические методы исследования позволили выявить у 3 неродственных лиц гомозиготность по нонсенс-мутациям, приведшим к формированию фенотипа *Fy(a-b-)*:

- G 408 A (Trp 136 Stop) в гене *Fy^a* у англичанки (Rios и соавт. [139]);
- G 407 A (Trp 96 Stop) в гене *Fy^b* у ливанской еврейки (Rios и соавт. [139]);
- G 287 A (Trp 136 Stop) в гене *Fy^a* у индианки из Канады (Buchanan [23], Rios и соавт. [139]).

Tsuneyama и соавт. [165] наблюдали японку *Fy(a-b-)*, без антител, имевшую делецию C327, которая приводила к остановке считывания 12 кодонов ниже 120-го.

Каждая из мутаций, описанных выше, проявляла себя отсутствием экспрессии антигенов Duffy на эритроцитах в отличие от GATA-мутаций, способствующих формированию африканского варианта фенотипа *Fy(a-b-)*, при котором Duffy-гликопротеины экспрессированы на неэритроидных клетках.

Фенотип *Fy(a-b-)* без антител анти-*Fy3* описан у чешских цыганок (Libich и соавт. [94], Pisacka и соавт. [134]), белой женщины шотландско-швейцарского происхождения, имевшей GATA-мутацию, характерную для негроидов.

Гликопротеин Fy и ген Fy

Moore и соавт. [115], используя методы иммунопреципитации, установили, что антиген Fy^a присутствует на 3 протеинах, имеющих мол. массу 39, 64 и 85 кДа. Иммуноблоттинг с антителами анти-Fy^a позволил выявить структуры с мол. массой 35 – 43 (Hadley и соавт. [60]) и 40–50 кДа (Tanner и соавт. [156]). Субстрат, выделенный электроолюцией из протеинов 35–43 кДа, ингибировал антитела анти-Fy^a [60]. Аналогичные результаты получили Nichols и соавт. [124], Riwoom и соавт. [140], использовавшие иммуноблоттинг с моноклональными антителами анти-Fy₆.

Обработка эритроцитов эндо-F-гликаназой, N-гликаназой и сиалидазой снижала мол. массу выделяемых с помощью иммуноблоттинга Fy-гликопротеинов до 4 кДа (Hadley и соавт. [60], Tanner и соавт. [156]).

Riwoom и соавт. [140] и Wasniowska и соавт. [172] выделили низкомолекулярные фракции из очищенных Fy-гликопротеинов и третичных структур, полученных из них. Указанные исследования свидетельствовали о том, что Fy-гликопротеины N-гликозилированы и слабо O-гликозилированы. Разная степень N-гликозилирования, вероятно, и обуславливает колебания мол. массы Fy-гликопротеинов в широком диапазоне (Chaudhuri и соавт. [30]).

Chaudhuri и соавт. [30] посредством иммунопреципитации моноклональными антителами анти-Fy₆ выделили Fy-гликопротеин с мол. массой 36–43 кДа вместе с олигомерами большей мол. массы, последние также реагировали с указанными антителами. Другие из сопутствующих протеинов не реагировали в реакции иммунного окрашивания с антителами анти-Fy₆. Картирование пептидов, выделенных из эритроцитов Fy(a+b⁻) и Fy(a-b⁺), существенных различий не выявило (рис. 10.2).

MGNCLHRAEL	SPSTENSSQL	DFEDVWNSSY	GVNDSFPDGD	YDANLEAAAP	50
CHSCNLLDDS	ALPFFILTSV	LGILASSTVL	FMLFRPLFRW	QLCPGWVPLA	100
QLAVGSALFS	IVVPVLAPGL	GSTRSSALCS	LGYCVWYGSA	FAQALLLGCH	150
ASLGHRLGAG	QVPGLTLGLT	VGIWCVAALL	TLFVTLASGA	SGGLTCLIYS	200
TELKALQATH	TVACLAIFVL	LPLGLFGAKG	LKKALGMGPG	PWMNILWAWF	250
IFWWPHGVVL	GLDFLVRSKL	LLLSTCLAQQ	ALDLLLNLAE	ALAILHCVAT	300
PLLLALFCHQ	ATRLLPLSLP	LPEGWSSHLD	TLGSKS		336

Рис. 10.2. Аминокислотная последовательность Fy-гликопротеина.

Chaudhuri и соавт. [28], изучив последовательность аминокислот в очищенных Duffy-гликопротеинах, сконструировали олигонуклеотидные праймеры и с помощью ПЦР изменили кодирующий участок ДНК, полученной от лиц Fy(a-b⁺). Затем этот продукт был использован для выделения кодирующей ДНК из библиотеки ДНК костномозговых клеток человека. В результате исследования получен пептид из 338 аминокислот с мол. массой 35,7 кДа (рис. 10.3).

Neote и соавт. [123] установили, что Fy-гликопротеин структурирован в виде α-спиралей, 7 раз пересекающих мембрану эритроцитов, имеет

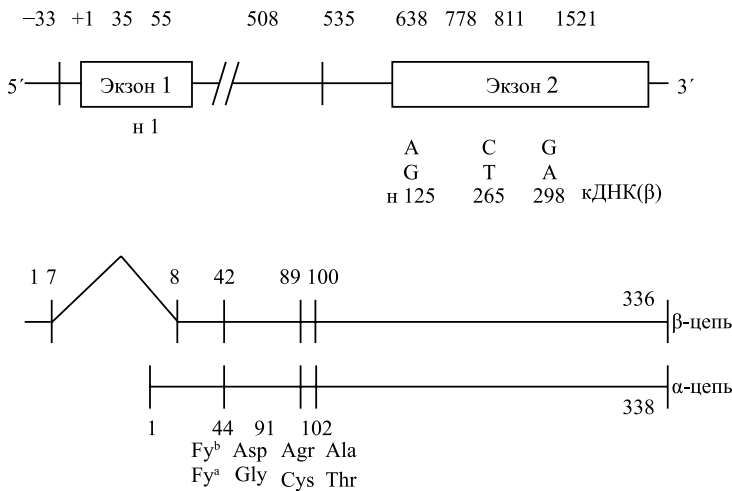


Рис. 10.3. Генетическая карта локуса *Fcγ*.

экстрацеллюлярный N- и цитоплазматический C-домены (см. рис. 10.1). Такое строение свойственно хемокиновым рецепторам (Ji и соавт. [81], Murdoch, Finn [120]). Экстрацеллюлярный домен, состоящий из 65 аминокислот, имеет 3 участка N-гликозилирования – позиции 16, 27 и 33. Антитела анти-Fcγ₆ реагировали с синтетическим пептидом, представляющим собой фрагмент N-терминального домена Fcγ-гликопротеина.

Первая из полученных образцов Duffy кДНК была представлена одним экзонном (Chaudhuri и соавт. [29], Iwamoto и соавт. [79], Tournamille и соавт. [160]).

Позднее Iwamoto и соавт. [77] показали, что в незритроидных тканях преобладают транскрипты, состоящие из двух экзонов, разделенных 479 парами кодонов. Первый экзон кодирует семь N-терминальных аминокислот Fcγ-гликопротеина, включая иницирующий трансляцию метиониновый кодон. Терминальный участок молекул Fcγ-гликопротеина представлен последовательностью MGNCLHRAEL (Iwamoto и соавт. [77]).

В регионе 5' гена *Fcγ* нет TATA- и CAAT-боксов, однако имеется несколько участков SP1 и GATA, препятствующих транскрипции (Iwamoto и соавт. [79], Tournamille и соавт. [160]).

Генотипирование

Установление нуклеотидных замен, обуславливающих специфичность Fcγ^a, Fcγ^b и Fcγ, позволило проводить генотипирование плодов беременных, сенсбилизированных к антигену Fcγ^a, с целью оценки риска ГБН (Goodrick и соавт. [55]). Нуклеотидная замена G 159 A, определяющая различия Fcγ^a/Fcγ^b, создает сайт рестрикции *Ban*I в аллеле Fcγ^a, а замена T 67 C – сайт *Sty*I, определяющий различия Fcγ/Fcγ^{ab} аллеля Fcγ (Iwamoto и соавт. [78], Tournamille и соавт. [160]). Генотип устанавливают с помощью ПЦР с использованием аллельспецифических праймеров C 67 (Fcγ), T 67 (Fcγ^a или Fcγ^b), G 159 (Fcγ^a), A 159 (Fcγ^b или Fcγ)

(рис. 10.4) (Hessner и соавт. [69], Mullighan и соавт. [119], Olsson и соавт. [127]). Использование комбинаций пар праймеров позволяет усилить продукты реакции и проследить последовательности кодонов (см. табл. 10.4).

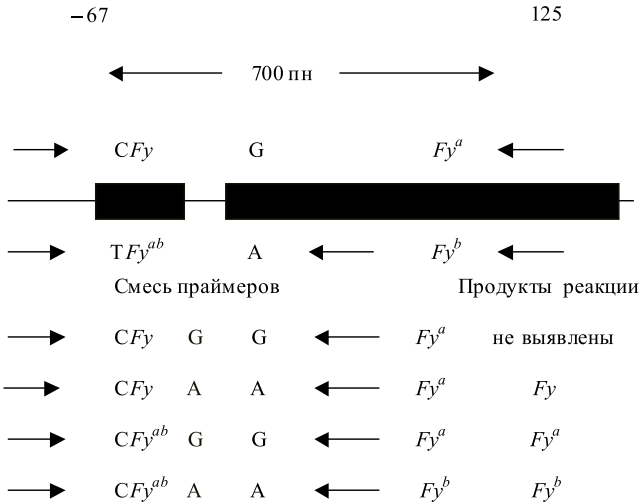


Рис. 10.4. Принцип Duffy-генотипирования с использованием ПЦР и аллельспецифических праймеров $C \leftarrow Fy^a$, $A \rightarrow Fy^{ab}$ и $G \leftarrow Fy^a$, $A \leftarrow Fy^b$.

Больные серповидно-клеточной анемией, систематически получающие гемотрансфузии, часто образуют антитела к различным аллоантигенам эритроцитов, в том числе антигенам Duffy. Генотипирование доноров и реципиентов облегчает процесс подбора совместимых пар по указанной системе. Люди $Fy(a+b-)$ отличаются по способности вырабатывать клинически значимые анти- Fy^b -антитела, которые могут вырабатываться только у лиц с генотипом Fy^a/Fy^a , но не Fy^a/Fy , поскольку аллель Fy кодирует синтез Fy^b -гликопротеина в неэритроидных клетках. Таким образом, иммунная система лиц Fy^a/Fy не воспринимает антиген Fy^b как чужеродный.

Другие антигены Fy и антитела к ним

Fy3

Антиген Fy3 присутствует на эритроцитах всех людей, за исключением $Fy(a-b-)$. Он широко распространен среди европеоидов и монголоидов, но встречается редко среди жителей некоторых регионов Западной Африки. В отличие от факторов Fy^a и Fy^b , антиген Fy3 устойчив к действию протеолитических ферментов (Albrey et al [10], Buchanan и соавт. [23], Daniels [42], Mannessier и соавт. [100], Oberdorfer и соавт. [126]). Эритроциты приматов содержат антиген Fy3, а антигены Fy^a и Fy^b на них отсутствуют (Tippett, Gavin [157])

Антитела анти-Fy³ впервые обнаружены Albrey и соавт. [10] у австралийки Fy(a-b-), имевшей 3 беременности и получавшей гемотрансфузии. Антитела реагировали одинаково интенсивно с эритроцитами Fy(a+b-), Fy(a+b+) и Fy(a-b+), не разделялись на анти-Fy^a и анти-Fy^b дифференциальной адсорбцией. Четыре других найденных образца антител анти-Fy³ реагировали несколько интенсивнее с эритроцитами, содержащими антиген Fy^a (Mannessier и соавт. [100]).

Антитела анти-Fy³ редко вырабатываются у негроидов, хотя имеются сообщения о выявлении у них нескольких таких образцов (Jensen и соавт. [80], Kosinski и соавт. [85], Molthan, Crawford [114], Oakes и соавт. [125], Oberdorfer и соавт. [126], Sosler и соавт. [150]). Гораздо чаще у негроидов Fy(a-b-), получавших многократные гемотрансфузии, выявляли антитела анти-Fy^a. Тем не менее, антитела Duffy встречаются редко и среди этой категории реципиентов. Так, скрининг сывороток 566 реципиентов-негроидов Fy(a-b-) во Франции ни в одном случае не выявил антител системы Duffy (LePennec и соавт. [89]).

Негроиды Fy(a-b-) гомозиготны по аллелю *Fy* и мутации в GATA-1 для эритроидных клеток. И хотя их эритроциты имеют фенотип Fy:-3, другие клетки экспрессируют гликопротеины Duffy (Peiper и соавт. [132]). Независимо от мутации в GATA-1 структура генов *Fy^b* и *Fy* гомологична, поэтому гомозиготы *Fy/Fy* экспрессируют антигены Fy^b и Fy³ в неэритроидных тканях. Это позволяет объяснить редкость антител анти-Fy³, а также анти-Fy^b среди негроидов Fy(a-b-). В то же время они способны вырабатывать антитела анти-Fy^a. Молекулярная структура фенотипа Fy(a-b-) негроидов, выработавших антитела анти-Fy³, отличается от таковой у негроидов *Fy/Fy*, не содержащих указанных антител. Более того, антитела анти-Fy³, образовавшиеся у негроидов Fy(a-b-) респондеров, способны улавливать различия в Duffy-гликопротеинах, экспрессированных на разных образцах эритроцитов и неэритроидных клеток.

Антитела анти-Fy³, полученные от негроидов, реагируют слабо или вовсе не реагируют с эритроцитами новорожденных (Kosinski и соавт. [85], Molthan, Crawford [114], Oakes и соавт. [125]), а антитела той же специфичности от лиц других рас реагируют с эритроцитами взрослых и новорожденных одинаково интенсивно (Buchanan и соавт. [23], Mannessier и соавт. [100]). Антигены Duffy присутствуют на эндотелиальных клетках.

Описаны немедленные и отсроченные гемолитические трансфузионные реакции (Mannessier и соавт. [100], Olteanu и соавт. [129], Vengelen-Tyler [168]), а также случаи легкой ГБН (Kosinski и соавт. [85], Molthan, Crawford [114], Oakes и соавт. [125]), обусловленные анти-Fy³-антителами. ГБН купировали фототерапией (Albrey и соавт. [10], Buchanan и соавт. [23]).

Мышинные моноклональные антитела анти-Fy³ в серологических реакциях проявляли себя так же, как и поликлональные аллогенные.

Исследования клеток насекомых, подвергнутых трансфекции кДНК, кодирующей гибридные молекулы Fy-гликопротеина и интерлейкина 8, показали, что

моноклональные антитела анти-Fy₃ распознают эпитопы, расположенные на 3-й экстрацеллюлярной петле Fy-гликопротеина (Lu и соавт. [96]). Аллогенные поликлональные антитела анти-Fy₃ выявляют эпитопы более чем одного региона молекулы Fy-гликопротеина.

МКА Анти-Fy₃ часто используют для быстрого поиска доноров Fy(a-b-) среди доноров негров. Потребность в многократных трансфузиях таких эритроцитов весьма велика при лечении негров, страдающих серповидно-клеточной анемией (Sandler и соавт. [143]).

Fy₄

После того как Sanger и соавт. [144] обосновали возможность существования молчащего аллеля Fy, обуславливающего высокую частоту фенотипа Fy(a-b-) среди негроидов, были предприняты безуспешные попытки найти антитела анти-Fy или анти-Fy^c у реципиентов белой расы, получавших трансфузии крови от доноров негров. В 1973 г. Behzad и соавт. [19] описали антитела, найденные у негритянки Fy(a+b+), страдавшей серповидно-клеточной анемией и получившей множество трансфузий. По характеру реагирования антитела приближались к предсказанным анти-Fy^c-антителам, но это не были антитела анти-Fy^c-специфичности. Они были обозначены анти-Fy₄. Реакция антител усиливалась после обработки эритроцитов папаином [19].

Исследования, проведенные с анти-Fy₄-антителами в 3 лабораториях, внесли сомнения относительно принадлежности анти-Fy₄-антител к системе Duffy. В частности эритроциты, лишенные Fy-гликопротеина, давали с анти-Fy₄-антителами слабopоложительные реакции (Behzad и соавт. [19], Buchanan и соавт. [23]). Не удалось провести генетических посемейных исследований. Единственный образец антител анти-Fy₄ оказался нестабильным при хранении, в связи с чем исследования в этом направлении стали невозможными (Reid, Lomas-Francis [138]).

Fy₅

Антиген Fy₅ близок по серологическим свойствам антигену Fy₃, но отличается от последнего тем, что отсутствует у лиц Rh_{null} (Daniels [43], Issitt, Anstee [76], Reid, Lomas-Francis [138], Westhoff, Reid [178]). Он слабо экспрессирован на эритроцитах -D-/-D-, однако присутствует на эритроцитах лиц Fy(a-b-), не относящихся к негроидам (табл. 10.5). Подобно антигену Fy₃ антиген Fy₅ устойчив к действию протеолитических ферментов и присутствует в одинаковой степени на эритроцитах взрослых и новорожденных (Colledge и соавт. [36], DiNapoli и соавт. [49]).

Характер реагирования анти-Fy₅-антител позволяет полагать, что они взаимодействуют со структурами, интегрированными с Rh-протеинами и Rh-ассоциированными гликопротеинами (RhAG).

Характер реагирования антител анти-Fy3, анти-Fy5 и анти-Fy6

Эритроциты	Реакция с антителами		
	анти-Fy3	анти-Fy5	анти-Fy6
Fy(a+b-)	+	+	+
Fy(a+b+)	+	+	+
Fy(a-b+)	+	+	+
Fy(a-b-) негров	-	-	-
Fy(a-b-) европейцев	-	+	нд
Fy(a-b+ ^w), (Fy ^x /Fy ^x)	сл	сл	сл
Rh _{null}	+	-	+
-D-	+	сл	+
Энзимированные	+	+	-

« + » – положительная, « - » – отрицательная,
сл – слабовыраженная реакция, нд – нет данных.

Найдено по меньшей мере 6 образцов антител указанной специфичности – все у реципиентов черной расы с фенотипом Fy(a-b-), главным образом у больных серповидно-клеточной анемией, получавших гемотрансфузии (Bowen и соавт. [21], Chan-Shu [26], Colledge и соавт. [36], DiNapoli и соавт. [49], Vengelen-Tyler [168]). Во всех случаях сыворотки сенсibilизированных содержали смесь антител анти-Fy5 и анти-Fy^a (Vengelen-Tyler [168]). Антитела анти-Fy5 не удается разделить методами адсорбции. Эритроциты некоторых лиц с парциальными антигенами Rh слабо реагировали с анти-Fy5-антителами, еще раз подтверждая положение о том, что антигены Duffy имеют некоторую связь с антигенами резус (Meredith [104]). Эритроциты лиц, гомозиготных по гену Fy^x, также несут слабый антиген Fy5 (Marsh [101]).

Антитела анти-Fy5 описаны как причина замедленных гемолитических посттрансфузионных реакций (Bowen [21], Chan-Shu [26], Vengelen-Tyler [168]). У одного больного описаны 2 трансфузионные реакции, одна из которых была обусловлена антителами анти-Fy^a, другая – анти-Fy5 (Bowen [21]).

Fy6

Nichols и соавт. [124], Riwoom и соавт. [140] получили 2 образца мышинных моноклональных антител против часто встречающегося антигена, напоминавшего Fy3. Однако в отличие от антигена Fy3, открываемый полученными антителами антиген разрушался после обработки папаином, фицином и химотрипсином. Антиген получил обозначение Fy6, соответствующие антитела – анти-Fy6.

Антитела анти-Fy6 аллогенного происхождения не найдены (Daniels [43]).

Оба образца упомянутых моноклональных антител распознавали линейные эпитопы, представленные аминокислотными остатками QLDFEDV в позициях 19–25 на N-терминальном экстрацеллюлярном домене Fy-гликопротеина (Wasniowska и соавт. [170, 173, 174]). Удалось выделить Fy-гликопротеин, напомиавший структуру, делающую возможной инвазию эритроцитов малярийными паразитами *Plasmodium vivax* (Chaudhuri и соавт. [30], Riwom и соавт. [140]).

Антиген Fy₆ присутствует на эритроцитах низших обезьян.

Онтогенез, распределение в тканях

Антигены Fy^a и Fy^b появляются на 6–7-й неделе эмбрионального развития (Toivanen и соавт. [158, 159]), выраженность их такая же, как на эритроцитах взрослых, и остается неизменной на протяжении всего периода внутриутробного развития плода.

Противоречивые результаты получены при изучении сроков появления антигена Fy₆. В одних исследованиях появление указанного лиганда констатировалось в одинаковые сроки с появлением гликопротеинов Lutheran, т. е. на 2–3-й мес. внутриутробного развития, в других – приблизительно в одно и то же время с формированием гликофоринов C (Bony и соавт. [20], Daniels, Green [44], Southcott и соавт. [151]).

Эритроциты Fy(a+b-) и Fy(a-b+) несут по 13 000–14 000 антигенных участков Fy^a и Fy^b на одну клетку. Количество антигенных участков Fy^a и Fy^b на эритроцитах Fy(a+b+) вдвое меньше – по 6000–7000 (Masouredis и соавт. [103]). После обработки эритроцитов папаином число антигенных участков редуцируется более чем на 85 %.

Nichols и соавт. [124], Riwom и соавт. [140] с помощью радиоиммунного метода, используя моноклональные антитела анти-Fy₆, обнаружили на одном эритроците от 6000 до 12 200 участков антигена Fy₆.

Уровень экспрессии антигена Fy₆ на 50 % выше на ретикулоцитах, чем на зрелых эритроцитах (Woolley и соавт. [181, 182]).

Помимо эритроцитов антиген Fy₆ выявлен на клетках эндотелия посткапиллярных венул во всех органах, за исключением печени (Chaudhuri и соавт. [27], Hadley и соавт. [61]), а также на волокнах Пуркинье нейронов (Horuk и соавт. [72]). Анализ кодирующих последовательностей ДНК подтвердил, что почечные и эритроидные изоформы Duffy-гликопротеинов практически идентичны. Небольшие различия в их мол. массе, вероятно, обусловлены неодинаковым гликозилированием (Chaudhuri и соавт. [27], Hadley [62], Neote и соавт. [123]).

Duffy-гликопротеины выявлены с помощью кроличьих антител в эпителии почечных канальцев и альвеол (Chaudhuri и соавт. [27]), а также в незритроидных тканях негров Fy(a-b-) (Peiper [132]).

РНК-транскрипты гена *FY* были выявлены методом гибридизации в костном мозге лиц фенотипов Fy(a+b-), Fy(a+b) и Fy(a-b+), но не Fy(a-b-) (Chaudhuri и соавт. [28, 29]). Эти транскрипты обнаруживали в тканях легких, мышц, селезенки, толстой кишки, сердца, поджелудочной железы, почек и головного мозга (Chaudhuri и соавт. [29]),

Hadley и соавт. [61], Neote и соавт. [123]), а также в тканях органов негроидов с фенотипом Fy(a-b-) (Chaudhuri и соавт. [29]). Хотя величина большинства транскриптов составляла 1,35 кб, Le Van Kim и соавт. [86] установили, что в тканях головного мозга преобладали транскрипты величиной 7,5 кб. Два вида транскриптов различались между собой в области нетранслируемого 5'-региона, однако кодировали синтез одного и того же пептида. Тем не менее, Neote и соавт. [123] сообщили, что в головном мозге плода транскрипты имели величину 8,5 кб, а у взрослых – размером 1,35 кб.

Антигены Fy^a и Fy^b не выявлены на лимфоцитах, моноцитах, нейтрофилах и тромбоцитах (Dunstan и соавт. [50, 51]).

Гликопротеины Duffy как хемокиновые рецепторы

Гликопротеины Duffy способны связываться с хемокинами, относящимися к факторам воспаления и хемотаксиса, поэтому их нередко обозначают как DARC (Duffy antigen receptor chemokine). Хемокины участвуют во многих межклеточных взаимодействиях, в том числе в активации лейкоцитов (Rollins [141]). Существует 3 больших класса хемокинов: C-X-C, C-C и C, обозначенных так в связи с позицией цистеинового остатка в N-терминальном участке пептида. Большинство хемокиновых рецепторов эритроцитов представлено семейством интегральных гликопротеинов. Трансмембранные гликопротеины G-типа представляют группу протеинсвязывающих рецепторов (Ji и соавт. [81], Murdoch, Finn [120]), воспринимающих экстрацеллюлярные сигналы через феромоны, нейромедиаторы и гормоны. Хемокиновые рецепторы специфичны к одному или нескольким гликопептидам.

Duffy-гликопротеины связываются с хемокинами C-X-C и C-C (Darbonne и соавт. [45], Noguk и соавт. [71], Neote и соавт. [122]). Некоторые хемокины C-X-C идентифицированы как интерлейкины-8 и факторы стимуляции роста меланомы (MGSA). Хемокины C-C участвуют в формировании рецепторов T-клеток и продукции факторов хемотаксиса для моноцитов (RANTES, MCP-1). Гликопротеин Duffy не содержит рецепторов для хемокина C – фактора хемотаксиса лимфоцитов (Szabo и соавт. [153]). В отличие от других протеинов G-типа, в структуре Duffy-гликопротеина нет мотива Asp-Arg-Tyr (DRY) во втором цитоплазматическом домене, последний взаимодействует с протеином, связывающим гуанозинтрифосфат (Hadley, Peiper [63]).

Эритроциты лиц Fy(a-b-) не обладают способностью связывать хемокины (Noguk и соавт. [70], Tournamille и соавт. [162]), а эритроциты Fy(a-b⁺) связывают некоторое количество указанных субстанций (Tournamille и соавт. [162], Zimmerman и соавт. [184]).

Хемокиновые рецепторы располагаются на второй и четвертой экстрацеллюлярной петле Duffy-гликопротеина вблизи одной из дисульфидных связей (Tournamille и соавт. [161, 163]).

Антитела к антигенам Fy^a, Fy^b и Fy^b, связывающиеся с соответствующими эпитопами Duffy-гликопротеина, и моноклональные антитела анти-Fy³ способны блокировать хемокины (Chaudhuri и соавт. [31], Nausman и соавт. [67], Noguk и

соавт. [70], Lu и соавт. [96], Szabo и соавт. [153], Tournamille и соавт. [163]).

Интерлейкин-8 связывается с эритроцитами, обработанными трипсином, силидазой, N-гликаназой, но не связывается с эритроцитами, обработанными папаином и α -химотрипсином (Wasniowska и соавт. [171]). Два последних фермента расщепляют N-терминальный домен Duffy-гликопротеина.

Физиологические функции Duffy-гликопротеинов до конца не ясны. Высказывались предположения, что Duffy-гликопротеины эритроцитов адсорбируют избыточное количество воспалительных хемокинов (Darbonne и соавт. [45]) и интерлейкина-8, содержание которого повышается в плазме крови при инфаркте миокарда (de Winter и соавт. [47]). Однако в действительности эта функция эритроцитов вряд ли имеет столь существенное значение, поскольку у многих людей, особенно у негроидов, Duffy-гликопротеины на эритроцитах отсутствуют.

Как уже отмечалось выше, Duffy-гликопротеины содержатся и в незэритроидных клетках, в том числе у лиц $Fy(a-b-)$, включая негроидов. Почечная изоформа Duffy-гликопротеина связывала хемокины в той же степени, что и эритроцитарная (Hadley и соавт. [61]).

Hadley и Peiper [63] полагают, что высокая консервативность гена *FY*, проявляющаяся в разных тканях, свидетельствует о важной роли Duffy-гликопротеинов в физиологии человека.

Клетки эритроидной линии K562, подвергнутые трансфекции кодирующей ДНК гена *FY*, связывали хемокины (Peiper и соавт. [132]). Duffy-гликопротеин присутствовал как трансмембранный структурный элемент в эндотелиальных клетках (Chaudhuri и соавт. [27]). Он может принимать участие в эндоцитозе, и возможно при этом инициирует синтез факторов хемотаксиса, вызывающих миграцию лейкоцитов (Hadley, Peiper [63], Lee и соавт. [87]). Существенное повышение содержания Duffy-гликопротеина отмечено в тканях почек ВИЧ-инфицированных лиц, а также больных уремией с гемолитическим синдромом. Последнее дает основание полагать, что Duffy-гликопротеины могут играть определенную роль в патогенезе воспалительных процессов в почечной ткани (Lu и соавт. [95]).

Гены, гомологичные генам *FY* человека, обнаружены у обезьян, коров, свиней, кроликов и мышей (Chaudhuri и соавт. [29], Hadley, Peiper [63], Luo и соавт. [97]). Эритроциты мышей связывали хемокины мыши и человека (Szymanski и соавт. [154]) так же, как и клетки эритроидной линии K562, подвергнутые трансфекции кДНК *Dfy* – мышинным гомологом гена *FY* человека (Luo и соавт. [97]). Мыши, дефицитные по гену *Dfy*, были соматически здоровы и их реакция на инъекцию воспалительных хемокинов не отличалась от таковой у обычных животных (Dawson и соавт. [46], Luo и соавт. [98]).

Некоторые лица $Fy(a-b-)$, гомозиготные по мутации, инактивирующей ген *FY*, соматически здоровы, несмотря на полное отсутствие в их тканях Duffy-гликопротеинов. Вероятно, при отсутствии Duffy-гликопротеинов их биологическую функцию могут выполнять другие структуры (Daniels [43]).

Антигены Duffy и малярия

Малярийный паразит *Plasmodium vivax* вызывает четырехдневную форму малярии, которая протекает более легко, чем заболевание, вызываемое *Plasmodium falciparum*. Большинство негроидов не подвержены малярии, вызываемой *P. vivax*.

Miller и соавт. [109, 110], а затем Hadley и соавт. [62, 63] установили, что эритроциты Fy(a-b-) *in vitro* невосприимчивы к инвазии обезьяньими малярийными паразитами *Plasmodium knowlesi*. До Miller и соавт. инвазию эритроцитов не связывали с фенотипом клеток по системе Duffy. Это стало очевидным после проведения аналогичных экспериментов с *P. vivax* (Barnwell и соавт. [17]).

Среди искусственно зараженных *P. vivax* 17 добровольцев (11 негров и 6 белых) симптомы заболевания развились у всех, за исключением 5 негров с фенотипом Fy(a-b-) (Miller и соавт. [109]).

Среди 420 жителей Гондураса, из которых 247 имели фенотип Fy(a-b-), 14 (7 негров и 7 белых) болели малярией, вызванной *P. vivax*. Все 14 были Duffy-положительными (Spencer и соавт. [152]).

Антитела к *P. vivax* обнаруживали исключительно у Duffy-положительных лиц, а антитела к *P. falciparum* – с одинаковой частотой у Duffy-положительных и Duffy-отрицательных лиц (Spencer и соавт. [152]).

Весьма вероятно, что высокая частота фенотипа Fy(a-b-) среди жителей Африки является результатом естественного отбора особей, устойчивых к инфицированию *P. vivax*. Лица, гомозиготные по молчащему гену *Fy*, имеют селективное преимущество, поскольку не болеют малярией. В некоторых районах Западной Африки частота гена *Fy* среди населения достигает почти 100 %, хотя *P. vivax* в этих областях не встречается (Welch и соавт. [176]). Элиминацию паразитов в этих районах объясняют отсутствием подходящего объекта (людей Fy+) для реализации жизненного цикла плазмодия.

Эритроциты Fy(a-b-) устойчивы *in vitro* к инвазии *P. vivax* и *P. knowlesi*, в то время как в эритроциты Fy(a+b+) указанные малярийные плазмодии проникают (Barnwell и соавт. [17], Miller и соавт. [108, 110]). Устойчивость эритроцитов Fy(a-b-) представителей других рас (индейцы, австралийцы) к инвазии *P. knowlesi* не изучена.

Малярийные плазмодии *P. knowlesi* способны связаться с эритроцитами Fy(a-b-), однако не могут проникать внутрь (Mason и соавт. [102], Miller и соавт. [107, 110]). Инвазия Duffy-положительных эритроцитов *P. vivax* и *P. knowlesi* блокируется моноклональными антителами анти-Fy_b (Barnwell и соавт. [17], Miller и соавт. [110]).

Хемокины IL-8 и MGSA, для которых Duffy-гликопротеин является рецептором, также блокировали инвазию Duffy-положительных эритроцитов *P. knowlesi* [70]. Обработка указанных клеток химотрипсином повышала их устойчивость к инвазии *P. vivax* и *P. knowlesi*, а трипсин подобного эффекта не оказывал (Barnwell [17], Miller и соавт. [110]). Эффект оказался сходным в действии

протеаз на антигены Fy^a, Fy^b и Fy⁶, но не Fy³ и Fy⁵, которые были устойчивы к действию химотрипсина. Интересно, что эритроциты Fy(a-b-), обработанные трипсином или сиалидазой, поддавались инвазии *P. knowlesi* (Mason и соавт. [102]). Указанные малярийные паразиты внедрялись преимущественно в ретикулоциты, несущие повышенное количество антигена Fy⁶ по сравнению со зрелыми эритроцитами (Woolley и соавт. [181]).

В табл. 10.6 приведены Duffy-фенотипы низших приматов, эритроциты которых подвержены инвазии *P. vivax* и *P. knowlesi*. Несмотря на отсутствие антигена Fy⁶ (антигены Fy^b и Fy³ присутствуют), эритроциты *Macacus rhesus* заражаются *P. knowlesi*, но резистентны к *P. vivax*. Эритроциты обезьян-капуцинов Нового Света имели фенотип Fy:-1,-2, 3, 6 и не поражались *P. vivax* и *P. knowlesi*. Эти данные свидетельствуют о важной роли эпитопов Fy⁶ в инвазии эритроцитов паразитами *P. vivax* (Palatnik, Rowe [130]).

Таблица 10.6.

Инвазия эритроцитов человека и обезьян малярийными плазмодиями

Эритроциты		Реакция с сывороткой анти-				Подверженность инвазии		Связывание с Duffy-гликопротеинами	
		Fy ^a	Fy ^b	Fy ³	Fy ⁶	<i>P. knowlesi</i>	<i>P. vivax</i>	<i>P. knowlesi</i>	<i>P. vivax</i>
Человека	Fy:1,2,2,6	+	+	+	+	+	+	+	+
	Fy:1,-2,2,6	+	-	+	+	+	+	+	+
	Fy:-1,2,2,6	-	+	+	+	+	+	+	+
	Fy:-1,-2,-2,-6	-	-	-	-	-	-	-	-
	Обработанные химотрипсином	-	-	+	-	-	-	-	-
Обезьян	<i>Macaca mulatta</i>	-	+	+	-	+	-	+	-
	<i>Saimiri sciureus</i>	-	-	+	+	+	+	+	-
	<i>Cebus apella</i>	-	-	+	-	-	-	+	-
	<i>Aotus triviratus</i>	-	+	+	+	+	+	+	+

Протеины, связывающиеся с Duffy-положительными эритроцитами, но инертные по отношению к эритроцитам Fy(a-b-), обнаружены Haynes и соавт. [68], Wernheimer, Barnwell [177] в супернатантах культур *P. vivax* и *P. knowlesi* на этапе образования мерозоитов. Протеины, выделенные из *P. knowlesi*, и *P. vivax*, имели мол. массу 135 и 140 кДа соответственно. Связывание их с эритроцитами удавалось ингибировать антителами анти-Fy⁶, а также хемокинами IL-8 и MGSA (Haynes и соавт. [68], Miller и соавт. [111], Wernheimer, Barnwell [177]). Обработка Duffy-положительных клеток химотрипсином предотвращала связывание этих протеинов с клетками, а обработка трипсином была

малозффективной. Эритроциты Fy(a-b-), подвергнутые инвазии *P. knowlesi*, не связывали протеины, выделенные из культур указанного паразита (Mason и соавт. [102], Наупес и соавт. [68]). Очищенный протеин паразита специфически связывался с очищенным Duffy-протеином. Гены, кодирующие синтез обоих протеинов, удалось клонировать. Установлено, что экстрацеллюлярные домены каждого из белков в шести регионах имели одинаковую аминокислотную последовательность (Adams и соавт. [9]). Клетки линии COS-7 экспрессировали участки, богатые цистеином, за счет которых формировались розетки с Duffy-положительными эритроцитами, но не эритроцитами Fy(a-b-) (Chitnis, Miller [33]). Розеткообразование блокировалось синтетическими пептидами, в которых аминокислотные последовательности в позициях 8–42 были идентичны таковым на N-терминальном домене Duffy-гликопротеина (Chitnis и соавт. [32]). Эритроциты лиц, гетерозиготных по мочашему гену *Fy*, связывали меньшее количество протеина *P. vivax* по сравнению с клетками людей, обладающих двумя генами *FY*. Это может свидетельствовать о том, что в районах, эндемичных по *P. vivax*, даже гетерозиготность по гену *Fy* создает селективные преимущества (Michon и соавт. [106]). Протеины *P. knowlesi* и *P. vivax*, вступающие в реакцию соединения с Duffy-гликопротеином эритроцитов человека, имели высокую степень гомологии с гликопротеином *P. falciparum* (Adams и соавт. [9]). Анализ лигандов, связывающихся с Duffy-гликопротеинами, позволил идентифицировать переменные гены *var*, кодирующие эндотелиальные цитоадгезивные протеины у *P. vivax* (Hadley, Peiper [63], Pogo, Chaudhury [135]).

Singh и соавт. [149] выделили функциональный участок протеина *P. vivax* – PvRII, связывающегося с Duffy-гликопротеином. Протеин PvRII оказался высокоиммуногенным и стимулировал выработку специфических антител в высоком титре. Последние ингибировали связывание *P. vivax* с эритроцитами. Протеин PvRII перспективен для создания вакцины против *P. vivax*, которая предохраняет также от заражения *P. falciparum* (Singh и соавт. [149], Williams и соавт. [180]).

Jilma-Stohlawetz и соавт. [82] сообщили о различиях в содержании хемокинов у мужчин и женщин. Содержание в плазме фактора хемотаксиса моноцитов было выше у мужчин, а также у лиц с фенотипом Fy(a-b-).

У реципиентов с пересаженной почкой во время кризов отторжения (Segeer и соавт. [145, 146], Alkalin, Neylan [12]), а также у больных раком предстательной железы (Lentsch [88]) концентрация хемокинов повышалась.

Н.Д. Герасимова [1] нашла повышенную частоту фенотипа Fy(a-) у онкологических больных.

Список литературы

1. Герасимова Н.Д. Распределение эритроцитарных антигенов и антител у онкологических больных: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2003. – 16 с.
2. Групповые системы крови и гемотранфузионные осложнения / под ред. проф. М.А. Умной. – М.: Медицина, 1989. – 160 с.

3. Доссе Ж. (Dausset J) Иммуногематология / пер. с фр. Ю.И. Лорие / под ред. П.Н. Косякова. – М: Медгиз, 1959. – 638 с.
4. Мороков В.А. Генетические маркеры эритроцитов среди субпопуляций коми // Гематол. и трансфузиол. – 1989. – № 10. – С. 24–27.
5. Мороков В.А. Случаи сенсбилизации резус-положительных лиц фенотипа ССДее антигенами эритроцитов // Гематол. и трансфузиол. – 1990. – № 5. – С. 30.
6. Пискунова Т.М. Распределение фактора Даффи (Fy^a) среди населения Москвы // Вопросы антропологии. – 1964. – Вып. 18. – С. 104–108.
7. Умнова М.А., Скачилова Н.Н., Пискунова Т.М. и др. Гемотрансфузионные осложнения, обусловленные несовместимостью по фактору Даффи (Fy^a) // Пробл. гематол. – 1982. – № 12. – С. 11–16.
8. Умнова М.А., Скачилова Н.Н., Пискунова Т.М. и др. Необычные антитела системы Даффи у больной гемотрансфузионным осложнением // Пробл. гематол. – 1977. – № 12. – С. 38–40.
9. Adams J.H., Kim Lee Sim B., Dolan S.A. et al. A family of erythrocyte binding proteins of malaria parasites // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1992. – V. 69. – P. 340–350.
10. Albrey J.A., Vincent E.E.R., Hutchinson J. et al. A new antibody, anti-Fy₃, in the Duffy blood group system // Vox Sang. – 1971. – V. 20. – P. 29–35.
11. Algora M., Barbolla L., Contreras M. Naturally occurring anti-D, anti-K, anti-Fy^a, anti-Le^{ab} // Vox Sang. – 1991. – V. 61. – P.141.
12. Alkalin E., Neylan J.F. The influence of Duffy blood group on renal allograft outcome in African Americans // Transplantation. – 2003. – V. 75. – P. 1496–1500.
13. Badakere S.S., Bhatia H.M. A fatal transfusion reaction due to anti-Duffy (Fy^a): case report // Indian J. Med. Sci. – 1970. – V. 24. – P. 562–564.
14. Badakere S.S., Bhatia H.M., Sharma R.S., Bharucha Z. Anti-Fy^b (Duffy) as a cause of transfusion reaction: case report // Indian J. Med. Sci. – 1970. – V. 24. – P. 565–567.
15. Baker J.B., Grewar D., Lewis M. et al. Haemolytic disease of the newborn due to anti-Duffy (Fy^a) // Arch. Dis. Child. – 1956. – V. 31. – P. 298–299.
16. Baldwin M., Shirey R.S., Coyle K. et al. The incidence of anti-Fy^a and anti-Fy^b antibodies in Black and White patients [Abstract] // Transfusion. – 1986. – V. 26. – P.546.
17. Barnwell J.W., Nichols M.E., Rubinstein P. In vitro evaluation of the role of the Duffy blood group in erythrocyte invasion by *Plasmodium vivax* // J. Exp. Med. – 1989. – V. 169. – P. 1795–1802.
18. Beattie K.M. Letter // Immunohematology. – 1984. – V. 1. – P. 14.
19. Behzad O., Lee C.L., Gavin J., Marsh W.L. A new antierythrocyte antibody in the Duffy system: anti-Fy₄ // Vox Sang. – 1973. – V. 24. – P. 337–342.
20. Bony V., Gane P., Bailly P., Cartron J.-P. Time-course expression of polypeptides carrying blood group antigens during human erythroid differentiation // Brit. J. Haemat. – 1999. – V. 107. – P. 263–274.
21. Bowen D.T., Devenish A., Dalton J., Hewitt P.E. Delayed haemolytic transfusion reaction due to simultaneous appearance of anti-Fy^a and anti-Fy₅ // Vox Sang. – 1988. – V. 55. – P. 36–36.
22. Boyland I.P., Mufti G.J., Hamblin T.J. Delayed hemolytic transfusion reaction caused by anti-Fy^b in splenec tomized patient // Transfusion. – 1982. – V. 22. – P. 402.
23. Buchanan D.I., Sinclair M., Sanger R. et al. An Alberta Crew Indian with rare Duffy antibody, anti-Fy₃ // Vox Sang. – 1976. – V. 30. – P. 114–121.
24. Carreras Vescio L.A., Farina D., Rodigo M., Sola A. Hemolytic disease of the newborn caused by anti-Fy^b // Transfusion. – 1987. – V. 27. – P. 366.
25. Cedergren B., Giles C.M. An $Fy^x Fy^x$ individual found in Northern Sweden // Vox Sang. – 1973. – V. 24. – P. 264–266.
26. Chan-Shu S.A. The second example of anti-Duffy⁵ // Transfusion. – 1980. – V. 20. – P. 358–360.

27. Chaudhuri A., Nielsen S., Elkjaer M.-L. et al. Detection of Duffy antigen in the plasma membranes and caveolae of vascular endothelial and epithelial cells of nonerythroid organs // *Blood*. – 1997. – V. 89. – P. 701–712.
28. Chaudhuri A., Polyakova J., Zbrzezna V. et al. Cloning of glycoprotein D cDNA, which encodes the major subunit of the Duffy blood group system and the receptor for the *Plasmodium vivax* malaria parasite // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* – 1993. – V. 90. – P. 10793–10797.
29. Chaudhuri A., Polyakova J., Zbrzezna V., Pogo A.O. The coding sequence of Duffy blood group gene in humans and simians: restriction fragment length polymorphism, antibody and malarial parasite specificities, and expression in nonerythroid tissues in Duffy-negative individuals // *Blood*. – 1995. – V. 85. – P. 615–621.
30. Chaudhuri A., Zbrzezna V., Johnson C. et al. Purification and characterization of an erythrocyte membrane protein complex carrying Duffy blood group antigenicity: possible receptor for *Plasmodium vivax* and *Plasmodium knowlesi* malaria parasite // *J. Biol. Chem.* – 1989. – V. 264. – P. 13770–13774.
31. Chaundhury A., Zbrzezna V., Polyakova J. et al. Expression of the Duffy antigen in K562 cells. Evidence that it is the human erythrocyte chemokine receptor // *J. Biol. Chem.* – 1994. – V. 269. – P. 7835–7838.
32. Chitnis C.E., Chaundhury A., Horuk R. et al. The domain of the Duffy blood group antigen for binding *Plasmodium vivax* and *P. knowlesi* malarial parasites to erythrocytes // *J. Exp. Med.* – 1996. – V. 184. – P. 1531–1536.
33. Chitnis C.E., Miller L.H. Identification of the erythrocyte binding domains in *Plasmodium vivax* and *Plasmodium knowlesi* proteins involved in erythrocyte invasion // *J. Exp. Med.* – 1994. – V. 180. – P. 497–506.
34. Chown B., Lewis M., Kaita H. Atypical Duffy inheritance in three Caucasian families: a possible relationship to Mongolism // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1965. – V. 17. – P. 188.
35. Chown B., Lewis M., Kaita H. The Duffy blood group system in Caucasians: evidence for a new allele // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1965. – V. 17. – P. 384–389.
36. Colledge K.I., Pezgulich M., Marsh W.L. et al. Anti-Fy5, an antibody disclosing a probable association between the Rhesus and Duffy genes // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 193–199.
37. Colligan D.A., Mackie A., Fraser R.H. Production of murine monoclonal anti-Fy^b [Abstract] // *Transfus. Med.* – 2000. – V. 10 (Suppl. 1). – P.6.
38. Contreras M., Gordon H., Tidmarsh E. A proven case of maternal alloimmunization due to Duffy antigens in donor blood used for intrauterine transfusion // *Brit. J. Haemat.* – 1983. – V. 53. – P. 355–356.
39. Cook P.J.L., Page B.M., Johnston A.W. et al. Four further families informative for 1q and the Duffy blood group // *Cytogenet. Cell Genet.* – 1978. – V. 22. – P. 378–380.
40. Cutbush M., Mollison P.L. The Duffy blood group system // *Heredity*. – 1950. – V. 4. – P. 383–389.
41. Cutbush M., Mollison P.L., Parkin D.M. A new human blood group // *Nature*. – 1950. – V. 165. – P. 188–189.
42. Daniels G.L. ed. Third International Workshop on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens // *Transfus. Clin. Biol.* – 1997. – V. 4. – P. 99–114 (papers).
43. Daniels G.L. *Human Blood Groups*. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
44. Daniels G.L., Green C. Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78 (Suppl. 1). – P. 149–153.
45. Darbonne W.C., Rice G.C., Mohler M.A. Red blood cells are a sink for interleukin 8, a leukocyte chemotaxin // *J. Clin. Invest.* – 1991. – V. 88. – P. 1362–1369.
46. Dawson T.C., Lentsch A.B., Wang Z. et al. Exaggerated response to endotoxin in mice lacking the Duffy antigen/receptor for chemokines (DARC) // *Blood*. – 2000. – V. 96. – P. 1681–1684.

47. *de Winter R.J., Manten A., de Jong Y.P.* et al. Interleukin 8 released after acute myocardial infarction is mainly bound to red cells // *Heart*. – 1997. – V. 78. – P. 598–602.
48. *Dickstein B., Kosanke J., Morris D.* et al. Report of an autoantibody with mimicking all anti-Fy^b specificity [Abstract] // *Transfusion*. – 1998. – V. 38 (Suppl. 1). – 37S.
49. *DiNapoli J., Garcia A., Marsh W.L., Dreizin D.* A second example of anti-Fy5 // *Vox Sang.* – 1976. – V. 30. – P. 308–311.
50. *Dunstan R.A.* Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes // *Brit. J. Haemat.* – 1986. – V. 62. – P. 301–309.
51. *Dunstan R.A., Simpson M.B., Rosse W.F.* Erythrocyte antigens of human platelets: absence of Rh, Duffy, Kell, Kidd and Lutheran antigens // *Transfusion*. – 1984. – V. 24. – P. 243–246.
52. *Freisleben F.* Fatal hemolytic transfusion reaction due to anti-Fy^a ('Duffy') // *Acta Path. Microbiol. Scand.* – 1951. – V. 29. – P. 283–286.
53. *Gassner C., Kraus R.I., Dovic T.* et al. Fy^x is associated with two missense point mutations in its gene and can be detected by PCR-SSP // *Immunohematology*. – 2000. – V. 16. – P. 61–67.
54. *Giblett E.R., Hillman R.S., Brooks L.E.* Transfusion reaction during marrow suppression in a thalassemic patient with a blood group anomaly and an unusual cold agglutinin // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P. 448–459.
55. *Goodrick M.J., Hadley A.G., Poole G.* Haemolytic disease of the fetus and newborn due to anti-Fy^a and the potential clinical value of Duffy genotyping in pregnancies at risk // *Transfusion Med.* – 1997. – V. 7. – P. 301–304.
56. *Gover P.A., Morton J.R.* Transfusion reaction due to anti-Fy^a in donor blood // *Clin. Lab. Haematol.* – 1990. – V. 12. – P. 233–236.
57. *Greenwalt T.J., Sasaki T., Gajewski M.* Further examples of haemolytic disease of the newborn due to anti-Duffy (Fy^a) // *Vox Sang.* – 1959. – V. 4. – P. 138–143.
58. *Habibi B., Fouillade M.T., Levanra I.* et al. Antigene Fy^x: etude quantitative chez les sujets Fy^bFy^x, Fy^aFy^x et Fy^xFy^x provenant de deux nouvelles familles // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1977. – V. 20. – P. 427–438.
59. *Habibi B., Perrier P., Salmon C.* HD50 assay evaluation of the antigen Fy3 depression in Fy^x individuals // *J. Immunogenet.* – 1980. – V. 7. – P. 191–193.
60. *Hadley T.J., David P.H., McGinnis M.H., Muller L.H.* Identification of an erythrocyte component carrying the Duffy blood group Fy^a antigen // *Science*. – 1984. – V. 223. – P. 597–599.
61. *Hadley T.J., Lu Z., Wasnoiwaska K.* et al. Postcapillary venule endothelial cells in kidney express a multispecific chemokine receptor that is structurally and functionally identical to the erythroid isoform, which is the Duffy blood group antigen // *J. Clin. Invest.* – 1994. – V. 94. – P. 985–991.
62. *Hadley T.J., Miller L.H., Haynes J.D.* Recognition of red cells by malaria parasites: the role of erythrocyte-binding proteins // *Transfus. Med. Rev.* – 1991. – V. 5. – P. 108–122.
63. *Hadley T.J., Peiper S.C.* From malaria to chemokine receptor: the emerging physiologic role of the Duffy blood group antigen // *Blood*. – 1997. – V. 89. – P. 3077–3091.
64. *Halverson G.R., Reid M.E., Yazdanbakhsh K.* et al. The first murine monoclonal anti-Fy^a produced by a transgenic mouse expressing the human Fy^b antigen [Abstract] // *Transfusion*. – 1999. – V. 39 (Suppl. 1). – 92S.
65. *Hardman J.T., Beck M.L.* Hemagglutination in capillaries: correlation with blood group specificity and IgG subclass // *Transfusion*. – 1981. – V. 21. – P. 343–346.
66. *Harris T.* Two cases of autoantibodies that demonstrate mimicking specificity in the Duffy blood group system // *Immunohematology*. – 1990. – V. 6. – P. 87–91.
67. *Hausman E., Dzik W., Blanchard D.* The red cell chemokine receptor is distinct from the Fy6 epitope // *Transfusion*. – 1996. – V. 36. – P. 421–425.

68. Haynes J.D., Daltin J.P., Klotz F.W. et al. Receptor-like specificity of a *Plasmodium knowlesi* malarial protein that binds to Duffy antigen ligands on erythrocytes // J. Exp. Med. – 1988. – V. 167. – P. 1873–1881.
69. Hessner M.J., Pircon R.A., Johnson S.T., Luhm R.A. Prenatal genotyping of the Duffy blood group system by allele-specific polymerase chain reaction // Prenat. Diagn. – 1999. – V. 19. – P. 41–45.
70. Horuk R., Chitnis C.F., Darbonne W.C. et al. A receptor for the malarial parasite *Plasmodium vivax*: the erythrocyte chemokine receptor // Science. – 1993. – V. 261. – P. 1182–1184.
71. Horuk R., Colby T.J., Darbonne W.C. et al. The human erythrocyte inflammatory peptide (chemokine) receptor, biochemical characterization, solubilization, and development of a binding assay for the soluble receptor // Biochemistry. – 1993. – V. 32. – P. 5733–5738.
72. Horuk R., Martin A.W., Wang Z. et al. Expression of chemokine receptors by subsets of neurons in the central nervous system // J. Immunol. – 1997. – V. 158. – P. 701–712.
73. Ikin E.W., Mourant A.E., Pettenkofer H.J., Blumental G. Discovery of expected haemagglutinin, anti-Fy^b // Nature. – 1951. – V. 168. – P. 1077.
74. Ikin E.W., Mourant A.E., Plaut G. A second example of the Duffy antibody // Brit. Med. J. – 1950. – V. i. – P. 584–585.
75. Issitt P.D. Production of anti-Fy^a in Black Fy(a–b–) individuals // Immunohematology. – 1984. – V. 1. – P. 11–13.
76. Issitt P.D., Anstee D.J. Applied Blood Group Serology. – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
77. Iwamoto S., Li J., Ikemoto S., Kajii E. Identification of a novel exon and spliced form of Duffy mRNA that is predominant transcript in both erythroid and postcapillary venule endothelium // Blood. – 1996. – V. 87. – P. 378–385.
78. Iwamoto S., Li J., Sugimoto N. et al. Characterization of the Duffy gene promoter: evidence for tissue-specific abolishment of expression in Fy(a–b–) of black individuals // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1996. – V. 222. – P. 852–859.
79. Iwamoto S., Omi T., Kajii E., Ikemoto S. Genomic organization of the glycoprotein D gene: Duffy blood group Fy^a/Fy^b alloantigen system is associated with a polymorphism at the 44-amino acid residue // Blood. – 1995. – V. 85. – P. 622–626.
80. Jensen N., Crosson J., Grotte D., Anderson D. Severe hemolytic reaction due to anti-Fy3 following partial red cell exchange for sickle cell disease (SCD) [Abstract] // Transfusion. – 1998. – V. 38 (Suppl.). – 8S.
81. Ji T.H., Grossman M., Ji I. G protein-coupled receptors. I. Diversity of receptor-ligand interactions // J. Biol. Chem. – 1998. – V. 273. – P. 17299–17302.
82. Jilma-Stohlawetz P., Homoncik M., Drucker C. et al. Fy phenotype and gender determine plasma levels for monocyte chemotactic protein // Transfusion. – 2001. – V. 41. – P. 378–381.
83. Judson P.A., Anstee D.J. Comparative effect of trypsin and chemotrypsin on the blood group antigens // Med. Lab. Sci. – 1977. – V. 34. – P. 1–6.
84. Kim H.H., Park T.S., Oh S.H. et al. Delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-Fy^b caused by primary immune response: a case study and a review of the literature // Immunohematology. – 2004. – V. 20. – P. 184–186.
85. Kosinski K.S., Molthan L., White I. Three examples of anti-Fy3 produced in Negroes // Rev. Franc. Transfus. Immunohemat. – 1984. – V. 27. – P. 619–624.
86. Le Van Kim C., Tournamille C., Krovianski Y. et al. The 1.35-kb and 7.5-kb Duffy mRNA isoforms are differentially regulated in various regions of the brain, differ by the length of their 5 untranslated sequence, but encode the same polypeptide // Blood. – 1997. – V. 90. – P. 2851–2853.
87. Lee J.S., Frevert C.W., Wurfel M.M. et al. Duffy antigen facilitates movement of chemokine cross the endothelium in vitro and promotes neutrophil transmigration in vitro and in vivo // J. Immunol. – 2003. – V. 170. – P. 5244–5251.

88. *Lentsch A.B.* The Duffy antigen/receptor for chemokines (DARC) and prostate cancer. A role as clear as black and white? // *FASEB J.* – 2002. – V. 16. – P. 1093–1095.
89. *LePennec P.Y., Rouger P., Klein M.T.* et al. Study of anti-Fy^a in five black Fy(a–b–) patients // *Vox Sang.* – 1987. – V. 52. – P. 246–249.
90. *Levine P., Sneath J.S., Robinson E.A., Huntington P.W.* A second example of anti-Fy^b // *Blood.* – 1955. – V. 10. – P. 941–944.
91. *Lewis M., Kaita H., Chown B.* The blood groups of a Japanese population // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1957. – V. 9. – P. 274–283.
92. *Lewis M., Kaita H., Chown B.* The Duffy blood group system in Caucasians: a further population sample // *Vox Sang.* – 1972. – V. 23. – P. 523–527.
93. *Li J., Iwamoto S., Sugimoto N.* et al. Dinucleotide repeat in the 3' flanking region provides a clue to the molecular evolution of the Duffy gene // *Hum. Genet.* – 1997. – V. 99. – P. 573–577.
94. *Libich M., Kout M., Giles C.M.* Fy(a–b–) phenotype in Czechoslovakia // *Vox Sang.* – 1978. – V. 35. – P. 423–425.
95. *Lu X.-H., Hadley T.J., Xu L.* et al. Upregulation of Duffy antigen receptor expression in children with renal disease // *Kidney Int.* – 1999. – V. 55. – P. 1491–1500.
96. *Lu Z., Wang Z., Horuk R.* et al. The promiscuous chemokine binding profile of the Duffy antigen/receptor for chemokines is primarily localized to sequences in amino-terminal domain // *J. Biol. Chem.* – 1995. – V. 270. – P. 26239–26245.
97. *Luo H., Chaudhury A., Johnson K.R.* et al. Cloning, characterization, and mapping of murine promiscuous chemokine receptor gene: homolog of the human Duffy gene // *Genome Res.* – 1997. – V. 7. – P. 932–941.
98. *Luo H., Chaudhury A., Zbrzezna Yu H., Pogo A.O.* Deletion of the murine Duffy gene (*Dfy*) reveals that the Duffy receptor is functionally redundant // *Mol. Cell.* – 2000. – V. 20. – P. 3097–3101.
99. *Mallinson G., Soo K.S., Schall T.J.* et al. Mutations in the erythrocyte chemokine receptor (Duffy) gene: the molecular basis of the Fy^a/Fy^b antigens and identification of a deletion in the Duffy gene of an apparently healthy individual with Fy(a–b–) phenotype // *Brit. J. Haemat.* – 1995. – V. 90. – P. 823–829.
100. *Mannessier L., Habibi B., Salmon C.* Un novel example anti-Fy³ comportant une reactivite pseudo-anti-Fy^a // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1979. – V. 22. – P. 195–198.
101. *Marsh W.L.* Present status of the Duffy blood group system // *CRC Clin. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 1975. – V. 5. – P. 387–412.
102. *Mason S.J., Miller L.H., Shiroishi T.* et al. The Duffy blood group determinants: their role in susceptibility of human and animal erythrocytes to *Plasmodium knowlesi* malaria // *Br. J. Haematol.* – 1977. – V. 36. – P. 327–335.
103. *Masouredis S.P., Sudora E., Mahan L., Victoria E.J.* Quantitative immunoferritin microscopy of Fy^a, Fy^b, Jk^a, U and Di^b antigen site numbers on human red cells // *Blood.* – 1980. – V. 56. – P. 969–977.
104. *Meredith L.C.* Anti-Fy⁵ does not react with e variants [Abstract] // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 482.
105. *Michalewski B.* Naturally occurring anti-Fy^b+C^W // *Vox Sang.* – 2001. – V. 80. – P. 235.
106. *Michon P., Wooley I., Wood E.M.* et al. Duffy-null promoter heterozygosity reduces DARK expression and abrogates adhesion of *P.vivax* ligand required for blood-stage infection // *FEBS. Lett.* – 2001. – V. 495. – P. 111–114.
107. *Miller L.H., Aikawa M., Johnson J.G., Shiroishi T.* Interaction between cytochalasin B-treated malarial parasites and erythrocyte: attachment and junction formation // *J. Exp. Med.* – 1979. – V. 149. – P. 172–184.
108. *Miller L.H., Haynes J.D., McAuliffe F.M.* et al. Evidence for differences in erythrocyte surface receptors for the malarial parasites, *Plasmodium falciparum* and *Plasmodium vivax* // *J. Exp. Med.* – 1977. – V. 149. – P. 277–281.

109. Miller L.H., Mason S.J., Clyde D.F., McGinnis M. The resistance factor to *Plasmodium vivax* in Blacks: the Duffy blood group genotype, *FyFy* // N. Eng. J. Med. – 1976. – V. 295. – P. 302–304.
110. Miller L.H., Mason S.J., Dvorak J.A. et al. Erythrocyte receptors for (*Plasmodium knowlesi*) malaria: Duffy blood group determinants // Science. – 1975. – V. 189. – P. 561–563.
111. Miller L.H., McAuliffe F.M., Mason S.J. Erythrocyte receptors for malaria merozoites // Amer. J. Trop. Med. Hyg. – 1977. – V. 26(6). – P. 204–208.
112. Mollison P., Cutbush M. Use of isotope-labelled red cells to demonstrate incompatibility in vivo // Lancet. – 1955. – V. i. – P. 1290–1295.
113. Mollison P.L., Engelfriet P., Contreras M. Blood Transfusion in Clinical Medicine. –10-th ed. – Oxford: BSP, 1997. – 1033 p.
114. Molthan L., Crawford M.N. Anti-Fy3: second example in a Black [Abstract] // Transfusion. – 1978. – V. 18. – P. 386.
115. Moore S., Woodrow C.F., McClelland D.B.L. Isolation of membrane components associated with human red cell antigens Rh(D), (c), (E) and Fy^a // Nature. – 1982. – V. 295. – P. 529–531.
116. Morton J.A. Some observations on the action of blood-group antibodies on red cells treated with proteolytic enzymes // Brit. J. Haemat. – 1962. – V. 8. – P. 134–148.
117. Moulds J.M., Hayes S., Wells T.D. DNA analysis of Duffy genes in American Blacks // Transfusion. – 1998. – V. 38. – P. 248–252.
118. Mourant A.E., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K. The Distribution of Human Blood Groups and Other Polymorphisms. – 2-nd. ed. – London: Oxford University Press, 1976.
119. Mullighan C.G., Marshall S.E., Fanning G.C. et al. Rapid haplotyping of mutations in the Duffy gene using the polymerase chain reaction and sequence-specific primers // Tissue Antigens. –1998. – V. 51. – P. 195–199.
120. Murdoch C., Finn A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases // Blood. – 2000. – V. 95. – P. 3032–3043.
121. Murphy M.T., Templeton L.J., Fleming J. et al. Comparison of Fy^b status as determined serologically and genetically // Transfus. Med. – 1997. – V. 7. – P. 135–141.
122. Neote K., Darbonne W.C., Ogez J. et al. Identification of promiscuous inflammatory peptide receptor on the surface of red blood cells // J. Biol. Chem. – 1993. – V. 268. – P. 12247–12449.
123. Neote K., Mak J.Y., Kolakowski L.F., Schall T.J. Functional and biochemical analysis of the Duffy antigen: identity with the red blood cell chemokine receptor // Blood. – 1994. – V. 84. – P. 44–52.
124. Nichols M.E., Rubinstein P., Barnwell J. et al. A new human Duffy blood group specificity defined by a murine monoclonal antibody. Immunogenetics and association with susceptibility to *Plasmodium vivax* // J. Exp. Med. – 1987. – V. 166. – P. 776–785.
125. Oakes J., Taylor D., Johnson C., Marsh W.L. $Fy3$ antigenicity of blood of newborn // Transfusion. – 1978. – V. 18. – P. 127–128.
126. Oberdorfer C.E., Kahn B., Moore V. et al. A second example of anti- $Fy3$ in the Duffy blood group system // Transfusion. – 1974. – V. 14. – P. 608–611.
127. Olsson M.L., Hansson C., Arent N.D. et al. A clinically applicable method for determining the three major alleles at Duffy (FY) blood group locus using polymerase chain reaction with allele-specific primers // Transfusion. – 1998. – V. 48. – P. 168–173.
128. Olsson M.L., Smythe J.S., Hansson C. et al. The Fy^x phenotype is associated with a missense mutation in the Fy^b allele predicting Arg89Cys in the Duffy glycoprotein // Brit. J. Haemat. – 1998. – V. 103. – P. 1184–1191.
129. Olteanu T., Gerber D., Patridge H., Sarode R. Acute hemolytic transfusion reaction secondary to anti-FY3 // Immunohematology. – 2005. – V. 21. – P.48–53.

130. *Palatnik M., Rowe A.W.* Duffy and Duffy-related human antigens in primates // *J. Hum. Evol.* – 1984. – V. 13. – P. 173–179.
131. *Parasol N., Reid M., Rios M.* et al. A novel mutation in the coding sequence of the FY*B allele of the Duffy chemokine receptor gene is associated with an altered erythrocyte phenotype // *Blood.* – 1998. – V. 92. – P. 2237–2243.
132. *Peiper S.C., Wang Z., Neote K.* et al. The Duffy antigen/receptor for chemokines (DARC) is expressed in endothelial cells of Duffy-negative individuals who lack the erythrocyte receptor // *J. Exp. Med.* – 1995. – V. 181. – P. 1311–1317.
133. *Pineda A.A., Taswell H.F., Brzica S.M.* Delayed hemolytic transfusion reaction: an immunologic hazard of blood transfusion // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 1–7.
134. *Pisacka M., Vytiskova J., Latinakova A.* et al. Molecular background of the Fy(a–b–) phenotype in gypsy population living in the Czech and Slovak Republics [Abstract] // *Transfusion.* – 2001. – V. 41 (Suppl). – 15S.
135. *Pogo A.O., Chaudhury A.* The Duffy protein: a malarial and chemokine receptor // *Semin. Hemat.* – 2000. – V. 37. – P. 122–129.
136. *Race R.R., Sanger R.* Blood Groups in Man. – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
137. *Race R.R., Sanger R., Lehane D.* Quantitative aspects of the blood group antigen Fy^a // *Ann. Eugen.* – 1953. – V. 17. – P. 255–266.
138. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* The Blood Group Antigen: FactsBook. – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
139. *Rios M., Chaudhuri A., Mallinson G.* et al. New genotypes in Fy(a–) individuals: nonsense mutation (Trp to stop) in coding sequence of either *FY A* of *FY B* // *Brit. J. Haemat.* – 2000. – V. 108. – P. 448–454.
140. *Riwom S., Janvier D., Navenot J.M.* et al. Production of a new murine monoclonal antibody. With anti-Fy6 specificity and characterization of the immunopurified *N*-glycosylated Duffy-active molecule // *Vox Sang.* – 1994. – V. 66. – P. 61–67.
141. *Rollins B.J.* Chemokines // *Blood.* – 1997. – V. 90. – P. 909–928.
142. *Rosenfield R.E., Vogel P., Race R.R.* Un nouveau cas d' anti-Fy^a dans un serum humain // *Rev. Hemat.* – 1950. – V. 5. – P. 315–317.
143. *Sandler S.G., Mallory D., Wolfe J.S.* et al. Screening with monoclonal anti-Fy3 provide blood for phenotype-matched transfusions for patients with sickle cell disease // *Transfusion.* – 1997. – V. 37. – P. 393–397.
144. *Sanger R., Race R.R., Jack J.* The Duffy blood groups of New York Negroes: the phenotype Fy(a–b–) // *Brit. J. Haemat.* – 1955. – V. 1. – P. 370–374.
145. *Segerer S., Bohmig G.A., Exner M.* et al. When renal allografts turn DARC // *Transplantation.* – 2003. – V. 75. – P. 1030–1034.
146. *Segerer S., Cui Y., Eithier F.* et al. Expression of chemokines and chemokine receptors during human renal transplant rejection // *Amer. J. Kidney Dis.* – 2001. – V. 37. – P. 518–531.
147. *Shah V.P., Gilja B.K.* Hemolytic disease of the newborn due to anti-Duffy (Fy^a) // *N.Y. St. J. Med.* – 1983. – V. 83. – P. 244–245.
148. *Shimizu Y., Hiroko A., Soemantri A.* et al. Sero- and molecular typing of Duffy blood group in Southeast Asians and Oceanians // *Hum. Biol.* – 2000. – V. 72. – P. 511–518.
149. *Singh S., Pandey K., Chattopadhyay R.* et al. Biochemical, biophysical and functional characterization of bacterially expressed and refolded receptor binding domain of *Plasmodium vivax* Duffy-binding protein // *J. Biol. Chem.* – 2001. – V. 276. – P. 17111–17116.
150. *Sosler S.D., Perkins J.T., Fong K., Saporito C.* The prevalence of immunization to Duffy antigens in a population of known racial distribution // *Transfusion.* – 1989. – V. 29. – P. 505–507.
151. *Southcott M.J.G., Tanner M.J.A., Anstee D.J.* The expression of human blood group antigens during erythropoiesis in a cell culture system // *Blood.* – 1999. – V. 93. – P. 4425–4435.

152. *Spencer H.C., Miller L.H., Collins W.E.* et al. The Duffy blood group and resistance to *Plasmodium vivax* in Honduras // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 1978. – V. 27. – P. 664–670.
153. *Szabo M.C., Soo K.S., Zlotnik A., Schall T.J.* Chemokine class differences in binding to the Duffy antigen-erythrocyte chemokine receptor // *J. Biol. Chem.* – 1995. – V. 270. – P. 25348–25351.
154. *Szymanski I.O., Huff S.R., Delsignore L.* An autoanalyzer test to determine immunoglobulin class and IgG subclass of blood group antibodies // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 90–95.
155. *Tamasauskas D., Powell V., Saksela K., Yazdanbakhsh K.* A homologous naturally occurring mutation in Duffy and CCR5 leading to reduced receptor expression // *Blood.* – 2001. – V. 97. – P. 3651–3654.
156. *Tanner M.J.A., Anstee D.J., Mallinson G.* et al. Effect of endoglycosidase F-Peptidyl N-glycosidase F preparations on the surface components of the human erythrocyte // *Carbohydr. Res.* – 1988. – V. 173. – P. 203–212.
157. *Tippett P., Gavin J.* Duffy groups and malaria in monkeys [Abstract] // *Transfusion.* – 1979. – V. 19. – P. 662.
158. *Toivanen P., Hirvonen T.* Antigens Duffy, Kell, Kidd, Lutheran and Xg^a on fetal red cells // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 372–376.
159. *Toivanen P., Hirvonen T.* Fetal development of red cell antigens K, k, Lu^a, Lu^b, Fy^a, Fy^b, Vel and Xg^a // *Scand. J. Haematol.* – 1969. – V. 6. – P. 49–55.
160. *Tournamille C., Colin Y., Cartron J.-P., Le Van Kim C.* Disruption of a GATA motif in the Duffy gene promoter abolishes erythroid gene expression in Duffy-negative individuals // *Nature Genet.* – 1995. – V. 10. – P. 224–228.
161. *Tournamille C., Filipe A., Wasniowska K.* et al. Structure-function analysis of the extracellular domains of Duffy antigen/receptor for chemokines: characterization of antibody and chemokine binding sites // *Brit. J. Haematol.* – 2003. – V. 122. – P. 1014–1023.
162. *Tournamille C., Le Van Kim C., Gane P.* et al. Arg89Cys substitution results in very low membrane expression of the Duffy antigen/receptor for chemokines in Fy^x individuals // *Blood.* – 1998. – V. 92. – P. 2147–2152.
163. *Tournamille C., Le Van Kim C., Gane P.* et al. Close association of the first and fourth extracellular domains of the Duffy antigen/receptor for chemokines by a disulphide bond is required for ligand binding // *J. Biol. Chem.* – 1997. – V. 272. – P. 16274–16280.
164. *Tournamille C., Le Van Kim C., Gane P., Cartron J.-P.* Molecular basis and PCR-DNA typing of Fy^a/Fy^b blood group polymorphism // *Hum. Genet.* – 1995. – V. 95. – P. 407–410.
165. *Tsuneyama H., Uchikawa M., Shinozaki K.* et al. A deletion in the Duffy gene of an apparently healthy individual with Fy(a-b-) phenotype [Abstract] // *Transfusion.* – 2000. – V. 40 (Suppl.). – P. 116S.
166. *van Loghem J.J., van der Hart M.* Een nieuwe bloed-groep // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 1950. – V. 94. – P. 748–749.
167. *van't Veer M.B., van Leeuwen I., Haas F.J.L.M.* et al. Red-cell auto-antibodies mimicking anti-Fy^b specificity // *Vox sang.* – 1984. – V. 46. – P. 88–91.
168. *Vengelen-Tyler V.* Anti-Fy^a preceding anti-Fy3 or -Fy5: a study of five cases [Abstract] // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 482.
169. *Vetter O., Wegner H.* A further case of anti-Fy^b and the frequency of Duffy-antigens in the population of the city of Leipzig // *Acta Genet.* – 1967. – V. 17. – P. 338–340.
170. *Wasniowska K., Blanchard D., Janvier D.* et al. Identification of the Fy6 epitope recognized by two monoclonal antibodies in the N-terminal extracellular portion of the Duffy antigen receptor for chemokines // *Mol. Immunol.* – 1996. – V. 33. – P. 917–923.
171. *Wasniowska K., Czerwinski M., Jachymek W., Lisowska E.* Expression and binding properties of a soluble chimeric protein containing the N-terminal domain of the Duffy antigen // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – V. 273. – P. 705–711.

172. Wasniowska K., Eichenberg P., Kugele F., Hadley T.J. Purification of a 28 kD non-aggregating tryptic peptide of the Duffy blood group protein // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1993. – V. 192. – P. 366–372.
173. Wasniowska K., Lisowska E., Halverson G.R. et al. The Fy^a, Fy⁶ and Fy³ epitopes of the Duffy blood group system recognized by a new monoclonal antibodies: identification of a linear Fy³ epitope // *Brit. J. Haemat.* – 2004. – V. 124. – P. 118–122.
174. Wasniowska K., Petit-Leroux Y., Tournamille C. et al. Structural characterization of the epitope recognized by the new anti-Fy⁶ monoclonal antibody NaM 185-2C3 // *Transfus. Med.* – 2002. – V. 12. – P. 205–211.
175. Weistein L., Taylor E.S. Hemolytic disease of the neonate secondary to anti-Fy^a // *Amer. J. Obstet. Gynec.* – 1975. – V. 121. – P. 643–645.
176. Welch S.G., McGregor I.A., Williams K. The Duffy blood group and malaria prevalence in Gambian West Africans // *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* – 1977. – V. 71. – P. 295–296.
177. Wernheimer S.P., Barnwell J.W. *Plasmodium vivax* interaction with the human Duffy blood group glycoprotein: identification of a parasite receptor-like proteins // *Exp. Parasitol.* – 1989. – V. 69. – P. 340–350.
178. Westhoff C.M., Reid M.E. The Kell, Duffy, and Kidd blood group systems // *Immunohematology.* – 2004. – V. 20. – P. 37–49.
179. Williams D., Johnson C.L., Marsh W.L. Duffy antigen changes on red blood cells stored at low temperature // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 357–359.
180. Williams T.N., Maitland K., Bennett S. et al. High incidence of malaria in a Woolley I.J., Hotmire K.A., Sramkoski R.M. et al. Differential expression of the Duffy antigen receptor for chemokines according to RBC age and FY genotype // *Transfusion.* – 2000. – V. 40. – P. 949–953.
181. Woolley I.J., Hotmire K.A., Sramkoski R.M. et al. Differential expression of the Duffy antigen receptor for chemokines according to RBC age and FY genotype // *Transfusion.* – 2000. – V. 40. – P. 949–953.
182. Woolley I.J., Wood E.M., Sramkovski P.A. et al. Expression of Duffy antigen receptor for chemokines during reticulocyte maturation: using a CD71 flow cytometric technique to identify reticulocytes // *Immunohematology.* – 2005. – V. 21. – P. 15–20.
183. Yazdanbakhsh K., Rios M., Storry J. et al. Molecular mechanisms that lead to reduced expression of Duffy antigens // *Transfusion.* – 2000. – V. 40. – P. 310–320.
184. Zimmerman P.A., Wooley I., Masinde G.L. et al. Emergence of FY*A^{null} in a *Plasmodium vivax* endemic region of Papua New Guinea // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1996. – V. 96. – P. 13973–13977.

Глава 11.

Система Kidd

Антигены системы Kidd (Кидд) – Jk^a и Jk^b – являются продуктами аллельных генов. Антигенные различия Jk^a/Jk^b обусловлены заменой Asp 280 Asn. Распределение их у представителей разных рас неодинаково. Антитела против антигенов Kidd представляют опасность в клиническом плане, поскольку вызывают замедленные посттрансфузионные реакции.

Антигены Kidd расположены на гликопротеине, имеющем 10 трансмембранных доменов (рис. 11.1). Определена его аминокислотная последовательность (рис. 11.2).

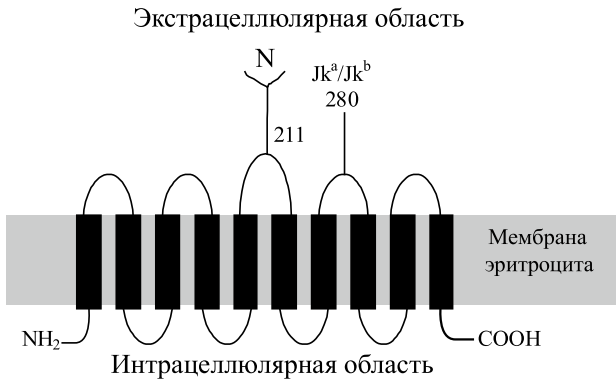


Рис. 11.1. Строение гликопротеина Kidd: 10 трансмембранных доменов, N- и C-цитоплазматические домены, N-гликан на третьей экстрацеллюлярной петле, на четвертой петле указана позиция 280, определяющая различие Jk^a и Jk^b .

MEDSPTMVRV	DSPTMVRGEN	QVSPCQGRRC	FPKALGYVTG	DMKCLANQLK	50
DKPVVLQFID	WILRGISQVV	FVNNPVSGIL	ILVGLLVQNP	WWALTGWLGT	100
VVSTLMALLL	SQDRSLIASG	LYGYNATLVG	VLMAVFSDBG	DYFWWLLLPV	150
CAMSMTCPIF	SSALNSMLSK	WDLPVFTLPF	NMALSMYLSA	TGHYNPFFPA	200
KLVIPIITAP	NISWSDLSAL	ELLKSIPVGV	GQIYGCNDPW	TGGIFLGALL	250
LSSPLMCLHA	AIGSLLGIAA	GLSLSAPFED	IYFGLWGFNS	SLACIAMGGM	300
FMALTWQTHL	LALGCALFTA	YLVGVMANFM	AEGVLPACTW	PFCLATLLFL	350
IMTTKNSNIY	KMPLSKVTYP	EENRIFYLQA	KKRMVESPL		389

Рис. 11.2. Последовательность аминокислот гликопротеина Kidd.

В системе Kidd известен нулевой фенотип $Jk(a-b-)$, который чаще встречается у жителей Полинезии. На эритроцитах $Jk(a-b-)$ отсутствуют антигены Jk^a и Jk^b , а также антиген $Jk3$ (Jk^{ab}). Идентифицировано 5 мутаций, инактивирующих ген JK .

Гликопротеин Kidd выполняет в клетке функцию транспортера мочевины. Генный locus *JK (SLC14A1)* картирован на хромосоме 18 в позиции 18q11–q12.

Гликопротеин JK и ген JK

Задолго до выделения гликопротеина Kidd, картирования и клонирования гена *JK* было известно, что эритроциты, лишенные антигенов Kidd [*Jk(a-b-)*], не лизируются в 2M растворе мочевины, а эритроциты, содержащие антигены Kidd, лизируются указанным раствором. Уже тогда возникло предположение, что антигены Kidd участвуют в транспорте мочевины.

Используя нейлоновые мембраны с фиксированными к ним аффинно-очищенными IgG-антителами анти-*Jk^a*, анти-*Jk^b* и анти-*Jk3*, Sinog и соавт. [96] выделили из оболочки эритроцитов субстрат с мол. массой 45 кДа, несущий *Jk*-антигенную активность. Иммунопреципитат, выделенный с помощью антител анти-*Jk3* из эритроцитов всех фенотипов Kidd, за исключением *Jk(a-b-)*, представлял собой гликопротеин с мол. массой 46–60 кДа. После удаления N-гликана из гликопептида обработкой его N-гликаназой мол. масса уменьшилась до 36 кДа (Olives и соавт. [70]).

Электронная микроскопия эритроцитов, обработанных антителами IgG анти-*Jk^b*, меченными ферритином, позволила установить, что эритроциты *Jk(a-b+)* несут около 14 тыс. антигенных участков *Jk^b* на 1 клетку (Masouredis и соавт. [53]).

Mannuzzi и соавт. [50] с помощью гидрофобных соединений ртути ингибировали транспорт мочевины и нашли, что количество участков, транспортирующих мочевину, т. е. участков, несущих антигены *Jk*, составляет около 32 тыс. на 1 эритроцит.

Olives и соавт. [72] исследовали кДНК эритробластов человека с помощью ПЦР с праймерами, сконструированными по аминокислотной последовательности кроличьего транспортера мочевины. Иммунопреципитацией антителами анти-*Jk3* авторы выделили полипептид с мол. массой 36 кДа.

Методом иммуноблоттинга с кроличьими антителами был получен полипептид с мол. массой 46–60 кДа, который присутствовал в эритроцитах всех фенотипов Kidd, кроме *Jk(a-b-)* (Olives и соавт. [70]). Позднее было установлено, что ген *HUTII* представляет собой aberrантный транскрипт или является артефактом клонирования (Sidoux-Walter и соавт. [93]). Другой ген – *HUTIIA*, кодирующий глутаминовую кислоту вместо лизина в положении 44 и 2 дипептида – валин и глицин – вместо 3 после позиции 227, производит гликопротеин Kidd и транспортер мочевины эритроцитов (Sidoux-Walter и соавт. [93], Irshaid и соавт. [37]). Продукт этого гена имеет мол. массу 43 кДа, содержит 389 аминокислот и на 63 % идентичен кроличьему транспортеру мочевины. Протеин содержит 10 трансмембранных доменов. Один из двух N-гликозилированных участков (Asp 211) расположен на третьем экстрацеллюлярном домене.

Ген *JK (SLC14A1)* имеет величину 30 кб и состоит из 11 экзонов (Lucien и соавт. [48], Irshaid и соавт. [36]). Экзоны 1–3 и часть четвертого (табл. 11.1) представляют нетранслируемый 3' регион, экзоны 4–11 кодируют протеин.

Участок, инициирующий трансляцию, расположен на 335 пар выше стартового транслируемого кодона в экзоне 4. Область между нуклеотидами –837 и –336 содержит эритроидоспецифические участки транскрипции GATA-1 и SP1, а также ТАТА-бокс и инвертированный СААТ-бокс (Lucien и соавт. [48]). Идентифицированы 2 эритроидных транскрипта величиной 4,4 и 2 кб. Последний (меньший из них) образуется за счет пропуска в считывании экзона 3 (Lucien и соавт. [48]).

Таблица 11.1

Организация гена *JK*

Экзон	Количество пар оснований	Позиция кодируемых аминокислот	Размер интрона, кб	
			*	**
1	93		0,7	
2	64		2,4	
3	157		3,1	
4	172	1–50	0,6	0,543
5	190	51–113	3,55	3,0
6	129	114–156	1,9	2,0
7	193	157–221	2,5	2,5
8	148	222–270	0,27	0,217
9	135	271–315	8,6	9,0
10	50	316–332	1,4	1,4
11	551	333–389		

* По Lucien и соавт. [48], ** по Irshaid и соавт. [36].

Антигены *Jk^a* и *Jk^b*

Антиген *Jk^a*, обнаруженный в 1951 г. Allen и соавт. [3], назван по инициалам 6-го ребенка американской белой женщины, миссис Kidd, родившегося с проявлениями гемолитической болезни. Антитела анти-*Jk^a* реагировали с эритроцитами 77 % жителей г. Бостона (США).

Двумя годами позже (в Англии) Plaut и соавт. [78] нашли антитетичный антиген – *Jk^b*.

Среди европеоидов 76,4 % содержали антиген *Jk^a*, 23,6 % – не содержали (Race, Sanger [82]). Эти данные позволили рассчитать частоту генов *Jk^a* и *Jk^b* (0,5142 и 0,4858), а также частоту генотипов *Jk^a/Jk^a*, *Jk^a/Jk^b* и *Jk^b/Jk^b* (0,2644; 0,4996 и 0,2360 соответственно). Указанные расчетные данные практически не отличались от фактических, полученных при обследовании 1051 канадской семьи сыворотками анти-*Jk^a* и анти-*Jk^b*: ген *Jk^a* имел частоту 0,5162; *Jk^b* – 0,4838 (Chown и соавт. [7], Race и Sanger [82]).

По результатам ДНК-типирования 106 шведов, частота генов *Jk^a* и *Jk^b* составила 0,53 и 0,47 соответственно (Irshaid и соавт. [35]).

Mourant и соавт. [62], Tills и соавт. [102] суммировали результаты популяционных исследований, выполненных различными авторами (табл. 11.2).

Ген Jk^a имеет частоту около 50 % среди жителей Европы, его частота выше (около 75 %) среди населения некоторых областей Африки и существенно ниже (20–30 %) в Азии (китайцы, японцы).

Гены Jk^a и Jk^b передаются по наследству кодоминантно. При обследовании более чем 2000 семей европеоидов установлено, что ожидаемая и фактическая частота фенотипов совпадает (Race и Sanger [82]). Существование редкого молчащего аллеля Jk не оказывало влияния на результаты исследования.

Таблица 11.2

Распределение фенотипов по системе Kidd у представителей разных рас

Фенотип	Частота фенотипа (%) среди		
	европеоидов	негроидов	монголоидов
$Jk(a+b-)$	26,3	51,1	23,2
$Jk(a-b+)$	23,4	8,1	26,8
$Jk(a+b+)$	50,3	40,8	49,1
$Jk(a-b-)$	< 0,001	< 0,001	0,9 (жители Полинезии)

Различие генов Jk^a и Jk^b обусловлено перемещением G 838 A, ведущим к аминокислотной замене Asp 280 Asn на четвертой экстрацеллюлярной петле Jk-гликопротеина (Olives и соавт. [71], Reid, Lomas-Francis [83], Westhoff, Reid [107]).

Нуклеотидная замена G 838 A в аллеле Jk^a расположена перед сайтом рестрикции *MnII*, ее идентифицируют при генотипировании (Sidoux-Walter и соавт. [93]).

Для определения генотипа системы Kidd используют ПЦР с аллельспецифическими праймерами (Irshaid и соавт. [37], Hessner и соавт. [30]). В одной из модификаций применена одноэтапная ПЦР с использованием прямого Jk^a - и обратного Jk^b -специфических праймеров. Продукты ПЦР (Jk^a и Jk^b) четко отличались друг от друга (Irshaid и соавт. [37]).

Обработка эритроцитов папаином, фицином, трипсином, химотрипсином и проназой усиливает реакции антител анти- Jk^a , анти- Jk^b и анти- $Jk3$. При фенотипировании лиц по системе Kidd нередко прибегают к предварительной обработке эритроцитов бромелином (Issitt, Anstee [38]). Антигены Jk^a , Jk^b и $Jk3$ не разрушаются сиалидазой и сульфгидрильными редуцентами (Daniels [10]).

Антитела анти- Jk^a и анти- Jk^b

Вслед за первым описанием антител, найденных Allen и соавт. [3] в сыворотке крови мисс Kidd, появились другие сообщения о выявлении антител анти- Jk^a (М.А. Умнова и Т.М. Пискунова [1], Rosenfield и соавт. [85], Lindervall [46], Hunter и соавт. [34], Milne и соавт. [58], van der Hart, van Loghem [102], Greenwalt и соавт. [23]). Аналогично: после открытия Plaut и соавт. [78] антигена Jk^b вскоре последовали другие публикации с описанием антител анти- Jk^b (Rosenfield и соавт. [84], Sanger и соавт. [90], van Loghem и соавт. [105], Geczy, Leslie [22]). Несмотря на то что в последующие десятилетия было найдено много других образцов сывороток с антителами системы Kidd, ни анти- Jk^a , ни тем более анти- Jk^b не относят к широко распространенным антителам. Они часто сочетаются с антителами к другим

групповым факторам эритроцитов, что свидетельствует о сравнительно невысоких иммуногенных свойствах антигенов системы Kidd. В литературе имеется единственное описание анти-Jk^a-антител естественного происхождения, обнаруженных у 9-месячных близнецов (Rumsey и соавт. [86]). В остальных случаях антитела системы Kidd находили у лиц, имевших переливания крови и беременности. В одном из наблюдений антитела анти-Jk^a появились во время первой беременности у женщины, не получавшей гемотрансфузий (Hunter и соавт. [34]). Описан случай образования анти-Jk^a после внутриматочной гемотрансфузии (Harrison, Popper [25]).

Антитела системы Kidd относятся к трудно выявляемым. Некоторые из них непосредственно агглютинируют нативные эритроциты, однако реакции слабо выражены (Allen и соавт. [3], Lindervall [46], Hunter и соавт. [34], Geczy, Leslie [22], Simmons и соавт. [95], Morgan и соавт. [60], Kronenberg и соавт. [42]). Для выявления антител системы Kidd наиболее подходящим является непрямой антиглобулиновый метод Кумбса. Для обнаружения слабых антител эритроциты предварительно энзимуют.

Maynard и соавт. [55] описали антитела, выявляемые только в полибренном тесте, которые вызвали гемолитическую посттрансфузионную реакцию.

Многие образцы анти-Jk^a-антител реагируют сильнее с эритроцитами Jk(a+b-), чем Jk(a+b+) (Race, Sanger [82], Crawford и соавт. [8]). При использовании эритроцитов Jk(a+b+), несущих только 1 дозу антигена Jk^a, слабые антитела указанной специфичности могут остаться не выявленными, что сопряжено с угрозой гемолитических посттрансфузионных реакций. В связи с этим панели для скрининга антиэритроцитарных антител комплектуют эритроцитами Jk(a+b-) и Jk(a-b+), но не Jk(a+b+), поскольку эффект дозы свойственен также и анти-Jk^b-антителам.

Антитела системы Kidd представлены IgG или смесью IgG и IgM. Сыворотки, содержащие только IgM-антитела, встречаются редко (Polley и соавт. [80], Szymanski и соавт. [100]). В большинстве случаев антитела анти-Jk^a относятся к IgG3-субклассу или являются смесью IgG3 и IgG1, иногда присутствуют только IgG1 (Hardman, Beck [26]) или IgG2 (Szymanski и соавт. [100]). Из 6 образцов анти-Jk^b-антител 4 относились к субклассу IgG1, 1 был представлен смесью IgG1 и IgG3, 1 – IgG1 и IgG4 (Hardman, Beck [26]). Примерно 40 % образцов антител Kidd обладает способностью связывать комплемент. Некоторые антитела могут быть выявлены лишь при условии, что антиглобулиновые реагенты содержат, помимо антиглобулиновых антител, преципитирующие антикомплементарные антитела (Mollison и соавт. [59], Yates и соавт. [110]). Способностью связывать комплемент обладали сыворотки, содержащие IgM компонент, IgG-антитела системы Kidd комплемент не связывают (Yates и соавт. [110]).

Некоторые антитела ингибировались ионами кальция (O'Brien и соавт. [65]).

Антитела анти-Jk^a вызывали тяжелые посттрансфузионные гемолитические реакции немедленного типа, в том числе с летальным исходом (Lindervall [46], Kronenberg и соавт. [42], Maynard и соавт. [55], Degnan, Rosenfield [12], Polesky, Bove [79]).

Описаны посттрансфузионные реакции замедленного типа. Они были тяжелыми, сопровождалась олигурией, почечной недостаточностью со смертельным исходом (Mollison и соавт. [59], Pineda и соавт. [75], Ness и соавт. [64]).

Антитела анти-Jk^b также вызывали тяжелые посттрансфузионные реакции (Morgan и соавт. [60], Holland, Wallerstein [31]).

Одной из особенностей посттрансфузионных реакций, вызванных Kidd-антителами, является быстрое снижение активности антител, в силу чего они могут быть не выявлены в последующих тестах на индивидуальную совместимость (Rosenfield и соавт. [85], Lindervall [46], Morgan и соавт. [60], Matson и соавт. [54]).

Pineda и соавт. [75, 76] подсчитали, что каждая третья замедленная посттрансфузионная реакция обусловлена анти-Jk^a-антителами. По данным Чинь Суан Киэм и соавт. [2], проанализировавших в одном из вьетнамских госпиталей 63 случая гемолитических посттрансфузионных реакций замедленного типа, в 9 случаях выявлены антитела системы Kidd (5 анти-Jk^a, 4 анти-Jk^b).

Элиминация несовместимых эритроцитов в организме реципиента, содержащего антитела системы Kidd, происходит быстро (Maynard и соавт. [55], Cutbush, Mollison [9], Howard и соавт. [33]).

В реакции с монослоем моноцитов активность антител анти-Jk^a и анти-Jk^b усиливалась в присутствии комплемента (Nance и соавт. [63], Zupanska и соавт. [112]).

В 1 случае антитела анти-Jk^a вызвали гемолиз и снижение уровня гемоглобина у реципиента Jk(a+) после трансплантации костного мозга от сестры Jk(a-). В данном случае имела место реакция трансплантат против хозяина: антитела против эритроцитов реципиента вырабатывали пересаженные иммунокомпетентные клетки донора-сестры, которая, по-видимому, ранее была сенсибилизирована антигеном Jk^a. Лечение циклоспорином и метотрексатом устранило выработку антител (Leo и соавт. [45]).

Антитела Kidd не вызывают клинически выраженной ГБН (Dorner и соавт. [13]). Описан всего один случай тяжелой ГБН, обусловленной антителами анти-Jk^a и сопровождающейся ядерной желтухой (Matson и соавт. [54]). Причины отсутствия ГБН, даже при высоких титрах антител Kidd, не выяснены.

Помимо аллоиммунных, найдены аутоиммунные антитела Kidd (van Loghem, van der Hart [106], Patten и соавт. [73], Strikas и соавт. [99], Sosler и соавт. [98], Sander и соавт. [87], Gandy и соавт. [21]), которые в ряде случаев вызывали аутоиммунную гемолитическую анемию. Один из больных, у которого, помимо аутоиммунной гемолитической анемии, развилась идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, был фенотипирован сначала как Jk(a-b+), однако позднее оказалось, что он относится к группе Jk(a+b+), что было подтверждено исследованием членов его семьи (Gandy и соавт. [21]).

Patten и соавт. [73] описали больного аутоиммунной гемолитической анемией, развившейся вследствие лечения альдометом. Больной имел фенотип Jk(a+), аутоантитела анти-Jk^a присутствовали как в сыворотке его крови, так и в элюатах с эритроцитов. Прекращение приема лекарства привело к постепенному

исчезновению аутоантител, клинические проявления гемолитической анемии также постепенно исчезали.

Аналогичный случай, сопровождавшийся острым гемолизом, описан у женщины Jk(a+b+), принимавшей хлорпропамид с целью лечения сахарного диабета (Sosler и соавт. [98]). В сыворотке ее крови имелись антитела анти-Jk^a, которые реагировали с эритроцитами Jk(a+b+) в присутствии хлорпропамида или его аналогов. Гемолиз прекратился после отмены хлорпропамида. Не исключено, что субстанция Kidd, являясь транспортером азотистых шлаков, может иметь родство к хлоппропамиду, структура которого напоминает мочевины.

Аутоантитела анти-Jk^a находили у здоровых лиц (Holmes и соавт. [32], Issitt и соавт. [40]). Четыре образца таких антител реагировали с эритроцитами в присутствии парабенатов (бутилового, этилового, метилового и пропилового эфиров *p*-гидроксилбензоата) и других ароматических соединений (Judd и соавт. [41], Halima и соавт. [25]).

Judd и соавт. [41] высказали предположение, что парабены способны вызвать обратимые структурные изменения антигена Jk^a, инициирующие образование аутоантител. Бензойные кольца парабенатов взаимодействуют с аминокислотами гликопротеина Jk, при этом вовлеченными оказываются участки, формирующие эпитопы Jk^a.

Описан больной Jk(a-b+), перенесший нефрэктомия, с наличием хронической инфекции, вызванной протеем. У него имелся гемолиз, сыворотка содержала аутоантитела анти-Jk^b. Эритроциты Jk(b-), инкубированные с *Proteus mirabilis*, приобретали способность реагировать с антителами анти-Jk^b (McGinnis и соавт. [57]).

В последние годы получены моноклональные антитела анти-Jk^a и анти-Jk^b класса IgM иммортализацией иммунных лимфоцитов с вирусом Эпштейна – Барр или гибридизацией их с клетками мышинной миеломы (Lecointre-Coatmelec и соавт. [44], Thompson и соавт. [101]). Полученные таким образом гетерогрибридомы продуцировали агглютинирующие антитела анти-Jk^a и анти-Jk.

Фенотип Jk(a-b-) и антиген Jk3

Нулевой фенотип Jk(a-b-), описанный в 1959 г. Pinkerton и соавт. [77], был обнаружен у жительницы Филиппин испано-китайского происхождения, имевшей 2 детей. После гемотрансфузии у нее развилась желтуха. Сыворотка ее крови реагировала со всеми образцами эритроцитов, кроме собственных Jk(a-b-). Адсорбция сыворотки эритроцитами Jk(a-b+) полностью устраняла активность антител, а адсорбция эритроцитами Jk(a+b-) – анти-Jk^b-активность не полностью. Элюаты реагировали с эритроцитами Jk(a+b-) и Jk(a-b+). Анализ результатов исследования позволил сделать вывод, что сыворотка женщины содержала антитела анти-Jk^b и ранее неизвестные неспецифические антитела анти-Jk^{ab}, или анти-Jk3.

Фенотип Jk(a-b-) найден у жителей Полинезии (Irshaid и соавт. [36], Yokoyama и соавт. [111], Woodfield и соавт. [108], Kuczmariski и соавт. [43],

Heaton, McLoughlin [28], Henry, Woodfield [29], Sidoux-Walter и соавт. [92]), Филиппин и Индонезии (Tills и соавт. [102], Marshall и соавт. [52], Pierse и соавт. [74]), китайцев (Lucien и соавт. [48], Day и соавт. [11]), японцев (Okubo и соавт. [67]), индусов (Tills и соавт. [102], Smart и соавт. [97]), бразильских индейцев (Tills и соавт. [102], Silber и соавт. [94]), американских негров (Oliver и соавт. [68]), жителей Туниса (Lucien и соавт. [47]), лиц белой расы, включая финнов (Irshaid и соавт. [36], Sidoux-Walter и соавт. [92]), Sareneva и соавт. [91]), французов (Habibi и соавт. [24]), швейцарцев и англичан (Irshaid и соавт. [35]).

Многие лица $Jk(a-b-)$ были обнаружены в связи с наличием у них анти-тел анти- $Jk3$ (Yokoyma и соавт. [111], Arcara и соавт. [4], Habibi и соавт. [24], Irshaid и соавт. [35], Kuczmariski и соавт. [43], Pierse и соавт. [73], Day и соавт. [11], Sareneva и соавт. [91]).

Чаще всего фенотип $Jk(a-b-)$ выявляли у жителей Полинезии. Из 173 000 полинезийских доноров 47 (0,27 %) имели фенотип $Jk:-1,-2,-3$ (Henry, Woodfield [29]). Чаще всего указанный фенотип встречался среди племен Ниуза и Тонга (1,4 и 1,2 % соответственно). Для поиска лиц $Jk:-1,-2,-3$ в других этнических группах использовали скрининговый тест на лизис эритроцитов в растворе мочевины и подтверждающее серологическое исследование. Среди 638 460 японских доноров г. Осака 14 имели фенотип $Jk:-1,-2,-3$, при этом 12 (0,002 %) относились к рецессивному типу (Okubo и соавт. [67]). Скрининговые исследования среди 13 817 жителей провинции Наталь в ЮАР выявили одного индивида $Jk:-1,-2,-3$ индийского происхождения (Smart и соавт. [97]). Среди 52 908 англичан и 120 тыс. жителей Новой Зеландии, преимущественно европейского происхождения, фенотип $Jk:-1,-2,-3$ не был найден (Heaton, McLoughlin [28], McDougall и соавт. [56]). Данная редкая группа была обнаружена у 24 (0,03 %) из 79 349 финнов (Sareneva и соавт. [91]).

Необычное наследование генов Jk^a и Jk^b , свидетельствующее о существовании молчащего аллеля Jk , наблюдали в семье американцев, в которой был найден фенотип Lu_{null} (Crawford и соавт. [8]), а также в афроамериканской семье (Behzad и соавт. [5]).

Установлено, что к возникновению фенотипа $Jk:-1,-2,-3$ может приводить гомозиготность по 5 различным мутациям (табл. 11.3):

- у жителей Полинезии идентифицирована мутация $G \rightarrow A$ в инвариантном 3'-акцепторном участке сплайсинга в интроне 5 аллеля Jk^a . Последняя приводила к утрате экзона 6 в иРНК-транскриптах (Lucien и соавт. [48], Irshaid и соавт. [36]). Из 46 жителей Полинезии 8 были гетерозиготными по данной мутации. Аналогичная мутация выявлена также у китайцев, австралийцев, американцев и европейцев, имевших фенотип $Jk(a-b-)$ (Sidoux-Walter и соавт. [92]);
- точковая мутация найдена у финнов: перемещение T 871 C в аллеле Jk^b приводило к аминокислотной замене Ser 291 Pro (Irshaid и соавт. [36], Sidoux-Walter и соавт. [92]);

- у француза, имевшего фенотип Jk(a-b-), генная конверсия G > T на участке сплайсинга в интроне 7 аллеля Jk^a способствовала исчезновению иРНК-транскрипта экзона 7 (Lucien и соавт. [48]);
- у 2 сестер англичанок и 1 тунисца, имевших фенотип Jk(a-b-), обнаружена делеция размером 1,6 кб в экзонах 4 и 5 аллеля Jk^a (Irshaid и соавт. [35], Lucien и соавт. [47]);
- у 3 сестер из швейцарской семьи выявлена нонсенс-мутация в экзоне 7 аллеля Jk^a , трансформирующая кодон для тирозина в позиции 194 в стоп-кодон. Данная мутация приводила к синтезу укороченного полипептида, состоящего из 193 аминокислот (Irshaid и соавт. [35]).

Все перечисленные выше мутации выявлены с помощью ПЦР с соответствующими праймерами.

Ранее для выявления эритроцитов Jk(a-b-) использовали пробу Heaton и McLoughlin [28], предложенную ими в 1982 г. Метод основан на определении устойчивости эритроцитов к лизису в растворе мочевины.

Интересна история создания этого метода. У жителя Самоа, больного апластической анемией, автоматический счетчик клеток зарегистрировал повышенное содержание тромбоцитов. В счетчике с целью удаления эритроцитов, мешающих подсчету, использовали 2М раствор мочевины, в котором эритроциты обычно лизируются. Ошибочное завышение количества тромбоцитов произошло из-за высокой осмоустойчивости эритроцитов больного, оказавшегося Jk(a-b-), к мочеvine. Не подвергшиеся лизису эритроциты и были приняты автоматическим счетчиком за тромбоциты. Эритроциты лиц, имеющих другие фенотипы Kidd, подвергаются лизису в 2М растворе мочевины в течение 1 мин, в то время как для лизиса эритроцитов Jk(a-b-) требуется не менее 30 мин. Проба на лизис с мочевиной оказалась весьма полезной для поиска эритроцитов редкого фенотипа Jk(a-b-) (Woodfield и соавт. [108], Henry, Woodfield [29], Okubo и соавт. [67], Smart и соавт. [97], Sareneva и соавт. [91], McDougall, McGregor [56]).

Эритроциты лиц, гетерозиготных по молчащему аллелю Jk , показали промежуточное время лизиса в растворе мочевины – между временем лизиса эритроцитов обычных фенотипов Kidd и временем лизиса эритроцитов Jk(a-b-) (Edwards-Moulds, Kasschau [16]).

Таблица 11.3

Молекулярная основа нулевых фенотипов Kidd*

Мутация	Народы
I5 – 1 g > a; пропуск экзона 6	Французы
I7 + 1 g > t; пропуск экзона 6	Полинезийцы и китайцы
T 871 C в экзоне 9; Ser 293 Pro	Финны
C 582 G в экзоне 7; Tyr 194 Stop, делеция экзонов 4 и 5	Швейцарцы
Делеция экзонов 4 и 5 в геномной ДНК, экзонов 3–5 в кДНК	Англичане

* По Reid и Lomas-Francis [83].

Антитела анти- $Jk3$

Антитела анти- $Jk3$ вырабатываются у лиц $Jk(a-b-)$ и представляют собой несепарируемые анти- Jk^{ab} -антитела. Они полностью адсорбируются эритроцитами как $Jk(a+b-)$, так и $Jk(a-b+)$ (Pinkerton и соавт. [77]). Описано много образцов антител указанной специфичности (Yokoyama и соавт. [111], Arcaга и соавт. [4], Woodfield и соавт. [108], Kuczmariski и соавт. [43], Marshall и соавт. [52], Pierse и соавт. [74], Day и соавт. [11], Smart и соавт. [97], Oliver и соавт. [68]), тем не менее их относят к редко встречающимся.

Сыворотки анти- $Jk3$ наряду с анти- Jk^{ab} -антителами иногда содержат чистую анти- Jk^a - или анти- Jk^b -фракцию (Pinkerton и соавт. [77], Pierse и соавт. [74]).

Анти- $Jk3$ -антитела образуются иногда у лиц $Jk(a-b+)$ (Woodfield и соавт. [108], Okubo и соавт. [67]). В литературе имеется единственное описание антител анти- $Jk3$ естественного происхождения, которые были найдены у мужчины $Jk(a-b-)$, не получавшего гемотрансфузий, и относились к IgM. Его сестра, также $Jk(a-b-)$, имела 7 беременностей, однако антител не выработала (Arcaга и соавт. [4]).

Анти- $Jk3$ -антитела относятся к IgG (Woodfield и соавт. [108], Kuczmariski и соавт. [43], Heaton, McLoughlin [28]) и вызывают гемолиз эритроцитов *in vitro*, если в пробы добавлена свежая сыворотка крови (Yokoyama и соавт. [111]). Они обуславливают тяжелые гемолитические посттрансфузионные реакции немедленного (Issitt и соавт. [39]) и замедленного типа (Woodfield и соавт. [108], Marshall и соавт. [52], Day и соавт. [11]). Однако у большинства новорожденных, родившихся от матерей, имевших анти- $Jk3$ -антитела, ГБН не развивалась, хотя эритроциты детей давали положительный результат в прямой антиглобулиновой пробе. В отдельных случаях состояние новорожденных корректировали фототерапией (Woodfield и соавт. [108], Kuczmariski и соавт. [43], Pierse и соавт. [74], Smart и соавт. [97]).

Ellisog и соавт. [18], O'Day [66] описали у 2 беременных аутоантитела со специфичностью анти- $Jk3$. В одном случае (Ellisog и соавт. [18]) наблюдали клинические проявления гемолитической анемии. Сыворотка женщины содержала фракцию антител, напоминавших анти- Jk^b .

Issitt и соавт. [39] выявили аутоантитела анти- $Jk3$ у 85-летней русской женщины, страдавшей миелофиброзом и вторичной карциномой толстой кишки, осложнившейся кровотечениями. У больной имело место преходящее изменение фенотипа $Jk(a+b-)$ на $Jk(a-b-)$ в момент, когда были обнаружены антитела. Последние вызвали тяжелую гемолитическую посттрансфузионную реакцию. Элюаты с эритроцитов больной не содержали антител против антигенов Jk^a и Jk^b . Через 5 недель после трансфузионной реакции на эритроцитах больной выявили слабовыраженный антиген Jk^a , ее сыворотка содержала антитела анти- Jk^b и слабые анти- $Jk3$. Через год эритроциты больной снова стали $Jk(a-b-)$, но антитела анти- $Jk3$ в сыворотке крови отсутствовали. Спустя еще год больная имела нормальный фенотип $Jk(a+b-)$, антител против антигенов Jk^b и $Jk3$ в сыворотке крови не было.

Наследование фенотипа Jk(a-b-)

Фенотип Jk(a-b-) имеет разное генетическое происхождение. По аналогии с системой Lutheran выделяют рецессивный и доминантный типы.

Рецессивный тип

Исследованиями Arсaga и соавт. [4] показано, что в некоторых случаях фенотип Jk(a-b-) является результатом гомозиготности родителей по молчащему гену *Jk*. Авторы описали семью, в которой родители Jk(a+b-) × Jk(a-b+) имели 3 детей Jk(a-b-), 2 детей Jk(a-b+) и Jk(a+b-), что противоречило закономерности наследования групповых факторов крови. Шестой ребенок имел фенотип Jk(a+b+). Очевидно, что при таком необычном распределении фенотипов у детей родители должны были быть гетерозиготными ($Jk^a/Jk \times Jk^b/Jk$) по молчащему рецессивно наследуемому гену *Jk*. Полученные Arсaga и соавт. данные были подтверждены многими исследователями (Habibi и соавт. [24], Irshaid и соавт. [36], Woodfield и соавт. [108], Yokoуama и соавт. [111] и др.).

Доминантный тип

В 1989 г., через 17 лет после обнаружения рецессивного типа наследования фенотипа Jk(a-b-), Okubo и соавт. [67] выявили японку Jk(a+b+), которая имела 2 дочерей Jk(a-b-). Возможность передачи по наследству молчащего аллеля *Jk* в данном случае исключалась. Доминантный ген, вызывающий подавление синтеза антигенов Kidd, был обозначен символом *In(Jk)* по аналогии с *In(Lu)* в системе Lutheran. Далее выяснилось, что ген *In(Jk)* независим от локуса *JK*.

С помощью адсорбции – элюции антител показано, что эритроциты Jk(a-b-) при доминантном типе наследования могут связывать некоторое количество антител анти-Jk^a, анти-Jk^b и анти-Jk³ в отличие от эритроцитов Jk(a-b-), сформировавшихся при рецессивном типе наследования. Эти эритроциты антител не связывают.

Эритроциты Jk(a-b-) при доминантном типе наследования лизируются растворами мочевины менее интенсивно по сравнению с клетками обычных фенотипов Kidd, однако их лизис выражен сильнее, чем лизис эритроцитов лиц, получивших фенотип Jk(a-b-) в результате рецессивного типа наследования (Okubo и соавт. [67]).

Лица с фенотипом Jk(a-b-), сформировавшимся под действием доминантного гена *In(Jk)*, не способны выработать антитела анти-Jk³ (Reid, Lomas-Francis [83]), что отличает их от лиц, имеющих фенотип Jk(a-b-), сформировавшийся под действием рецессивного гена *Jk*.

По данным Okubo и соавт. [67]), среди японцев встречается в 6 раз чаще рецессивный тип наследования группы Jk(a-b-), чем доминантный.

Онтогенез, распределение в тканях

Антигены Jk^a и Jk^b появляются на эритроцитах на 8–11 нед внутриутробного развития, к моменту рождения они хорошо выражены. Распределение их у новорожденных не отличалось от такового среди взрослых (Toivanen, Hirvonen [103], Race, Sanger [82]).

Антиген Jk3 появляется в эритроблестах на более поздних этапах эритропоэза (Bonu и соавт. [6]).

Гликопротеин Jk, помимо эритроцитов, представлен на эндотелии кровеносных сосудов прямой кишки и эндотелии мозгового слоя почек, за исключением почечных канальцев (Xu и соавт. [109]).

Для изучения строения гликопротеина Jk использовали кроличьи антитела против N- и C-терминальных участков указанной структуры. Сходный характер распределения гликопротеина Jk в организме подтвержден при исследовании транскриптов гена *JK* методом гибридизации *in situ* в тканях почек человека (Xu и соавт. [109]). Транскрипты гена *JK* присутствовали в клеточных линиях остеобластов, их количество снижалось по мере развития жировой ткани (Prichett и соавт. [81]).

Антигены Kidd не обнаружены на лимфоцитах, моноцитах, гранулоцитах и тромбоцитах (Marsh и соавт. [51], Dunstan и соавт. [14, 15], Gaidulis и соавт. [20]).

Связь с транспортом мочевины

Быстрый гемолиз эритроцитов Jk(a+b⁻), Jk(a-b⁺) и Jk(a+b⁺) в растворе мочевины и высокая устойчивость эритроцитов Jk(a-b⁻) к лизису в этом растворе косвенно указывали на то, что гликопротеин Kidd может иметь отношение к транспорту мочевины в тканях.

В эритроцитах лиц с обычным фенотипом Kidd мочевины быстро проходит сквозь клеточную мембрану, поэтому в 2М растворе мочевины эритроциты быстро насыщаются этим веществом, осмотическое давление в них многократно возрастает, вследствие чего они лопаются (Moulds [61]). Отсутствие гликопротеина Kidd в мембране эритроцитов Jk(a-b⁻) существенно замедляет проникновение мочевины внутрь клетки, обеспечивая тем самым их осморезистентность.

По данным Frohloch и соавт. [19], наполнение мочевиной эритроцитов, лишенных антигенов Kidd, происходит в 1000 раз медленнее, чем клеток, содержащих эти антигены.

Обработка обычных эритроцитов хлормеркурибензилсульфоновой кислотой (р-ХМБС), являющейся ингибитором транспорта воды и мочевины, приводила к замедлению лизиса клеток в 2М водном растворе мочевины (Edwards-Moulds, Kasschau [17]). Транспорт мочевины и воды блокировал также флоретин – ингибитор диффузии ионов Na⁺ и K⁺ (Olives и соавт. [72]).

Как установили Olives и соавт. [69, 72], гликопротеин Jk имеет высокую степень гомологии с транспортером мочевины – HUT-2, содержащимся в клетках почек человека, а также с транспортером мочевины кролика.

Физиологический уровень концентрации кДНК JK в клеточных линиях способствовал проникновению мочевины через мембрану клетки, но не влиял на ее проницаемость для воды. По мере увеличения количества транспортеров мочевины возрастала проницаемость мембраны для воды и некоторых растворителей (Sidoux-Walter и соавт. [93]).

Известно, что почечные транспортеры мочевины способны проводить это вещество в одном направлении, к мозговому слою почек, где мочевина концентрируется в процессе образования мочи (Sands и соавт. [89]). Транспортер мочевины в эритроцитах проводит ее в двух направлениях (Macey, Yousef [49]):

- быстрый транспорт мочевины внутрь эритроцитов предотвращает их сморщивание при прохождении через ткани с высокой концентрацией мочевины – через почки;
- быстрый транспорт мочевины из эритроцитов предотвращает их набухание и лизис. Мочевина не выносится из почек и тем самым не снижается их концентрационная способность.

Нулевой фенотип Kidd не приводит к какой-либо патологии, хотя описаны 2 индивида Jk(a-b-) со сниженной концентрационной способностью почек (Sands и соавт. [88]).

Функцию транспортера мочевины, отсутствующего в эритроцитах Jk(a-b-), по-видимому, компенсируют плазменные факторы.

Список литературы

1. Умнова М.А., Пискунова Т.М. Сенсбилизация к групповому фактору крови Кидд (Ik^a) // Пробл. гематол. – 1973. – № 5. – С. 52–54.
2. Чинь Суан Кизм, Бак Куок Туен, Чинь Ким Ань и др. Применение стандартных эритроцитов и соответствующих антисывороток и реагентов для быстрого подбора доноров гематологическим больным, сенсбилизированным к различным системам антигенов эритроцитов // Гематол. и трансфузиол. – 1989. – № 5. – С. 55–60.
3. Allen F.H., Diamond L.K., Niedziela B. A new blood group antigen // Nature. – 1951. – V. 167. – P. 482.
4. Arcara P.C., O'Connor M.A., Dimmette R.M. A family with three Jk(a-b-) members [Abstract] // Transfusion. – 1969. – V. 9. – P. 282.
5. Behzad O., Wong C., Gaucys G., Lee C.L. A possible Kidd antigen variant // Transfusion. – 1980. – V. 20. – P. 119–120.
6. Bony V., Gane P., Bailly P., Cartron J.-P. Time-course expression of polypeptides carrying blood group antigens during human erythroid differentiation // Brit. J. Haemat. – 1999. – V. 107. – P. 263–274.
7. Chown B., Lewis M., Kaita H. The Kidd blood group system in Caucasians // Transfusion. – 1965. – V. 5. – P. 506–507.
8. Crawford M.N., Greenwalt T.J., Sasaki T. et al. The phenotype Lu(a-b-) together with unconventional Kidd groups in one family // Transfusion. – 1961. – V. 1. – P. 228–232.
9. Cutbush M., Mollison P.L. Relation between characteristics of blood-group antibodies in vitro and associated patterns of red-cell destruction in vivo // Brit. J. Haemat. – 1958. – V. 4. – P. 115–137.
10. Daniels G.L. Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
11. Day D., Perkins H.A., Sams B. The minus-minus phenotype in the Kidd system // Transfusion. – 1965. – V. 5. – P. 313–319.

12. *Degnan T.J., Rosenfield R.E.* Hemolytic transfusion reaction associated with acute autohemolysis // *Transfusion.* – 1965. – V. 5. – P. 245–247.
13. *Dorner I., Moore J.A., Chaplin H.* Combined maternal erythrocyte auto-sensitization and materno-fetal Jk^a incompatibility // *Transfusion.* – 1974. – V. 14. – P. 212–219.
14. *Dunstan R.A.* Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes // *Brit. J. Haemat.* – 1986. – V. 62. – P. 301–309.
15. *Dunstan R.A., Simpson M.B., Rosse W.F.* Erythrocyte antigens on human platelets: absence of Rh, Duffy, Kell, Kidd and Lutheran antigens // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 243–246.
16. *Edwards-Moulds J., Kasschau M.R.* Methods for the detection of the Jk heterozygotes: interpretations and applications // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 545–548.
17. *Edwards-Moulds J., Kasschau M.R.* The effect of 2 Molar urea on Jk(a–b–) red cells // *Vox Sang.* – 1988. – V. 55. – P. 181–185.
18. *Ellisor S.S., Reid M.E., O'Day T.O.* et al. Autoantibodies mimicking anti-Jk^b plus anti-Jk3 associated with autoimmune hemolytic anemia in primipara who delivered an unaffected infant // *Vox Sang.* – 1983. – V. 45. – P. 53–59.
19. *Frohloch O., Macey R.I., Edwards-Moulds J.* et al. Urea transport deficiency in Jk(a–b–) erythrocytes // *Amer. J. Physiol.* – 1991. – V. 260. – P. 778–783.
20. *Gaidulis L., Branch D.R., Lazar G.S., Petz L.D.* The red cell antigens A, B, D, U, Ge, Jk3 and Yt^a are not detected on human granulocytes // *Brit. J. Haemat.* – 1985. – V. 60. – P. 659–668.
21. *Gandy P.S., Laffan M.A., Owen I., Hows J.M.* Auto-anti-Jk^a in Evans' syndrome with negative direct antiglobulin test // *Brit. J. Haemat.* – 1988. – V. 69. – P. 537–539.
22. *Geczy A., Leslie M.* Second example of hemolytic disease of the newborn caused by anti-Jk^b // *Transfusion.* – 1961. – V. 1. – P. 125–127.
23. *Greenwalt T.J., Sasaki T., Sneath J.* Hemolytic disease of the newborn caused by anti-Jk^a // *Vox Sang.* – 1956. – V. 6. – P. 157–173.
24. *Habibi B., Avril J., Foulliade M.T.* et al. Jk(a–b–) phenotype in French family: quantitative evidence for the inheritance of a silent allele (Jk) // *Haematologia.* – 1976. – V. 10. – P. 403–410.
25. *Halima D., Garratty G., Bueno R.* An apparent anti-Jk^a reacting only in the presence of methyl esters of hydroxybenzoic acid // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 521–524.
26. *Hardman J.T., Beck M.L.* Hemagglutination in capillaries correlation with blood group specificity and IgG subclass // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 343–346.
27. *Harrison K.L., Popper E.I.* Maternal Jk^a sensitization following amniocentesis and intrauterine transfusion // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 90–91.
28. *Heaton D.C., McLoughlin K.* Jk(a–b–) red blood cells resist urea lysis // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 70–71.
29. *Henry S., Woodfield D.G.* Frequencies of the Jk(a–b–) phenotype in Polynesian ethnic groups // *Transfusion.* – 1995. – V. 35. – P. 277.
30. *Hessner M.J., Pircon R.A., Johnson S.T., Luhm R.A.* Prenatal genotyping of Jk^a and Jk^b of the human Kidd blood group system by allele-specific polymerase chain reaction // *Prenat. Diagn.* – 1998. – V. 18. – P. 1225–1231.
31. *Holland P.V., Wallerstein R.O.* Delayed hemolytic transfusion reaction with acute renal failure // *J. Am. Med. Assoc.* – 1968. – V. 204. – P. 1007–1008.
32. *Holmes L.D., Pierce S.R., Beck M.* Autoanti-Jk^a in a healthy blood donor [Abstract] // *Transfusion.* – 1976. – V. 16. – P. 521.
33. *Howard J.E., Winn L.C., Gottlieb C.E.* et al. Clinical significance of the anti-complement component of antiglobulin antisera // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 269–272.
34. *Hunter L., Lewis M., Chown B.* A further example of Kidd (Jk^a) haemagglutinin // *Nature.* – 1951. – V. 168. – P. 790–791.

35. *Irshaid N.M., Eicher N.I., Hustinx H. et al.* Novel alleles at the JK blood group locus explain the absence of the erythrocyte urea transporter in European families // *Brit. J. Haemat.* – 2002. – V. 116. – P. 445–454.
36. *Irshaid N.M., Henry S.M., Olsson M.L.* Genomic characterization of the Kidd blood group gene: different molecular basis of the Jk(a–b–) phenotype in Polynesians and Finns // *Transfusion.* – 2000. – V. 40. – P. 69–74.
37. *Irshaid N.M., Thuresson B., Olsson M.L.* Genomic typing of the Kidd blood group locus by a single-tube allele-specific primer PCR technique // *Brit. J. Haemat.* – 1998. – V. 102. – P. 1010–1014.
38. *Issitt P.D., Anstee D.J.* *Applied Blood Group Serology.* – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
39. *Issitt P.D., Obariski G., Hartnett P.L. et al.* Temporary suppression of Kidd system antigen expression accompanied by transient production of anti-Jk3 // *Transfusion.* – 1990. – V. 30. – P. 46–50.
40. *Issitt P.D., Pavone B.G., Frohlich J.A., McGuire Mallory D.* Absence of autoanti-Jk3 as a component of anti-dl // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 733–736.
41. *Judd W.J., Steiner E.A., Cochran R.K.* Paraben-associated autoanti-Jk^a antibodies: three examples detected using commercially prepared low-ionic-strength saline containing parabens // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 31–35.
42. *Kronenberg H., Kooptzoff O., Walsh R.J.* Haemolytic transfusion reaction due to anti Kidd // *Med. J. Aust.* – 1958. – V. 7. – P. 34–35.
43. *Kuczmariski C.A., Bergren M.O., Perkins H.A.* Mild hemolytic disease of the newborn due to anti-Jk3: a serological study of the family's Kidd antigens // *Vox Sang.* – 1982. – V. 43. – P. 340–344.
44. *Lecointre-Coatmelec M., Bourel D., Ferrette J., Beldon I.* A human anti-Jk^b monoclonal antibody // *Vox Sang.* – 1991. – V. 61. – P. 255–257.
45. *Leo A., Mytilineos J., Voso M.T. et al.* Passenger lymphocyte syndrome with severe hemolytic anemia due to anti-Jk^a after allogenic PBPC transplantation // *Transfusion.* – 2000. – V. 40. – P. 632–636.
46. *Lindervall J.* The Kidd blood group system: investigated with anti-Jk^a // *Acta Path. Microbiol. Scand.* – 1956. – V. 38. – P. 39–42.
47. *Lucien N., Chiaroni J., Cartron J.-P., Bailly P.* Partial deletion of the JK locus causing a JK_{null} phenotype // *Blood.* – 2002. – V. 99. – P. 1079–1081.
48. *Lucien N., Sidoux-Walter F., Olives B. et al.* Characterization of the gene encoding the human Kidd blood group/urea transporter protein: evidence for splice site mutations in Jk_{null} individuals // *J. Biol. Chem.* – 1998. – V. 273. – P. 12973–12982.
49. *Macey R.I., Yousef L.W.* Osmotic stability of red cells in renal circulation required rapid urea transport // *Amer. J. Physiol.* – 1988. – V. 254. – P. 669–674.
50. *Mannuzzu L.M., Moronne M.M., Macey R.I.* Estimate of the number of urea transport sites in erythrocyte ghosts using a hydrophobic mercurial // *J. Membr. Biol.* – 1993. – V. 133. – P. 85–97.
51. *Marsh W.L., Oyen R., Nichols M.E.* Kidd blood-group antigens of leukocytes and platelets // *Transfusion.* – 1974. – V. 14. – P. 378–381.
52. *Marshall C.S., Dwyre D., Eckert R., Russel L.* Severe hemolytic reaction due to anti-Jk3 // *Arch. Path. Lab. Med.* – 1999. – V. 123. – P. 949–951.
53. *Masouredis S.P., Sudora E., Mahan L., Victoria E.J.* Quantitative immunoferritin microscopy of Fy^a, Fy^b, Jk^a, U and Di^b antigen site numbers of human red cells // *Blood.* – 1980. – V. 56. – P. 969–977.
54. *Matson G.A., Swanson J., Tobin J.D.* Severe hemolytic disease of the newborn caused by anti-Jk^a // *Vox Sang.* – 1959. – V. 4. – P. 144–147.

55. *Maynard B.A., Smith D.S., Farrar R.P.* et al. Anti-Jk^a, -C and -E in single patient, initially demonstrable only by manual hexadimethrine (Polybrene) test, with incompatibilities confirmed by ⁵¹Cr-labelled red cell studies // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 302–306.
56. *McDougall D.C.J., McGregor M.* Jk:–3 red cell have a defect in urea transport: a new urea-dependent lysis test // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 197–198.
57. *McGinnis M.H., Leiberman R., Holland P.V.* The Jk^b antigen and gram-negative organisms [Abstract] // *Transfusion.* – 1979. – V. 19. – P. 663.
58. *Milne G.R., Wallace J., Ikin E.W., Mourant A.E.* The Kidd (Jk^a) haemagglutinin: a third example // *Lancet.* – 1953. – V. i. – P. 627.
59. *Mollison P.L., Engelfriet P., Contreras M.* *Blood Transfusion in Clinical Medicine.* –10-th ed. – Oxford: BSP, 1997. – 1033 p.
60. *Morgan P., Wheeler C.B., Bossom E.L.* Delayed transfusion reaction attributed to anti-Jk^b // *Transfusion.* – 1967. – V. 7. – P. 307–308.
61. *Moulds J.M.* The Kidd blood group and urea transporter // *J.-P.Cartron., P.Rouger* eds. *Blood Cell Biochemistry.* – New York: Plenum Press, 1995. – V. 6. – P. 267–279.
62. *Mourant A.E., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K.* *The Distribution of Human Blood Groups and Other Polymorphisms.* – 2-nd. ed. – London: Oxford University Press, 1976.
63. *Nance S.J., Arndt P.A., Garratty G.* The effect of fresh normal serum on monocyte monolayer assay reactivity // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 398–399.
64. *Ness P.M., Shirey R.S., Thoman S.K., Buck S.A.* The differentiation of delayed serologic and delayed transfusion reactions: incidence, long-term serologic findings, and clinical significance // *Transfusion.* – 1990. – V. 30. – P. 688–693.
65. *O'Brien P., Hopkins I., McCarty D., Murphy S.* Complement binding anti-Jk^a not detectable by DiaMed gels // *Vox Sang.* – 1998. – V. 74. – P. 53–55.
66. *O'Day T.* A second example of autoanti-Jk3 // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 442.
67. *Okubo Y., Yamaguchi H., Nagao N.* et al. Heterogeneity of the phenotype Jk(a–b–) found in Japanese // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 237–239.
68. *Oliver C.K., Sexton T., Joyner J.* Case study: a Jk:–3 phenotype in African-American family [Abstract] // *Transfusion.* – 1993. – V. 33 (Suppl.). – 23S.
69. *Olives B., Martial S., Mattie M.-G.* et al. Molecular characterization of a new kidney urea transporter in the human kidney // *FEBS Lett.* – 1996. – V. 386. – P. 156–160.
70. *Olives B., Mattei M.-G., Huet M.* et al. Kidd blood group and urea transport function of human erythrocytes are carried by the same protein // *J. Biol. Chem.* – 1995. – V. 270. – P. 15607–15610.
71. *Olives B., Merriman M., Bailly P.* et al. The molecular basis of the Kidd blood group polymorphism and its lack of association with the type 1 diabetes susceptibility // *Hum. Mol. Genet.* – 1997. – V. 6. – P. 1017–1020.
72. *Olives B., Neau P., Bailly P.* et al. Cloning and functional expression of a urea transporter from human bone marrow cells // *J. Biol. Chem.* – 1994. – V. 269. – P. 31649–31652.
73. *Patten E., Beck C.E., Scholl C.* et al. Autoimmune hemolytic anemia with anti-Jk^a specificity in patient taking aldomet // *Transfusion.* – 1977. – V. 17. – P. 517–520.
74. *Pierse S.R., Hardman J.T., Steele S., Beck M.L.* Hemolytic disease of the newborn associated with anti-Jk3 // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 189–191.
75. *Pineda A.A., Taswell H.F., Brzica S.M.* Delayed hemolytic transfusion reaction: an immunologic hazard of blood transfusion // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 1–7.
76. *Pineda A.A., Vamvakas E.C., Gorden L.D.* et al. Trend in the incidence of delayed hemolytic and delayed serologic reactions // *Transfusion.* – 1999. – V. 39. – P. 1093–1103.
77. *Pinkerton F.J., Mermod L.E., Liles B.A.* et al. The phenotype Jk(a–b–) in the Kidd blood group system // *Vox Sang.* – 1959. – V. 4. – P. 155–160.
78. *Plaut G., Ikin E.W., Mourant A.E.* et al. A new blood-group antibody, anti-Jk^b // *Nature.* – 1953. – V. 171. – P. 431.

79. *Polesky H.F., Bove J.R.* A fatal hemolytic transfusion reaction with acute autohemolysis // *Transfusion.* – 1964. – V. 4. – P. 285–292.
80. *Polley M.J., Mollison P.L., Soothill J.F.* The role of 19S gamma-globulin blood-group antibodies in the antiglobulin reaction // *Brit. J. Haemat.* – 1962. – V. 8. – P.149–162.
81. *Prichett W.P., Patton A.J., Field J.A.* et al. Identification and cloning of human urea transporter HUT11 // *Kidney Int.* – 1997. – V. 51. – P. 639–650.
82. *Race R.R., Sanger R.* *Blood Groups in Man.* – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
83. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* *The Blood Group Antigen: FactsBook.* – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
84. *Rosenfield R.E., Ley A.B., Haber G., Harris J.P.* A further example of anti-Jk^b // *Amer. J. Clin. Path.* – 1954. – V. 24. – P. 1282–1284.
85. *Rosenfield R.E., Vogel P., Gibbel N.* et al. Anti-Jk^a: three new examples of isoantibody – frequency of the factor in Caucasians, Negroes and Chinese in New York City // *Amer. J. Clin. Path.* – 1953. – V. 23. – P. 1222–1225.
86. *Rumsey D.H., Nance S.J., Rubino M., Sandler S.G.* Naturally-occurring anti-Jk^b in infant twins // *Immunohematology.* – 1999. – V. 15. – P. 159–162.
87. *Sander R.P., Hardy N.M., Van Meter S.A.* Anti-Jk^a autoimmune hemolytic anemia in infant // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 58–60.
88. *Sands J.M., Gargus J.J., Frohlich O.* et al. Urinary concentration ability in patients with Jk(a-b-) blood type who lack carrier-mediated urea transport // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 1992. – V. 2. – P. 1689–1696.
89. *Sands J.M., Timmer R.T., Gunn R.B.* Urea transporters in kidney and erythrocytes // *Amer. J. Physiol.* – 1997. – V. 273. – P. 321–339.
90. *Sanger R., Race R.R., Rosenfield R.E., Vogel P.* A serum containing anti-s, and anti-Jk^b // *Vox Sang (old series).* – 1953. – V. 4. – P. 71.
91. *Sareneva H., Pirkola A., Siitonen S., Sistonen P.* Exceptionally high frequency of a gene for recessive Jk blood group null phenotype among the Finns [Abstract] // 6-th Reg. Eur. Cong. Int. Soc. Blood Transfus. – 1999. – P. 96.
92. *Sidoux-Walter F., Lucien N., Nissinen R.* et al. Molecular heterogeneity of the Jk_{null} phenotype: expression analysis of the Jk(S291P) mutation found in Finns // *Blood.* – 2000. – V. 96. – P. 1566–1273.
93. *Sidoux-Walter F., Lucien N., Olives B.* et al. At physiological expression levels the Kidd blood group/urea transporter protein is not a water channel // *J. Biol. Chem.* – 1999. – V. 274. – P. 30228–30235.
94. *Silber R.T., Haber J.M., Kellner A.* Evidence for a new allele in the Kidd blood group system in Indians of Northern Mato Grosso, Brazil // *Nature.* – 1960. – V. 186. – P. 481.
95. *Simmons R.T., Graydon J.J., Jakobowicz R.* et al. Immunization by blood antigen Kidd (Jk^a) in pregnancy and blood transfusion // *Med. J. Aust.* – 1957. – V. ii. – P. 933–935.
96. *Sinor L.T., Eastwood K.L., Plapp F.V.* Dot-blot purification of the Kidd blood group antigen // *Med. Lab. Sci.* – 1987. – V. 44. – P. 294–296.
97. *Smart E.A., Moores P.P., Reddy R., Calvert M.* Anti-Jk3 and the Jk:-3 phenotype in Natal, South Africa [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1993. – V. 3 (Suppl.). – P.84.
98. *Sosler S.D., Behzad O., Garratty G.* et al. Acute hemolytic anemia associated with a chlorpropamide-induced apparent anti-Jk^a // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 206–209.
99. *Strikas R., Seifer M.R., Lintino J.R.* Autoimmune hemolytic anemia and *Legionella pneumophila* pneumonia // *Ann. Intern. Med.* – 1983. – V. 99. – P. 345.
100. *Szymanski I.O., Huff S.R., Delsignore R.* An autoanalyzer test to determine immunoglobuline class and IgG subclass of blood group antibodies // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 90–95.
101. *Thompson K., Barden G., Sutherland J.* et al. Human monoclonal antibodies to human blood group antigens Kidd Jk^a and Jk^b // *Transfus. Med.* – 1991. – V. 1. – P. 91–96.

102. *Tills D., Kopec A.C., Tills R.E.* The Distribution of Human Blood Groups and Other Polymorphisms. (Suppl. 1). –Oxford: Oxford University Press, 1983.
103. *Toivanen P., Hirvonen T.* Antigens Duffy, Kell, Kidd, Lutheran and Xg^a on fetal red cells // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 372–376.
104. *van der Hart M., van Loghem J.J.* A further example of anti-Jk^a // *Vox Sang.* – 1958. – V. 3. – P. 72–73.
105. *van Loghem J.J., Heier A.-M., van der Hart M., Sanches V.R.* A serum containing anti-Jk^b, anti-C and anti-M // *Vox Sang.* (old series). – 1953. – V. 3. – P. 115–117.
106. *van Loghem J.J., van der Hart M.* Varieties of specific auto-antibodies in acquired haemolytic anemia // *Vox Sang.* (old series). – 1954. – V. 4. – P.2–11.
107. *Westhoff C.M., Reid M.E.* The Kell, Duffy, and Kidd blood group systems // *Immunohematology.* – 2004. – V. 20. – P. 37–49.
108. *Woodfield D.G., Douglas R., Smith J.* et al. The Jk(a–b–) phenotype in New Zealand Polynesians // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 276–278.
109. *Xu Y., Olives B., Bailly P.* et al. Endothelial cells of the kidney vasa recta express the urea transporter HUT11, which is downregulated during adipogenesis of explant cultures of human bone // *Kidney Int.* – 1997. – V. 51. – P. 138–146.
110. *Yates J., Howell P., Overfield J.* et al. IgG anti-Jk^a/Jk^b antibodies are unlikely to fix complement // *Transfus. Med.* – 1998. – V. 8. – P. 133–140.
111. *Yokoyama M., Mermod L.E., Stegmaier A.* Further example of Jk(a–b–) blood in Hawaii // *Vox Sang.* – 1967. – V. 12. – P. 154–156.
112. *Zupanska B., Brojer E., McIntosh J.* et al. Correlation of monocyte-monolayer assay results, member of erythrocyte-bound IgG molecules, and IgG subclass composition in the study of red cell alloantibodies other than D // *Vox Sang.* – 1990. – V. 58. – P. 276–280.

Глава 12.

Система Diego

В настоящее время в групповую эритроцитарную систему Diego (Диего) включен 21 антиген (табл. 12.1), из них два редких (Di^a и Wr^a) являются антигенными по отношению к двум частым антигенам (Di^b и Wr^b) соответственно. Остальные 17 антигенов не имеют антигенных партнеров и встречаются крайне редко у представителей всех обследованных популяций и этнических групп. Антиген Di^a представляет определенный интерес для антропологов как своеобразный расовый маркер, поскольку встречается исключительно у монголоидов. К настоящему времени установлено, что специфичность антигенов Di^a и Di^b обусловлена заменой пролина на лейцин в позиции 854 на протеине полосы 3, встроенном в мембрану эритроцитов. Эта структура, выполняющая функцию транспортера анионов в клетке, также обозначается как AE1 или CD233.

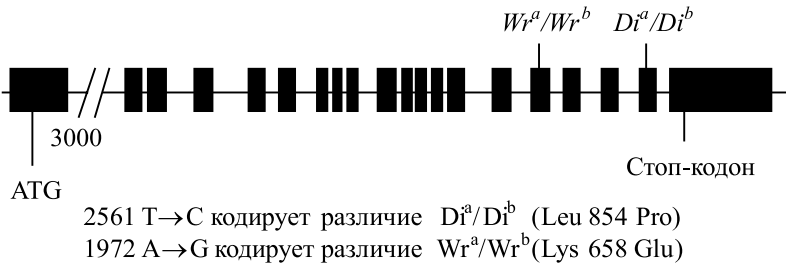


Рис. 12.1. Генная карта локуса *DI* (*SLC4A1*, *AE1*, *EPB3*).

Таблица 12.1

Классификация антигенов системы Diego

Обозначение		Год открытия	Частота, %	Молекулярная основа
авторское	ISBT			
Di^a (Diego)	Di1	1955	< 0,01; 5–12 – монголоиды, 36 – индейцы Южной Америки	Leu 854 Pro
Di^b (Luebano)	Di2	1967	> 99,9; 90 – монголоиды, 64 – индейцы Южной Америки	Pro 854
Wr^a (Wright)	Di3	1953	< 0,01	Lys 658 Glu

Обозначение		Год открытия	Частота, %	Молекулярная основа
авторское	ISBT			
Wr ^b (Fritz)	Di4	1971	> 99,9	Glu 658
Wd ^a (Waldner)	Di5	1983	< 0,01	Met 557 Val
Rb ^a (Redelberger)	Di6	1978	< 0,01	Leu 548 Pro
WARR (Warrior)		1991	< 0,01	Ile 552 Thr
ELO		1979	< 0,01	Trp 432 Arg
Wu (Wulfsberg)		1967	< 0,01	Ala 556 Gly
Bp ^a (Bishop)	Di10	1964	< 0,01	Lys 569 Asn
Mo ^a (Moen)	Di11	1972	< 0,01	His 656 Arg
Hg ^a (Hughes)	Di12	1983	< 0,01	Cys 656 Arg
Vg ^a , Van, Vugt	Di13	1981	< 0,01	His 555 Tyr
Sw ^a (Swann)	Di14	1959	< 0,01	Gln (Trp) 646 Arg
BOW (Bowyer)	Di15	1988	< 0,01	Ser 561 Pro
NFLD (Newfoundland)	Di16	1984	< 0,01	Asp 429 Glu Ala 561 Pro
Jn ^a (Nunhart)	Di17	1964	< 0,01	Ser 566 (Pro)
KREP	Di18	1997	< 0,01	Ala 566 Pro
Tr ^a , Traversu	Di19	1960	< 0,01	Asn 551 Lys
Fr ^a (Froese)	Di20	1978	< 0,01	Lys 480 Glu
SW1	Di21	1987	< 0,01	Trp 646 Arg

Различия другой пары антигенов (Wr^a и Wr^b) обусловлены аминокислотной заменой Lys 658 Glu в белке полосы 3. Эритроциты с дефицитом гликофорина А имеют группу Wr(a-b-). Таким образом, для экспрессии на эритроцитах антигена Wr^b (DI4) требуется присутствие как белка полосы 3, так и гликофорина А. Остальные антигены системы Diego являются результатом точковых мутаций в различных участках гена *DI*, приводящих к аминокислотным заменам в соответствующих участках протеина полосы 3 (рис. 12.1). Новые аминокислотные последовательности иммуногенны и способны стимулировать синтез антител, специфически их распознающих. Нулевой фенотип, Di(a-b-), в системе Diego не известен. Ген *SLC4A1*, контролирующий синтез белка полосы 3, картирован на хромосоме 17 в позиции 17q12-q21. Структура гена исследована (табл. 12.2).

Организация гена *SLC4A1*

Экзон	Количество пар оснований	Позиция кодируемых аминокислот	Размер интрона, кб
1	582		> 3
2	83	1–5	0,125
3	91	6–36	0,998
4	62	37–57	0,757
5	181	57–117	0,095
6	136	117–162	0,472
7	124	162–203	0,227
8	85	204–232	0,152
9	182	232–292	0,539
10	211	293–363	0,232
11	195	363–428	0,178
12	149	428–477	0,114
13	195	478–542	1,503
14	174	543–600	0,377
15	90	601–630	0,543
16	167	631–686	1,126
17	254	686–771	1,527
18	170	771–827	0,086
19	174	828–885	0,620
20	2146	886–911	

Антигены D_i^a и D_i^b

Антиген D_i^a описан Layrisse и соавт. [95] в 1955 г. Антитела против этого антигена вызвали гемолитическое заболевание у новорожденного мисс Diego, в семье европейцев и потомков коренных индейцев (Каракас, Венесуэла). Антитела, идентифицирующие антиген D_i^b , антитетичный фактору D_i^a , описаны 12 годами позднее Thompson и соавт. [164].

Антиген D_i^a не является редким среди индейцев Южной Америки (табл. 12.3). У них его выявляли с частотой 36 % (Allen, Corcoran [6]), у некоторых племен частота антигена D_i^a достигала 60–70 % [95, 99]. У представителей других монголоидных рас фактор D_i^a встречался с частотой 5–12 %.

Этот фактор найден и среди индейцев Северной Америки, хотя на этом континенте его частота оказалась ниже. Интересен тот факт, что антиген D_i^a встречается реже среди аборигенов Аляски и Канады, чем Сибири. Среди народов Юго-Восточной Азии антиген D_i^a выявляли с частотой 2–12 %, среди японцев частота D_i^a оказалась выше (12 %), чем у китайцев (5 %) (Lewis и соавт. [100], Layrisse, Arends [93]).

При проведении популяционных исследований в СССР Х.Р. Неванлинна [1] среди 500 обследованных эстонцев нашел 2 с фенотипом $D_i(a+)$. У 1 из 105

обследованных коми, жителей села Визинги, также был выявлен антиген Di^a (Eriksson, Frants [43]). Однако следует заметить, что в этом селе ранее проживало несколько китайских семей. Таким образом, не исключен импорт гена Di^a в популяцию коми из китайской диаспоры.

Таблица 12.3

Распределение антигена Di^a у разных народов

Популяция	Число обследованных	Частота Di^a		Источник
		абс. число	%	
Индейцы Chippewa (США)	148	16	10,81	[100]
Индейцы Penobscot (США)	249	20	8,03	[6]
Мексиканцы (США)	1685	172	10,21	[42]
Индейцы Kainganges (Бразилия)	48	26	54,16	[99]
Индейцы Мауап (Гватемала)	255	57	22,35	[23]
Индейцы Carib (Венесуэла)	121	43	35,54	[99]
Индейцы Agawaco (Венесуэла)	152	8	5,26	[99]
Коряки (Аляска, США, Канада)	1477	2	0,14	[122]
Коряки (Сибирь)	86	18	20,93	[122, 165]
Японцы	2427	244	10,05	[118]
Китайцы	617	32	5,19	[122]
Китайцы (Тайвань)	1000	32	3,20	[109]
Корейцы	277	17	6,14	[174]
Индусы (Северная Индия)	377	15	4,00	[122]
Поляки	9661	45	0,47	[89]
Американские негры	827	1	0,12	[122]
Европейцы	4462	1	0,02	[42, 92, 99, 143]
Белые американцы	1000	0	0	[99]
Негры Ганы	107	0	0	[94]
Австралийские аборигены	1374	0	0	[152]
Папуасы (Папуа – Новая Гвинея)	1741	0	0	[152]

У лиц белой расы этот антиген практически не встречается (Laygisse и соавт. [95, 94, 99], Lin-Chu и соавт. [109], Simmons и соавт. [153], Graninger [51], Won и соавт. [174]).

Случаи выявления лиц $Di(a+)$ среди поляков и австрийцев объясняли дрейфом гена Di^a в период монголо-татарского нашествия в Западную Европу в XIII–XIV веках (Kusnierz-Alejska, Vochenek [89]). Известен один индивид белой расы, гомозиготный по гену Di^a и проживавший в Австрии (Issitt, Anstee [65]).

Антиген Di^a отсутствует у австралийских аборигенов, жителей островов Тихого Океана и крайне редко встречается у негроидов.

Issitt и Anstee [65] призывают критически относиться к сообщениям о частоте фенотипа $Di(a+)$ среди различных популяций в силу ряда причин.

Во-первых, по их мнению, величина выборок, варьирующая от 29 до 5259 обследованных, не является репрезентативной.

Во-вторых, при обследовании одних и тех же этнических групп получены противоречивые результаты. Так, в одном из исследований среди 1 тыс. китайцев Тайваня фенотип $Di(a+)$ был найден в 32 случаях, тогда как в другом среди 772 обследованных он не был выявлен ни разу. Причины таких расхождений, как полагают Issitt и Anstee, трудно объяснить. Противоречие может быть обусловлено тем, что для исследования была использована сыворотка, которая, помимо антител анти- Di^a , могла содержать антитела к одному из редких антигенов системы MN (Mt^a , Mur , MUT , Hil , $MINY$), встречающихся у китайцев.

В-третьих, разные исследователи сообщали о выявлении антигена Di^a с частотой от 1 : 4462 среди европейцев до 1 : 827 среди американских негров. Фенотип $Di(a+)$ не найден среди 1741 жителя Папуа – Новой Гвинеи, 1374 австралийских аборигенов, 1 тыс. американских негров и 107 жителей Ганы (Африка). В то же время есть сообщения о высокой частоте фенотипа $Di(a+)$ в тех же этнических группах. Большинство из таких исследований было проведено с использованием антител анти- Di^a , явившихся причиной ГБН или появившихся у реципиентов, получавших трансфузии крови. В этих случаях антиген Di^a был выявлен среди англичан, ирландцев а также среди белых американцев (Issitt и Anstee [65]). Сведения о возможности смешения с монголоидами отсутствовали. Одна жительница Германии, венгерка по национальности, имела фенотип $Di(a+b-)$, т. е. правомерно полагать, что она гомозиготна по гену Di^a . Вместе с тем Issitt и Anstee [65] отмечают, что факты обнаружения антигена Di^a в отдельных английских и ирландских семьях вряд ли связаны с завоеваниями монголов.

Как уже отмечалось выше, обнаружение фенотипа $Di(a+)$ среди поляков объясняли заносом гена Di^a в эту этническую группу во времена монголо-татарского нашествия. Наибольшая частота фенотипа $Di(a+)$ (0,66 %) выявлена на Юго-Востоке Польши (область вторжения монголо-татар), а в западных районах этой страны частота антигена Di^a составила 0,3 %. Оригинальная публикация содержит карту Польши, на которой отражены вариации частоты антигена Di^a и районов, где имела место монголо-татарская экспансия.

Если гипотеза относительно генного дрейфа верна, то среди населения определенных регионов России и Украины антиген Di^a также должен встречаться с частотой, близкой к таковой среди поляков. Можно полагать, что этот антиген имеется у татар, башкир, марийцев, мордвы, калмыков. Однако распределение антигена Di^a среди жителей России пока не изучено.

Гораздо меньше популяционных исследований было проведено с использованием сывороток анти-Di^b (Mourant и соавт. [122], Tills и соавт. [165], Edwards-Moulds, Alperin [42], Issitt и соавт. [70]). При этом было установлено, что все без исключения Di^b-отрицательные индивиды имели группу Di(a+). Нулевой фенотип в системе Diego [Di(a-b-)] найден не был.

Антигены Di^a и Di^b полностью развиты на эритроцитах новорожденных к моменту рождения (Thompson и соавт. [164], Edwards-Moulds, Alperin [42], Layrisse, Arends [92], Lewis и соавт. [104], Tatarsky и соавт. [162], Feller и соавт. [44], Nakajima и соавт. [124]).

Антитела анти-Di^a и анти-Di^b

Анти-Di^a

Первые 3 образца антител анти-Di^a были найдены у женщин, дети которых страдали тяжелой формой ГБН, а новорожденный мисс Diego погиб от указанного заболевания (Levine и соавт. [98, 99], Tatarsky и соавт. [162]). В последующие годы были найдены другие образцы антител анти-Di^a, последние часто вырабатывались во время беременности, многие из них явились причиной ГБН (Riches и соавт. [143], Kusnierz-Alejska, Bochenek и соавт. [89], Graninger [51], Alves De Lima, Berthier [7], Zupanska и соавт. [185]). В одном случае антитела анти-Di^a, выявленные у австралийской женщины белой расы, имели естественное происхождение (Simmons и соавт. [153]).

Антитела анти-Di^a способны вызывать посттрансфузионные реакции немедленного типа (Hinckley, Huestis [58]), однако в публикации указанных авторов сообщается об одновременном присутствии в сыворотке крови больного антител анти-c, поэтому осталось невыясненным, какие именно (анти-c или анти-Di^a) из них послужили причиной гемотрансфузионного осложнения.

Thompson и соавт. [164], Yasuda и соавт. [177] описали замедленные гемолитические посттрансфузионные реакции, обусловленные антителами анти-Di^a.

Панели стандартных эритроцитов, используемые для рутинного скрининга иррегулярных антиэритроцитарных антител, обычно не содержат клеток Di(a+), поэтому антитела анти-Di^a, как правило, не выявляют при таких исследованиях.

В странах Америки опасность посттрансфузионных реакций, обусловленных антителами анти-Di^a, выше, чем в Европе, поскольку частота доноров Di(a+) там существенно выше. Бразильскими авторами (Zago-Novaretti и соавт. [181]), изучавшими специфичность антител среди реципиентов, получавших множественные трансфузии, антитела анти-Di^a были найдены у 4 из 112 (3,6 %).

Анти-Di^b

Имеются сообщения о ГБН, вызванной анти-Di^b-антителами. Для лечения новорожденных потребовались обменные переливания крови (Ishimori и соавт. [64], Orlina и соавт. [129], Uchikawa и соавт. [166]).

Описан случай, когда антитела анти-Di^b клинических проявлений ГБН не вызвали, несмотря на положительный прямой антиглобулиновый тест с эритроцитами новорожденного и принадлежность антител к субклассу IgG3 (Habash и соавт. [54]). В тестах с монослоем моноцитов антитела анти-Di^b вызывали более высокий уровень адгезии и фагоцитоза с клетками Di(a-b+), чем Di(a+b+) (Lin и соавт. [108]). Антитела анти-Di^b естественного происхождения не описаны. У 2 из 74 больных аутоиммунной гемолитической анемией найдены аутоантитела анти-Di^b, присутствовавшие наряду с антителами других специфичностей (Daniels [37]). В одном случае аутоантитела анти-Di^b вызвали аутоиммунную гемолитическую анемию с выраженными клиническими проявлениями (Issitt и соавт. [66]).

Аллоиммунные антитела анти-Di^a и анти-Di^b чаще присутствуют в виде моноспецифических, реже их выявляли в сыворотках одновременно с антителами другой специфичности. Указанные антитела чаще представлены субклассами IgG1 и IgG3 (Riches и соавт. [143], Kusnierz-Alejska, Bochenek [89], Alves De Lima, Berthier [7], Zupanska и соавт. [185], Habash и соавт. [54]). Некоторые образцы антител связывали комплемент и вызывали гемолиз эритроцитов *in vitro* (Kusnierz-Alejska, Bochenek [89], Mollison и соавт. [119]). Описаны агглютинины с указанной специфичностью (Simmons и соавт. [153]). Оптимальным методом выявления антител анти-Di^a и анти-Di^b является антиглобулиновый.

Японские исследователи (Miyazaki и соавт. [118]) сообщили о 2 гетерогрибридах анти-Di^a, полученных слиянием клеток мышинных миелом с В-лимфоцитами лиц, сенсibilизированных к указанному антигену. Одна из гибридом продуцировала антитела IgM, взаимодействующие в прямой реакции агглютинации в солевой среде, другая секретировала антитела IgG, которые реагировали в непрямой антиглобулиновой пробе.

Антигены Wr^a и Wr^b (Wright и Fritz)

Антигены Wr^a и Wr^b на протяжении многих лет после их обнаружения не удавалось отнести к какой-либо из известных эритроцитарных групповых систем. Учитывая антитетичность связи, их в 1991 г. выделили в коллекцию 211 WRIGHT, где они были обозначены WR1 (211.001) и WR2 (211.002). Лишь в 1995 г. была показана принадлежность этих антигенов к системе Diego, куда они были внесены с новыми обозначениями – Di3 и Di4.

Редко встречающийся антиген Wr^a (Wright), описанный Holman [59] в 1953 г., имеет частоту менее 1 : 1000 среди европеоидов (табл. 12.4). Обширные исследования частоты антигена Wr^a были проведены среди представителей разных этнических групп. Он был обнаружен среди монголоидов и некоторых негроидов, но не был найден среди австралийских аборигенов, жителей Папуа – Новой Гвинеи (Simmons [152]).

Исследования во многих семьях показали аутосомное доминантное наследование гена Wr^a в соответствии с законом Менделя (Holman [59], Kornstad [83], Metaxas, Metaxas-Buhler [117], Lewis и соавт. [103, 107]). Результаты

исследования в одной семье указывали на возможность сцепления генов, контролирующих экспрессию антигенов W_r^a и S_d^a (Lewis и соавт. [103]).

Таблица 12.4

Частота антигена W_r^a у европеоидов

Популяция	Количество обследованных	Выявлено $W_r(a+)$	Частота W_r^a , %	Источник
Англичане	45 631	36	0,0008	[28]
Англичане	5 253	2	0,0014	[171]
Шотландцы	1 000	1	0,0010	[137]
Норвежцы	5 138	0	0	[83]
Норвежцы	3 140	2	0,0006	[83]
Швейцарцы	3 753	2	0,0005	[117]
Итальянцы	6 350	7	0,0011	[110]
Чехи	1 500	1	0,0007	[88]
Американцы (Бостон)	2 784	3	0,00011	[170]
Американцы (Нью Йорк)	5 000	5	0,0010	[52]
Американцы (Огайо)	7 000	0	0	[113]
Аборигены Австралии		0	0	[152]
Аборигены Папуа – Новая Гвинея		0	0	[152]
Гвинея				

Антиген W_r^a полностью развит на эритроцитах к моменту рождения, однако его выраженность варьирует.

Символ анти- W_r^b было впервые использован Adams и соавт. [4] для обозначения антител, найденных в сыворотке крови женщины по фамилии Fritz, и открывавших часто встречающийся антиген, антигенный W_r^a . Эритроциты sensibilizированной женщины сильно реагировали с антителами анти- W_r^a , поэтому имелись основания полагать, что они несут двойную дозу указанного антигена. Антитела сыворотки ее крови проявляли эффект дозы, реагируя более интенсивно с эритроцитами $W_r(a-)$, чем с эритроцитами $W_r(a+)$. Эритроциты второго пробанда $W_r(a+b-)$, содержащего антитела анти- W_r^b , несколько отличались от эритроцитов мисс Fritz, поскольку слабо реагировали с моноклональными антителами анти- W_r^b (Dahr et al [34]). Эффект дозы антител анти- W_r^a и анти- W_r^b с эритроцитами $W_r(a+b-)$, $W_r(a+b+)$ и $W_r(a-b+)$ позднее был подтвержден с помощью иммуноферментного варианта антиглобулинового теста (Wren, Issitt [175]).

Секвенирование кДНК протеина полосы 3 выявило замену кодонов G 1972 A в экзоне 16. Последняя обуславливает замену глутаминовой кислоты на лизин в положении 58 на четвертой экстрацеллюлярной петле белка полосы 3 (Bruse и соавт. [17]). У 3 индивидов, гомозигот $W_r(a-b+)$, имелся кодон для Glu 58, а у гетерозигот $W_r(a+b+)$ – кодоны как для Glu 58, так и Lys 58.

Антигены W_r^a и W_r^b устойчивы к действию протеолитических ферментов (трипсин, химотрипсин, папаин, фицин, бромелин, проназа), донаторов сульфгидрила и АЕТ (Daniels [36], Ring и соавт. [146]).

Указанные антигены не были выявлены на лимфоцитах, моноцитах и гранулоцитах в периферической крови.

Антитела анти- W_r^a и анти- W_r^b

Анти- W_r^a

Антитела анти- W_r^a встречаются часто. В различных сообщениях их частота среди здоровых лиц варьирует от 1 : 13 (McGuire, Funkhouser [113]) до 1 : 56–1 : 100 (Wallis и соавт. [171], Greendyke, Banzhaf [52], Lubenko, Contreras [111], Hardman, Beck [55]). Частота указанных антител существенно выше среди больных, родильниц и sensibilizированных лиц, имеющих аллоантитела другой специфичности (Wallis и соавт. [171]).

Greendyke, Banzhaf [52] обнаружили анти- W_r^a -антитела у каждого 3-го больного аутоиммунной гемолитической анемией.

С.А. Фатьянов и соавт. [2, 3] исследовали 1823 сыворотки крови здоровых лиц (доноров крови), беременных, sensibilizированных к антигенам системы Rh, а также пациентов с сосудистой патологией (атеросклероз сосудов нижних конечностей, варикозное расширение вен, тромбофлебит) и заболеваниями соединительной ткани (ревматоидный артрит, системная красная волчанка) на наличие антител к антигену W_r^a . Антитела выявляли непрямым антиглобулиновым и ферментным методами с эритроцитами редких фенотипов: OCCDeeWr(a+), OccDEeWr(a+) и OccddeWr(a+) – предоставленными доктором Marcela Contreras и доктором Geoff Poole из Национальной службы крови Великобритании (Лондон, Бристоль). Антитела анти- W_r^a выявили у 1,2 % доноров, у 10,51 % беременных, у 11,42 % больных системными заболеваниями соединительной ткани, у 17,83 % больных сосудистой патологией. Среди Rh-отрицательных лиц, аллоиммунизированных антигеном D, частота этих антител составила 18,52 %.

По мнению некоторых авторов, образование антител анти- W_r^a в организме W_r^a -отрицательных лиц в отсутствие специфической стимуляции может указывать на существование особого иммунного механизма элиминации эритроцитов *in vivo*, в основе которого лежит модификация протеина полосы 3 в мембране эритроцитов с возникновением *de novo* W_r^a -подобных антигенных детерминант. В частности, присутствие анти- W_r^a -антител коррелировало с интенсивностью гемолиза эритроцитов *in vivo* (Issitt, Anstee [65]).

Первые 2 найденных образца антител анти- W_r^a явились причиной тяжелой ГБН. Позднее появились другие аналогичные сообщения (Holman [59], Ariaga и соавт. [9], Wiener, Brancato [173], Daw [41], Jorgensen, Jakobsen [77]). Антитела анти- W_r^a описаны также в качестве причины гемолитических

посттрансфузионных реакций (Metaxas, Metaxas-Buhler [117], van Loghem и соавт. [168]).

Несмотря на высокую частоту антител анти- Wr^a , случаи ГБН, так же как и посттрансфузионные реакции, обусловленные ими, регистрируют редко (Lubenko, Contreras [111]).

Как уже отмечено выше, анти- Wr^a -антитела часто присутствуют одновременно с аллоантителами другой специфичности. Это создает дополнительные трудности при производстве серологических стандартов из аллогенных сывороток, поскольку антитела анти- Wr^a требуется адсорбировать, для чего необходимы эритроциты редкого фенотипа $Wr(a+)$ (Byrne, Byrne [22]).

К настоящему времени получены мышинные моноклональные антитела анти- Wr^a класса IgG (гибридома BGU1-WR). Для получения гибридомы животных иммунизировали эритроцитами человека $Wr(a+)$ (Ring и соавт. [146]).

Анти- Wr^b

Антитела анти- Wr^b были впервые найдены у лиц $Wr(a-b-)$ (Adams и соавт. [4], Dahr и соавт. [34]). Информации о клиническом значении этих антител мало. Больной $En(a-)Wr(b-)$ с наличием антител анти- En^a и анти- Wr^b перенес гемолитическую посттрансфузионную реакцию замедленного типа после переливания ему 6 доз донорской крови $En(a+)$ (Furuhjelm и соавт. [47]). Эритроциты новорожденного $Wr(b+)$, родившегося от матери, имевшей анти- Wr^b -антитела, давали положительную прямую антиглобулиновую пробу, однако обменного переливания крови для лечения ребенка не потребовалось (Langley и соавт. [91]). Результаты хемилюминесцентных тестов дали основание полагать, что антитела анти- Wr^b способны ускорять разрушение эритроцитов $Wr(b+)$ *in vivo* (Poole и соавт. [133]).

Антитела анти- Wr^b нередко имеют аутоиммунную природу. Golgfinger и соавт. [50], Issitt и соавт. [67], изучая эритроциты больных аутоиммунной гемолитической анемией с положительным прямым антиглобулиновым тестом, у 110 пациентов выявили антитела, не относящиеся к системе Rh; у 46 – идентифицированы аутоантитела анти- Wr^b , при этом у 4 они были моноспецифическими. У 2 больных указанные аутоантитела явились причиной внутрисосудистого гемолиза со смертельным исходом (Dankbar и соавт. [40], Ainsworth и соавт. [5]).

Получен ряд серий мышинных моноклональных анти- Wr^b -антител (Ridgwell и соавт. [145], Anstee, Edwards [8], Rouger и соавт. [148], Gardner и соавт. [49]), одна гибридома, продуцирующая анти- Wr^b -антитела, получена из мононуклеаров обезьян *Macacus rhesus* (Reid и соавт. [140]).

Наследование и полиморфизм антигенов Diego

Посемейными исследованиями установлено, что ген Di^a передается по наследству как доминантный признак (Cann и соавт. [23], Graninger [51], Lewis и соавт. [104], Race, Sanger [137], Levine, Robinson [98], Layrisse и соавт. [96]).

Протеин полосы 3, полученный из эритроцитов, подвергнутых обработке

проназой или химотрипсином, при электрофорезе в полиакриламидном геле (SDS-PAGE) оказался неоднородным (Mueller, Morrison [123]). В большинстве образцов присутствовали фракции с мол. массой 60 кДа, представляющие N-терминальный регион, и небольшое количество компонентов с мол. массой 63 кДа.

Один из вариантов протеина полосы 3, названный Мемфис, обусловлен точковой мутацией в паре нуклеотидов внутри экзона 4, которая приводит к замещению лизина на глутаминовую кислоту в цитоплазматическом N-терминальном домене белка полосы 3 (Yannoukakos и соавт. [176], Jarolim и соавт. [76]). У некоторых индивидов, гомозиготных по указанному мутантному гену, присутствовал только протеин с мол. массой 63 кДа (Raney и соавт. [138], Ideguchi и соавт. [62]). Вариант Мемфис протеина полосы 3 был обнаружен у 6–7 % произвольно взятых доноров. Его частота оказалась выше среди американских негров (16 %), индейцев (17–25 %), китайцев (13 %), жителей Филиппин (17 %) и японцев (29 %) (Yannoukakos и соавт. [176], Jarolim и соавт. [76]). Ингибиторы эритроцитарного транспортера анионов диизотиоцианат-стилбен (DIDS) и его дигидрат (H_{160m} IDS) ковалентно связывались с лизином в позиции 539 белка полосы 3 (Tanner и соавт. [160]). У некоторых индивидов с Мемфис-вариантом белка полосы 3 отмечено повышенное связывание H_{160m} IDS (Hsu, Morrison [60]). Такой тип белка полосы 3 был обозначен как Мемфис-вариант II для дифференцировки с Мемфис-вариантом I, которому свойствен нормальный уровень связывания H_{160m} IDS.

Spring et al [157] указали на ассоциацию между фенотипами системы Diego и вариантами протеина полосы 3 при исследовании в SDS-PAGE. Они установили, что наличие Мемфис-варианта II всегда было ассоциировано с наличием на эритроцитах антигена Di^a . Белок полосы 3 таких эритроцитов связывал в 3 раза больше H_{160m} IDS с радиоактивной меткой, а клетки $Di(a-)$ проявляли нормальный уровень связывания H_{160m} IDS. Таким образом, эпитопы Di^a ассоциированы с протеином полосы 3 Мемфис-варианта II, а другие варианты этого белка (Мемфис-вариант I и обычный) – с антигенными эпитопами Di^b .

Bruce и соавт. [16], проведя амплификацию кодирующего региона белка полосы 3 для выделения кДНК, сумели доказать, что экспрессия антигена Di^a и Мемфис-варианта II ассоциированы с заменой С 2561 Т в экзоне 19: ген Di^a кодирует лейцин в позиции 854, а в присутствии Di^b это положение занимает пролин. Кроме того, внутри гена Di^a отсутствуют сайты рестрикции *MspI* и *NaeI*. В соответствии с моделью, в которой трансмембранная часть протеина полосы 3 представлена 14 доменами, аминокислотные замены имеются в 7 экстрацеллюлярных петлях белка (рис. 12.2). Повышенное связывание H_{160m} IDS происходит в связи с локальными пространственными изменениями, влияющими на перекрестные связи между лизином в положении 851 на седьмой петле и той же аминокислотой в положении 539 в трансмембранном домене (Salhany и соавт. [150]).

При исследовании генотипа с помощью ПЦР у 72 бразильских индейцев племени Паракана из Амазонии выявлено 26 индивидов Di^a/Di^a , 26 – Di^a/Di^b

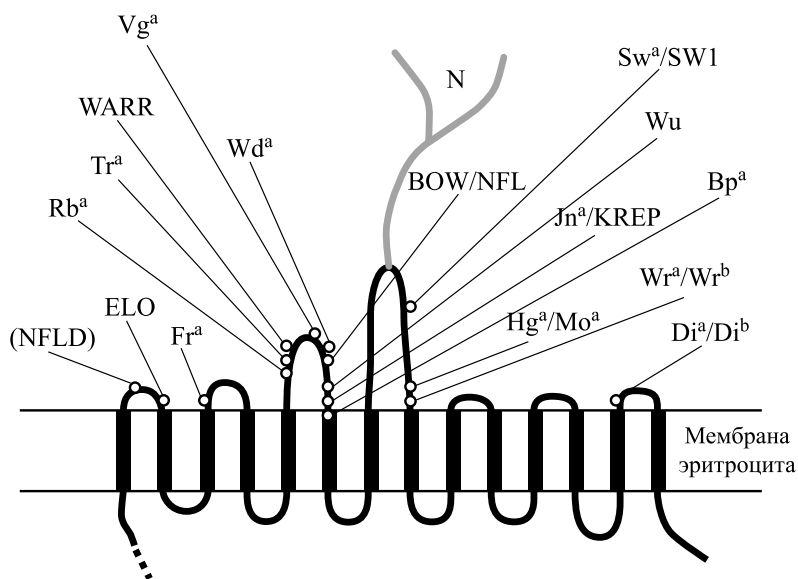


Рис. 12.2. Локализация антигенных эпитопов Diego на эритроците и топология протеина полосы 3.

и 19 – Di^b/Di^b . Таким образом, в этой этнической группе гены Di^a и Di^b имели частоту 0,56 и 0,44 соответственно (Castilho и соавт. [24]). Анализ вариантов Мемфис белка полосы 3 с рестрикцией *MspI* подтвердил корреляцию аллелей Di^a и Di^b с кодонами Glu 56 и Lys 56 соответственно. Исключение составили индивиды Di^a/Di^a , гетерозиготные по Glu 56 и Lys 56 кодонам.

Jarolim и соавт. [74] описали 2 европеоидов $Di(a+b-)$, гетерозиготность которых (Di^a/Di^b) подтверждалась молекулярно-генетическими тестами. У одного из них выявлена мутация, изменявшая рамку считывания, у другого – нонсенс-кодон внутри Di^b .

Антигены Di^a и Di^b устойчивы к действию папаина, трипсина, α -химотрипсина, проназы, сиалидазы и сульфгидрильным редуцентам (Daniels [36]).

Иногда антиген Di^b может быть слабо выражен. Описана мексиканская женщина, фенотип которой при первичном исследовании был определен как $Di(a-b-)$. Однако последующие исследования выявили у нее слабый антиген Di^b (Bigo и соавт. [14]). Низкий уровень экспрессии антигена Di^b у нескольких мексиканцев с фенотипом $Di(a+)$ описали Edwards-Moulds, Alperin [42]). При обследовании 784 жителей Америки испанского происхождения Issitt и соавт. [70] установили, что все они имеют антиген Di^b , в 11 случаях последний был слабо выражен. Исследование этих образцов с сыворотками анти- Di^a лишь в одном случае выявило этот антиген. Таким образом, феномен слабой экспрессии антигена Di^b не был связан с эффектом дозы. Сниженная экспрессия антигена Di^b имела у лиц с овалоцитозом, встречающимся в Юго-Восточной Азии (Kusnierz-Alejska, Bochenek [89]).

Протеин полосы 3

Белок полосы 3, отвечающий за транспорт анионов (AE1, или CD233), входит в структуру гликопротеинов эритроцитарной мембраны. Каждый эритроцит содержит примерно 1,2 млн молекул этого белка, который легко выявляют электрофорезом в полиакриламидном геле после обработки субстрата додецилсульфатом натрия (SDS-PAGE). Он мигрирует в область структур, имеющих мол. массу 100 кДа (Bruce, Tanner [18], Tanner [158, 159]).

Ген *SLC4A1*, контролирующий синтез белка полосы 3, имеет величину 18 кб и включает 20 экзонов (Schofield и соавт. [151]). Клонирование и секвенирование геномной ДНК белка полосы 3 подтвердило, что эта структура состоит из 3 доменов. Цитоплазматический N-терминальный домен состоит из 403 аминокислот, гидрофобный трансмембранный домен представлен 479 аминокислотами, С-терминальный – 29 (см. рис. 12.2, 12.3) (Tanner и соавт. [160], Lux и соавт. [112]). Терминальный N-домен взаимодействует с анкирином цитоскелетона. Трансмембранная часть белка полосы 3 в эритроците включает 14 доменов, экстрацеллюлярная часть представлена 7 петлями (см. рис. 12.2). Участок, связанный с олигосахаридами в области Asn 642 на четвертой экстрацеллюлярной петле, обладает серологической активностью в отношении антител анти-N, анти-A, анти-B, анти-I и анти-i. Количественные вариации протеина полосы 3 подсчитаны по числу повторяющихся N-ацетиллактозаминовых группировок. Белок полосы 3 в мембране эритроцитов представлен олигомерами (ди-, три-, тетра- и т. д.) (Поров и соавт. [136], Fujinaga и соавт. [46]). Тетрамеры преимущественно связаны с анкирином (Van Dort и соавт. [167], Zafar, Reid [180]).

MEELQDDYED	MMEENLEQEE	YEDPDIPESQ	MEEPAHDTE	ATATDYHTTS	50
HPGTHKVYVE	LQELVMDEKN	QELRWMEEAR	WVQLEENLGE	NGAWGRPHLS	100
HLTFWSLLEL	RRVFTKGTVL	LDLQETSLAG	VANQLLDRFI	FEDQIRPQDR	150
EELLRALLLK	HSHAGELEAL	GGVKPAVLTR	SGDPSQPLLP	QHSSLETQLF	200
CEQGDGGTEG	HSPSGILEKI	PPDSEATLVL	VGRADFLEQP	VLGFVRLQEA	250
AELEAVELPV	PIRFLFVLLG	PEAPHIDYTQ	LGRAAATLMS	ERVFRIDAYM	300
AQSRGELLHS	LEGFLDCSLV	LPPTDAPSEQ	ALLSLVPVQR	ELLRRRYQSS	350
PAKPDSSFYK	GLDLNGGPDD	PLQQYGQLFG	GLVRDIRRRY	PYYLSDITDA	400
FSPQVLAAVI	FIYFAALSPA	ITFGGLLGEK	TRNQMGVSEL	LISTAVQGIL	450
FALLGAQPLL	VVGFSGPLL	FEEAFFSFCE	TNGLEYIVGR	VWIGFWLILL	500
VVLVVAFEFS	FLVRFISRYT	QEIFSFLISL	IFIYETFSKL	IKIFQDHPHQ	550
KTYNYNVLV	PKPQGPLPNT	ALLSLVLMAG	TFFFAMMLRK	FKNSSYFPGK	600
LRRVIGDFGV	PISILIMVLV	DDFIQDQTYTQ	KLSVPDGFVK	SNSSARGWVI	650
HPLGLRSEFP	IWMFASALP	ALLVFILIFL	ESQITTLIVS	KPERKMVKGS	700
GFHLDLLL	MGGVAALFG	MPWLSATTVR	SVTHANALTV	MGKASTPGAA	750
AQIQEVKEQR	ISGLLVAVLV	GLSILMEPIL	SRIPLAVLFG	IFLYMGVTSL	800
SGIQLFDRIL	LLFKPPKYHP	DVPYVKRVKT	WRMHFLTGIQ	IICLAVLWVV	850
KSTPASILALP	RVLILTVPLR	RVLLPLIFRN	VELQCLDADD	AKATFDEEEG	900
RDEYDEVAMP	V				911

Рис. 12.3. Аминокислотная последовательность протеина полосы 3 эритроцитов человека.

Ассоциация антигенов Diego с протеином полосы 3 и гликофорином А

Протеин полосы 3 тесно связан в мембране эритроцитов с гликофорином А. Антитела к протеину полосы 3 преципитировали как этот белок, так и гликофорин А (Wainwright и соавт. [169], Tanner [160]). Антитела против гликофорина А существенно снижали подвижность протеина полосы 3 (Nigg и соавт. [125], Che, Sherry [26], Paulitschke и соавт. [130]).

По мнению Groves, Tanner [53] гликофорин А способствует переносу вновь образованных молекул белка полосы 3 в мембрану эритроцитов. Однако гликофорин А не является строго обязательной структурой, необходимой для экспрессии белка полосы 3, хотя при его дефиците протеин полосы 3 медленнее движется к мембране и его прикрепление к ней остается незавершенным. В эритроцитах, дефицитных по гликофориному А, протеин полосы 3 имеет более высокую мол. массу и, несмотря на его нормальное количественное содержание, транспорт анионов через мембрану таких эритроцитов затруднен. Эритроциты мышей, у которых направленно был инактивирован ген белка полосы 3 (нокаутные мыши), имели низкое содержание как протеина полосы 3, так и гликофорина А, что дало основание полагать, что белок полосы 3 важен для формирования гликофорина А на мембране эритроцитов (Hassoun и соавт. [57]). Однако эти экспериментальные данные вряд ли можно экстраполировать на человека, поскольку у человека в процессе гемопоэза гликофорин появляется на мембране эритроцитов раньше белка полосы 3 (Southcott и соавт. [156], Daniels, Green [38]). В то же время эритролейкемическая линия клеток человека K562 экспрессирует гликофорин А, а протеин полосы 3 не экспрессирует (Gahmberg, Andersson [48], Beckman и соавт. [11]).

Ribeiro и соавт. [142] описали ребенка с полным отсутствием белка полосы 3, однако его эритроциты при этом содержали, хотя и в небольшом количестве, гликофорин А.

Эритроциты трансгенных мышей экспрессировали гликофорин А человека, но в то же время содержание в них мышинового гликофорина А было снижено. Это указывает на возможную конкуренцию двух разных в видовом отношении гликофоринов, участвующих в формировании белка полосы 3 (Auffray и соавт. [10]).

Антиген Wr^b не экспрессируется в отсутствие гликофорина А. Эритроциты с дефицитом гликофорина А имеют фенотип $En(a-)$ по системе MN и $Wr(a-b-)$ по системе Diego (Issitt и соавт. [68, 69]). Образцы эритроцитов $Wr(a-b-)$, которые содержали некоторое количество гибридных гликофоринов, реагировали с антителами анти- En^a . Эритроциты индивидов $Wr(a+b-)$ имели нормальную экспрессию антигенов M, N, S, s и En^a (Dahg и соавт. [35]). Секвенирование гена *GYP A* у лиц $Wr(a+b-)$ не выявило каких-либо особенностей (Bruce и соавт. [17]).

Большинство моноклональных антител к гликофориному А преципитировало указанный гликофорин, но не преципитировало белок полосы 3. Преципитация гликофорина А происходила с анти- Wr^b -антителами (Ridgwell и соавт. [144, 145]), которые одновременно преципитировали и протеин полосы 3 (Telen,

Chasis [163], Ring и соавт. [147]), обнаруживая тем самым структурное сходство обоих антигенных субстратов. Шесть образцов сывороток с аутоантителами также вызывали преципитацию протеина полосы 3 и гликофорина А (Leddy и соавт. [97]). Антитела анти- Wr^b содержались лишь в 3 из 6 упомянутых сывороток с аутоантителами, и это свидетельствует о том, что могут существовать другие антигенные эпитопы, общие для протеина полосы 3 и гликофорина А.

Гемагглютинирующую активность аллоиммунных антител анти- Wr^b оказалось возможным ингибировать очищенными фрагментами гликофорина А, но ингибирующая активность была низкой и ее можно было выявить лишь в присутствии липидов (Dahg и соавт. [35]). Активность одного образца моноклональных антител анти- Wr^b угнеталась синтетическим пептидом, имеющим аминокислотную последовательность, свойственную гликофору А в положениях 56–70. Этот синтетический пептид не снижал активность аллоиммунных, аутоиммунных, а также двух образцов моноклональных антител анти- Wr^b (Rearden [139]). Моноклональные антитела не связывались с клеточными линиями человека, не экспрессирующими гликофорин А и белок полосы 3 (Telen, Chasis [163]). Клеточная линия K562 экспрессирует гликофорин А без протеина полосы 3 и антигена Wr^b , однако трансфекция клеток кДНК белка полосы 3 индуцировала экспрессию антигена Wr^b (Beckman и соавт. [11]). В экспериментах с искусственным эритропоэзом *in vitro* белок полосы 3 и антиген Wr^b появлялись на клетках в одно время, после гликофорина А (Daniels, Green [38]). Связывание антител с экстрацеллюлярным доменом гликофорина А вызывало одновременно иммобилизацию протеина 3, этот эффект был заметно снижен при использовании эритроцитов $Wr(a+b-)$ (Paulitschke и соавт. [130]).

Bruce и соавт. [17], Huang и соавт. [61], Poole [132] сравнили аминокислотную последовательность гликофорина А, гибридного гликофорина GP(B-A)Sch., ассоциированного с антигеном Wr^b , а также гибридов GP(A-B)Nil и GP(B-A)Dantu, ассоциированных с фенотипом $Wr(a-b-)$. Результаты позволили заключить, что аминокислоты в позициях 55–68 α -спирального региона, близкого к месту встраивания гликофорина А в мембрану эритроцитов, могут играть важную роль в экспрессии антигена Wr^b . Аминокислотные замены Gln 63 Lys и Ala 65 Pro ассоциированы с необычно высокой экспрессией антигена Wr^b . На эритроцитах с гибридными гликофоринами, экспрессирующими антиген SAT, фактор Wr^b отсутствовал, несмотря на наличие аминокислот, происходящих из участков 1–70 или 1–71 гликофорина А. Вероятно, что взаимодействие протеина полосы 3 и гликофорина А происходит через трансмембранный домен гликофорина А и восьмой трансмембранный домен белка полосы 3, а также через экстрацеллюлярные участки, находящиеся рядом с этими трансмембранными доменами.

Таким образом, связь гликофорина А и протеина полосы 3 очевидна. Эритроциты En(a-) M^kM^k не содержат гликофорина А и являются $Wr(a-b-)$. Антиген Wr^b отсутствует на эритроцитах, несущих гибридные гликофорины GP.Nil, GP.TSEN, GP.SAT, GP.TK или GP.Dantu. Во всех случаях в позиции 658 протеина полосы 3 присутствует глутаминовая кислота, однако для экспрессии

антигена W_r^b еще необходимы соответствующие аминокислоты в составе указанных гликофоринов. Экспрессия W_r^b ослаблена на эритроцитах с гибридными гликофоридами GP.HAG и GP.MARS, которые несут фрагменты гликофорина А с заменами аминокислот Gln 63 Lys и Ala 65 Pro соответственно (см. Система MNS).

Остается невыясненным, требуется ли присутствие самого гликофорина А для экспрессии антигена W_r^a . Попытки исследовать компоненты эритроцитарной мембраны иммунопреципитацией моноклональными антителами анти- W_r^a успеха не принесли (Ring и соавт. [147]).

Редкие антигены системы Diego

На протяжении почти 30 лет (с 1967 по 1995 г.) систему Diego считали простой диаллельной системой, состоящей из двух антигенных антигенов D_i^a и D_i^b . Как упоминалось выше, антигены W_r^a и W_r^b были сначала выделены в коллекцию Райт (Wright) и лишь после 1995 г. вошли в систему Diego. Далее эта система пополнилась большим числом других редко встречающихся специфичностей (табл. 12.5). Многие из них были открыты ранее, но не были отнесены к системе Diego или какой-либо другой известной эритроцитарной групповой системе. Положение изменилось с середины 1990-х годов благодаря успехам молекулярной генетики. Многие носители редких антигенов по результатам молекулярно-генетических исследований имели точечные мутации гена *AE1*, кодирующего протеин полосы 3 (Orita и соавт. [128], Poole и соавт. [134], Zelinski и соавт. [182–184], McManus и соавт. [114, 115], Jarolim и соавт. [71–73, 75], Bruce и соавт. [20], Poole и соавт. [135]). Обследование неродственных лиц, имевших однотипные редкие антигены, позволило установить идентичность мутаций, приводящих к экспрессии этих антигенов. Одинаковые мутации выявлены у родственников, членов одних и тех же семей – носителей редких антигенов Diego: WARR (D_i7) (Jarolim и соавт. [71]), Vg^a (D_i13) (Jarolim и соавт. [75]), KREP (D_i18) (Poole и соавт. [134]). Исключение представляет антиген Tr^a (Traversu); определяющая его мутация выявлена у одного индивида $Tr(a+)$ (Jarolim и соавт. [72]).

Присутствие редких антигенов Diego обусловлено, как правило, одной аминокислотной заменой (табл. 12.1, 12.6). Исключение представляют антигены NFLD (D_i16) (2 аминокислотные замены) и Sw^a (в одной позиции 2 альтернативные аминокислоты). Мутации располагаются исключительно в экстрацеллюлярных доменах белка полосы 3. Исключение составляет лишь антиген Vp^a (D_i10), характеризующийся аминокислотной заменой, расположенной в трансмембранном домене, в непосредственной близости к экстрацеллюлярной петле 3 (Jarolim и соавт. [75]). Антитела анти- Vp^a , таким образом, распознают лишь участок экстрацеллюлярной петли 3 протеина полосы 3. Чаще аминокислотные замены происходят в экстрацеллюлярных петлях 3 и 4, однако с антигенами ELO (D_i8) и NFLD (D_i16) они имели место в петле 1; с антигеном Fr^a (D_i20) – в трансмембранном домене вблизи петли 2. Антигенный полиморфизм D_i^a/D_i^b

обусловлен аминокислотной заменой в седьмой экстрацеллюлярной петле белка полосы 3 (см. рис. 12.2).

Таблица 12.5

Распределение редких антигенов Diego у разных народов

Антиген	Обследованная популяция	Количество		Частота, %
		обследованных	носителей антигена	
Wd ^a	Американцы	4 000	0	0
	Норвежцы	7 151	0	0
	Негроиды	114	2	0,0175
Rb ^a	Англичане	10 200	1	0,0098
WARR	Американцы	8 275	1	0,0121
ELO	Канадцы	958	0	0
	Англичане	16 223	1	0,0061
Wu	Норвежцы	7 000	1	0,0143
	Англичане	1 323	0	0
	Датчане	2 021	4	0,1979
	Австралийцы	16 472	4	0,0243
Bp ^a	Англичане	75 000	1	0,0013
	Норвежцы	7 151	0	0
Mo ^a	Норвежцы	9 000	0	0
	Бельгийцы	9 793	2	0,0204
Hg ^a	Валлийцы	5 434	2	0,0368
Vg ^a	Австралийцы	17 209	1	0,0058
Sw ^a	Англичане	55 410	9	0,0162
	Швейцарцы	7 000	3	0,0428
	Канадцы	5 000	3	0,06
BOW	Англичане	55 000	0	0
NFLD	Американцы	1 125	0	0
	Японцы	45 825	2	0,0044
Jn ^a	Норвежцы	13 824	0	0
Tr ^a	Англичане	38 069	2	0,0053
	Норвежцы	9 500	0	0
Fr ^a	Канадцы	1 400	1	0,0714

Единичные аминокислотные замены не сказываются на способности протеина полосы 3 обеспечивать транспорт анионов. Не исключено также, что экстрацеллюлярные домены 3 и 4 с мутациями, определяющими редкие антигены Diego, не имеют непосредственного отношения к транспорту анионов (Jarolim и соавт. [75]).

Характер аминокислотных замен позволяет полагать, что они возникли сравнительно недавно в процессе эволюции и, таким образом, ген *SLC4A1* не относится к консервативным. В этом отношении исключением являются замены

аминокислот на лизин, ассоциированные с присутствием редкого антигена Вр^a (Di10, Bishop). Эти замены в протеине полосы 3, по мнению Jarolim и соавт. [75], не имеют непосредственного отношения к транспорту анионов.

Таблица 12.6

Чувствительность редких антигенов системы Diego к ферментам и их молекулярная основа

Антиген	Устойчивость к действию		Фермент рестрикции	Экзон	Замена		Петля протеина
	папаина, трипсина	химотрипсина			нуклеотида	аминокислоты	
ELO	у	в	<i>Bst</i> NI (<i>Msp</i> I)	12	C 1294 T	Arg 432 Trp	1
Fr ^a	у	в	(<i>Bsm</i> AI)	13	G 1438 A	Glu 480 Lys	2
Rb ^a	у	ну		14	C 1643 T	Pro 548 Leu	3
Tr ^a	у	ну	(<i>Bbs</i> I)	14	G 1653 C	Lys 551 Asn	3
WARR	у	ну	(<i>Bbs</i> I)	14	C 1655 T	Thr 552 Ile	3
Vg ^a	у	ну	<i>Dra</i> III	14	T 1663 T	Tyr 555 His	3
Wd ^a	у	ну	<i>Msl</i> II(<i>Ma</i> ell)	14	G 16691m	Val 557 Met	3
BOW	у	ну	(<i>Ban</i> I)	14	C 1681 T	Pro 561 Ser	3
NFLD	у	ну	<i>Hae</i> III (<i>Ban</i> I)	14 12	C 1681 G, A 1287 T	Pro 561 Ser, Gly 4291 msp	3 1
Wu	у	ну	(<i>Apa</i> I)	14	G 1694 T	Gly 56141 mla	3
Jn ^a	у	ну	(<i>Apa</i> I) (<i>Hae</i> III)	14	G 1694 T	Pro 566 Ser	3
KREP	у	ну	<i>Cfo</i> I (<i>Bsp</i> 1286I)	14	C 1696 G	Pro 5639 mla	3
Bp ^a	ну	ну		14	C 1707 G	Asn 569 Lys	3
Sw ^a	у	у	(<i>Msp</i> I)	16	G 19370m, C 1936 T	Arg 646 Gln, Arg 646 Trp	4
SW1	у	у	(<i>Msp</i> I)	16	C 1936 T	Arg 646 Trp	4
Hg ^a	у	у	(<i>Cac</i> 81)	16	C 1966 T	Arg 656 Cys	4
Mo ^a	у	у		16	G 19670m	Arg 656 His	4
Wr ^a	у	у		16	G 1972 A	Glu 658 Lys	4
Di ^a	у	у	(<i>Msp</i> I)(<i>Hae</i> I)	19	C 2561 T	Pro 854L eu	7

Примечание. у – устойчивы, ну – не устойчивы, в – устойчивость варьирует.

Экспрессия антигенов BOW и NFLD ассоциирована с заменами пролина в позиции 561 на другие аминокислоты, а антиген Wu экспрессируется в том случае, если в положении 565 произошла замена глицина (Poole и соавт. [134], Jarolim и соавт. [75], McManus и соавт. [115], Zelinski и соавт. [182]).

Экспрессия антигена NFLD ассоциирована с аминокислотными заменами в первой и третьей экстрацеллюлярных петлях протеина полосы 3 (McManus и соавт. [115]). Некоторые образцы, несущие антиген Sw^a, содержат также и фактор SW1, в то время как другие образцы Sw(a+) являются SW1-отрицательными (Contergas и соавт. [33], Zelinski и соавт. [184]). Антитела анти-Sw^a распознают участки, в которых аргинин в положении 646 заменен глутаминовой кислотой или триптофаном, а анти-SW1-антитела реагируют только с субстратом, обусловленным заменой Arg 646 Trp (Zelinski и соавт. [184]). Появление редких антигенов Hg^a (Di12) и Mo^a (Di11) также вызвано заменой аргинина в позиции 646.

Антигены системы Diego в основном устойчивы к воздействию протеолитических ферментов (см. табл. 12.6). Протеин полосы 3 имеет 2 участка, расщепляемых химотрипсином, на третьей экстрацеллюлярной петле в позициях 553 и 555, занимаемых тирозином. Антигенные эпитопы Diego, расположенные вблизи этих участков, чувствительны к действию α -химотрипсина. Антигенные эпитопы, расположенные на других участках, в частности на четвертой и седьмой петлях, напротив, устойчивы к действию протеолитических ферментов.

Антитела к редким антигенам системы Diego не вызывают посттрансфузионных осложнений и ГБН. Имеется лишь одно упоминание о посттрансфузионной реакции, связанной с антителами анти-ELO. Другой из описанных образцов антител системы Diego (анти-Fr^a) обусловил лишь положительную прямую антиглобулиновую пробу с эритроцитами новорожденного без каких-либо клинических проявлений (Harris и соавт. [56]).

Некоторые сыворотки содержат полиспецифические антитела, реагирующие со многими редкими антигенами, в том числе системы Diego. Нередко указанные антитела наблюдали в отсутствие антигенных стимуляций беременностями и гемотрансфузиями.

Ford и соавт. [45] и Harris и соавт. [56] получили антитела анти-ELO, анти-Sw^a и анти-Fr^a искусственной иммунизацией добровольцев эритроцитами, содержащими указанные антигены.

Wd^a (Waldner)

Первое сообщение об антигене Wd^a появилось в 1983 г. в результате обследования доноров сывороткой анти-Fr^a (Di20). Указанная сыворотка реагировала с эритроцитами некоторых членов семьи Waldner. Однако далее выяснилось, что антиген, выявленный в этой семье, не идентичен Fr^a, в связи с чем он был обозначен как Wd^a и, так же как другие редкие антигены, отнесен в серию 700, под номером 700.030. В систему Diego он был включен в 1996 г.

Антиген Wd^a найден только в 3 семьях (Mooges и соавт. [120]). Он полностью развит на эритроцитах к моменту рождения. Вещество Wd^a устойчиво к действию протеолитических ферментов, за исключением α -химотрипсина.

Антитела анти-Wd^a не найдены ни у 1 из 6 женщин Wd(a-), родивших, по наблюдениям Lewis и Kaita [101], 30 детей Wd(a+). В той же публикации авторы сообщили о выявлении антител анти-Wd^a у 1 из 358 обследованных беременных.

Антитела анти-Wd^a обнаружены в полиспецифических сыворотках с антителами против других редко встречающихся антигенов.

Rb^a (Redelberger)

История антигена Rb^a, открытого Lang и соавт. [90] в 1978 г., весьма необычна. Он получил обозначение по фамилии мистера Редельбергера, активного пропагандиста донорства, который сам неоднократно давал кровь. Эритроциты мистера Редельбергера, пятикратно типированные как резус-отрицательные, после очередной донации в 1974 г. дали положительную реакцию с реагентом анти-CDE производства фирмы «Gamma Biologicals Inc.», в то время как реагенты анти-CDE других производителей с эритроцитами не реагировали. Сыворотку анти-E, использованную как компонент анти-CDE-реагента, и эритроциты мистера Редельбергера направили в несколько лабораторий для уточнения специфичности. Сначала полагали, что редкий антиген, выявленный на эритроцитах одним из анти-CDE-реагентов, является Vp^a (Bishop), однако дальнейшие исследования показали, что он не идентичен Vp^a.

Сам мистер Ричард Редельбергер был неудовлетворен тем, что новый антиген, обнаруженный на его эритроцитах называется «Bishop», что в переводе означает «антиген епископа». В связи с этим антиген переименовали, и он, получив в честь мистера Редельбергера свое нынешнее обозначение – Rb^a, был включен в серию 700 под номером 700027, а в 1996 г. – в систему Diego под номером 6.

Обнаружение носителя антигена Rb^a в США также было связано с некоторым курьезом. Эритроциты донора RT, фенотипированные как OccDEE, были включены в коммерческий набор для скрининга антиэритроцитарных антител. После реализации набора фирма получила жалобы из нескольких лабораторий. Их суть заключалась в том, что у многих больных выявлены антитела к указанному образцу эритроцитов. Этого не наблюдалось с эритроцитами OccDEE из других наборов. В одном из госпиталей найдено 7 положительно реагировавших сывороток, хотя 4 из 7 больных не получали гемотрансфузий. Из другого госпиталя сообщили, что антитела к эритроцитам RT найдены у 5 из 6 обследованных.

Детальное исследование эритроцитов донора RT показало наличие в них антигена Rb^a.

Позднее носители антигена Rb^a были найдены в одной американской семье, члены которой, как выяснилось, являлись родственниками мистера Редельбергера и, так же как он, были активными донорами. Его внучатая племянница сообщила, что дала костный мозг для трансплантации. При обследовании реципиента установлено, что его фенотип после пересадки костного мозга изменился с Rb(a-) на Rb(a+) (Lang и соавт. [90]).

Иммуногенные свойства вещества Rb^a невысоки. Ни у 1 из 6 Rb^a-отрицательных женщин, родивших детей Rb(a+), антитела анти-Rb^a не были выявлены (Contreras и соавт. [32]). Указанные антитела ни разу не описаны в качестве причины гемолитических посттрансфузионных реакций.

Исследование в трех семьях показало, что ген Rb^a наследуется кодоминантно. Антитетичный антиген Rb^b, равно как и открывающие его антитела анти-Rb^b, не найдены.

WARR (Warrior)

Антитела, открывающие указанный редкий антиген, описаны Crow и соавт. в 1991 г. Они вызвали легкую форму гемолитической болезни у новорожденного мисс Warrior из семьи потомков американских индейцев. Coghlan и соавт. [29], используя сыворотку крови этой женщины, обследовали 8275 человек и нашли только 1 носителя антигена WARR, не считая сына и мужа упомянутой женщины. Им оказалась сестра проpositуса.

Антиген WARR, первоначально выделенный в серию 700 под номером 700055, включен в систему Diego в 1996 г. Он не денатурируется фицином и ди-тиотрейтолом. Обработка фицином эритроцитов WARR+ усиливает реакцию анти-WARR-антител (см. табл. 12.6).

Антитела анти-WARR обнаружены в полиспецифических сыворотках наряду с антителами против других редко встречающихся антигенов. Трансфузионные реакции, обусловленные антителами анти-WARR, не описаны.

ELO

В 1979 г. Green и Tippett (цит. по Coghlan и соавт. [30]) нашли образец эритроцитов ELO+ и сообщили о редкости этого антигена. В последующие 11 лет было описано еще 7 не связанных родством носителей этого антигена. Среди 8 ELO+ 3 человека были англосаксонского происхождения, 1 – бельгиец, 1 – грек, 1 – иранец, происхождение 2 осталось неизвестным.

Результаты его подробного изучения были опубликованы в 1993 г. Coghlan и соавт. [30]. Антиген был назван по имени индивида, у которого он был выявлен. В систему Diego антиген ELO включен в 1998 г. по результатам молекулярно-генетических исследований. Частота этого антигена менее 0,01 %.

При серологическом исследовании были получены некоторые неожиданные результаты. Так, один из образцов антител анти-ELO не реагировал с эритроцитами, обработанными химотрипсином. Это позволило предположить, что указанный эпитоп несет первая экстрацеллюлярная петля белка полосы 3. Не исключено также, что аминокислотная замена Arg 432 Trp, ассоциированная с присутствием антигена ELO, создает внутри полипептида дополнительный участок, расщепляемый химотрипсином, в силу чего становится возможным частичное расщепление полипептидной цепи с нейтрализацией ELO-эпитопов. Возможно, что один из образцов антител анти-ELO улавливает

эти изменения. Изучение характеристик данной анти-ELO-сыворотки показало, что антитела были представлены IgM и IgG3, которые вызывали гемолиз эритроцитов *in vitro*. Антитела анти-ELO были получены и путем искусственной иммунизации добровольцев эритроцитами ELO+. Описано несколько образцов моноспецифических анти-ELO-сывороток, однако эти антитела чаще встречаются в полиспецифических сыворотках, содержащих антитела против нескольких редко встречающихся антигенов. Плазма донора ELO+ не ингибировала антитела анти-ELO.

Антитела анти-ELO описаны как причина ГБН. В одном из наблюдений второй новорожденной женщины, имевшей антитела анти-ELO, страдал умеренно выраженной ГБН. У следующего, третьего ее ребенка наблюдали тяжелую форму этой патологии, и для лечения новорожденного потребовалось обменное переливание крови (Ford и соавт. [45], Better и соавт. [13]). Гемолитические посттрансфузионные реакции, обусловленные антителами анти-ELO, не описаны.

Wu (Wulfsberg)

Антиген Wu, включенный в систему Diego в 1998 г., известен с 1967 г. Он был открыт и включен в серию редко встречающихся антигенов трижды – под обозначениями Wulfsberg (700.013), Nov (700038) и Naakestad (без номера).

Позднее было установлено, что 3 указанных антигена идентичны и представляют собой одну специфичность (Kornstad и соавт. [82, 85, 86], Moulds и соавт. [121]). Частота антигена Wu среди датчан и норвежцев менее 0,01 %, в одной датской семье было найдено несколько лиц, гомозиготных по гену *Wu*. Антиген найден также у одного негра (Kornstad и соавт. [85, 86], Young и соавт. [179]).

Данных о клиническом значении антител анти-Wu нет. Последние часто встречаются в полиспецифических сыворотках одновременно с другими антителами против редко встречающихся антигенов. Антигены Wu, NFLD (Di16) и BOW (Di15) перекрестно реагируют. Адсорбция антител к антигенам Wu, NFLD и BOW, эритроцитами, содержащими один из указанных антигенов, приводила к устранению активности антител анти-Wu, анти-NFLD и анти-BOW одновременно (Kaita и соавт. [79]). Эти серологические свойства не удалось связать с какими-либо особенностями молекулярного строения антигенов. Предполагается, что в будущем могут быть найдены эритроциты Wu–NFLD–BOW– (Di:–1,–15,–16), положительно реагирующие с указанными несепарируемыми антителами, с перспективой открытия нового редкого антигена в системе Diego. Подобный феномен известен в системе Rh: не разделяемые адсорбцией антитела анти-Rh23 + Rh32 реагировали с некоторыми эритроцитами Rh:–23,–32. Так был открыт новый редкий антиген – CENR, включенный в систему резус под номером Rh56.

Vp^a (Bishop)

Антиген Vp^a описан в 1964 г. и обозначен по фамилии человека, у которого был впервые обнаружен, мистера Бишопа. Сначала антиген был отнесен в серию редко встречающихся под номером 700010 и лишь в 1998 г. включен в систему Diego.

Известны 2 человека с фенотипом Vp(a+), один из них англичанин, другой – итальянец.

Аминокислотная замена, приводящая к экспрессии антигена Vp^a, расположена в участке протеина полосы 3 внутри двойного липидного слоя эритроцитарной мембраны. Вещество Vp^a разрушается протеазой.

Анти-Vp^a-антитела относятся к IgM, активны при комнатной температуре и, по-видимому, имеют естественное происхождение. Их находили в полиспецифических сыворотках у больных аутоиммунными гемолитическими анемиями. Данных об их клиническом значении нет.

Mo^a (Moen)

Антиген Moen обнаружен Kornstad и Brocteur [84] в 1972 г. в процессе поиска донора с наличием редко встречающегося антигена Jn^a (Di17, см. далее). Как и многие другие редкие антигены, он был включен в серию 700 (700022). К системе Diego отнесен в 1998 г. Сообщалось всего о 3 Jn^a-положительных лицах (1 норвежец, 2 бельгийца).

Данных о клиническом значении антител анти-Mo^a нет. Найденные образцы были представлены смесью IgM и IgG. Они проявляли серологическую активность при комнатной температуре, реагировали в антиглобулиновой пробе. Антитела содержались в полиспецифических сыворотках и имели естественное происхождение.

Hg^a (Hughes)

Редкий антиген Hg^a описан в 1983 г. Rowe и Hammond [149]. Он назван по фамилии человека (Hughes), имевшего фенотип Hg(a+) и до 1998 г., до внесения в систему Diego, числился в серии редко встречающихся антигенов под номером 700.034. Антиген Hg^a встречается крайне редко: он найден в 3 валлийских и 1 австралийской семье. Вещество Hg^a устойчиво к действию протеолитических ферментов. Анти-Hg^a-антитела представляют собой смесь IgM и IgG. Они были найдены в виде фракции в полиспецифических сыворотках. Моноспецифические антитела анти-Hg^a не описаны. Данных о клиническом значении антител анти-Hg^a нет.

Vg^a (Van Vugt)

Редко встречающийся антиген Vg^a (от фамилии мисс Van Vugt) обнаружен в 1981 г. Young [178] в процессе обследования доноров Австралии сывороткой анти-Wu и отнесен к серии 700 (700029). Семья Van Vugt остается единственной, среди членов которой выявлены лица Vg(a+). Антиген Vg^a чувствителен к действию α-химотрипсина и проназы (см. табл. 12.6).

Антитела анти-Vg^a обнаружены у 11 из 1669 обследованных доноров. Чаще всего они сочетаются с анти-Wr^a-антителами и представлены смесью IgM и IgG. Данных о клинических проявлениях антител анти-Vg^a нет.

Sw^a (Swann)

Антитела анти-Sw^a обнаружил Cleghorn [27] в 1959 г. у больного аутоиммунной гемолитической анемией. Сыворотка крови больного давала положительную реакцию с эритроцитами донора Donald'a Swann'a. Антиген Sw^a был четвертым (700004) в серии редко встречающихся антигенов (Metaxas, Metaxas-Buhler [116], Lewis и соавт. [106]). В систему Diego он включен в 1998 г. Данных о клинической значимости антител анти-Sw^a нет. Последние представлены IgM и IgG, часто присутствуют в сыворотках крови больных аутоиммунной гемолитической анемией, а также в полиспецифических сыворотках. В случаях, когда анти-Sw^a-антитела сочетались с анти-Fr^a-антителами, их не удавалось разделить дифференциальной адсорбцией эритроцитами Sw(a+) Fr(a-) и Sw(a-) Fr(a+) (Contreras и соавт. [31]).

BOW (Bowyer)

Первое сообщение об открытии редкого антигена BOW появилось в 1988 г. (Chaves и соавт. [25]). При проведении пробы на индивидуальную совместимость эритроциты донора по фамилии Bowyer дали положительную реакцию с сывороткой реципиента. Антиген BOW включили в серию 700 под номером 700046. В систему Diego этот антиген внесен в 1998 г. (Reid, Lomas-Francis [141]).

Антиген BOW найден всего у нескольких лиц.

Антитела анти-BOW чаще относились к IgG, хотя некоторые образцы содержали также IgM. Подобно другим антителам к редко встречающимся антигенам Diego анти-BOW-антитела присутствуют в полиспецифических сыворотках. Известно несколько образцов моноспецифических сывороток анти-BOW. Данные о клиническом значении антител отсутствуют.

NFLD (Newfoundland)

Антиген NFLD выявили Lewis и соавт. [102] в Ньюфаундленде в 1984 г. у одного канадца французского происхождения. Антигену был присвоен номер 700037 в серии редких антигенов. В систему Diego фактор NFLD внесен в 1998 г. Он найден лишь в 2 канадских и 2 японских семьях и является антигенным по отношению к антигену BOW (Di15). Антиген NFLD чувствителен к действию α -химотрипсина и проназы (см. табл. 12.6). Антитела анти-NFLD выявлены в полиспецифических сыворотках и представляют собой иммуноглобулины M и G. У японской женщины NFLD-, родившей 3 детей NFLD+, антитела анти-NFLD не образовались (Okubo и соавт. [127]). Каких-либо других сведений о клиническом значении указанных антител нет.

Jn^a (Nunhart, JN)

Этот антиген впервые описан в 1967 г. Kornstad и соавт. [87]. Он был найден у мужчины J. N. при изучении частоты антигена Wг^a среди жителей Праги. До включения в систему Diego в 1998 г. этот антиген числился в серии редких антигенов под номером 700014. Он обнаружен всего у 2 лиц польского и словацкого происхождения.

Антиген Jn^a является антигенным по отношению к антигену KREP (Di18). Он чувствителен к действию α-химотрипсина и проназы (см. табл. 12.6).

Все найденные образцы антител были представлены фракцией IgM в полиспецифических сыворотках. В 12 из 13 изучавшихся сывороток антитела анти-Jn^a сочетались с анти-KREP. Данных о клинической значимости антител анти-Jn^a нет.

KREP (IK)

Антиген KREP обнаружен в 1997 г. при исследовании эритроцитов одного из двух индивидов Jn(a+). В систему Diego фактор KREP включен в 1998 г. Известен всего один человек KREP+, поляк по национальности. Фактор KREP антигенен антигену Jn^a (Di17). Он чувствителен к действию α-химотрипсина и проназы.

Подобно другим антителам против редких антигенов Diego анти-KREP-антитела присутствуют в виде фракции IgM в полиспецифических сыворотках и сочетаются с антителами анти-Jn^a. Клинического значения анти-KREP-антитела не имеют.

Tr^a (Traversu)

Антиген Tr^a (Traversu) идентифицирован в 1960-х годах в процессе исследования эритроцитов английских доноров полиспецифическими сыворотками, содержащими антитела к редким антигенам. Практически все сыворотки содержали антитела анти-Wг^a. С некоторыми из них реагировали эритроциты донора по фамилии Traversu. Антиген Tr^a присутствовал всего у 2 англичан, детально обследован только 1 из них. Антиген чувствителен к действию α-химотрипсина и проназы. Антитела анти-Tr^a представляли собой фракцию антител IgM и IgG, отделяемую адсорбцией из сывороток, содержащих антитела анти-Wг^a. Из 18 изучавшихся полиспецифических сывороток с антителами анти-Wг^a 12 содержали анти-Tr^a-антитела. Эти антитела встречались у больных аутоиммунной гемолитической анемией. Клиническое значение антител анти-Tr^a, по-видимому, невелико.

Fr^a (Froese)

Антиген Fr^a (Froese) обнаружили Kaita и соавт. [78], Lewis и соавт. [105] в 1978 г. и в соответствии со сложившейся традицией обозначили его по фамилии носителя. В 2000 г. антиген Fr^a включен в систему Diego, он устойчив к действию протеолитических ферментов. Антитела анти-Fr^a представлены в полиспецифических сыворотках преимущественно IgG, реже IgM.

Сыворотки анти-Fr^a перекрестно реагируют с эритроцитами Sw(a+). Обе специфичности (анти-Fr^a и анти-Sw^a) не удалось разделить адсорбцией этих сывороток эритроцитами Fr(a+) Sw(a-) и Fr(a-) Sw(a+). Найдено несколько образцов моноспецифических анти-Fr^a-антител, не реагирующих с эритроцитами Fr(a-) Sw(a+).

Антитела анти-Fr^a в одном из наблюдений обусловили положительный прямой антиглобулиновый тест с эритроцитами новорожденного Fr(a+), однако клинических проявлений гемолитического заболевания при этом не наблюдали. Указанные антитела не были описаны в качестве причины гемолитических посттрансфузионных реакций.

SW1

Антиген SW1 был открыт в 1987 г. при сравнении нескольких сывороток анти-Sw^a. Оказалось, что эти сыворотки гетерогенны и могут дифференцировать эритроциты Sw(a+) и SW1+. Установлено, что антигены SW1 и Sw^a отличаются друг от друга, в 2000 г. фактор SW1 был включен в систему Diego.

Он устойчив к действию протеолитических ферментов, имеет частоту менее 0,01 %. Антитела анти-SW1 представлены IgG и IgM. Выделены антитела анти-SW1, не реагирующие с эритроцитами Sw(a+), однако все без исключения антитела анти-Sw^a реагируют с SW1-положительными эритроцитами. Данных о клинической значимости антител анти-SW1 нет.

Функции протеина полосы 3

Газотранспортная функции эритроцитов не ограничивается простым переносом кислорода из легких в ткани и углекислого газа из тканей в легкие. Карбонатангидраза, присутствующая в цитоплазме эритроцитов, гидратирует диоксид углерода (CO₂), превращая его в HCO₃⁻, который существенно лучше растворяется в крови, чем CO₂. Протеин полосы 3 функционирует как ионообменник, заменяющий HCO₃⁻ на Cl⁻, чем облегчает выход ионов HCO₃⁻ из эритроцитов в плазму и тем самым увеличивает содержание углекислоты, которая должна быть доставлена в легкие (Tanner [159, 160], Bruce, Tanner [18]). Эксперименты с экспрессией укороченных фрагментов протеина полосы 3 подтвердили, что для транспорта анионов необходимо участие второй экстрацеллюлярной петли (Wang и соавт. [172]). Ни одна из аминокислотных замен, обуславливающих специфичность антигенов Diego, в том числе расположенных вблизи второй экстрацеллюлярной петли, не влияет на обмен анионов и не сказывается на транспортной функции протеина полосы 3 (Jarolim, Reid [73]).

Помимо переноса анионов, протеин полосы 3 выполняет структурную функцию. Длинный N-терминальный домен соединяется с цитоскелетоном через протеины полосы 4.1, полосы 4.2 и анкирин (Tanner [158]). Цитоскелетон, образующий эндоплазматическую часть мембраны, играет важную роль в формировании клетки и встраивании в ее мембрану необходимых лигандов.

Мутации в генах, контролирующих синтез протеина полосы 3, приводят к

изменению формы эритроцитов. Примерно 20 % случаев наследственного семейного сфероцитоза, часто встречающейся формы наследственной гемолитической анемии, является результатом мутаций в указанной области генома человека. Эти патологические проявления наблюдали у лиц, гетерозиготных по различным мутациям в гене *SLC4A1*: нонсенс-мутации, смещение рамки считывания, мутации в участках сплайсинга, нарушающие стабильность РНК-транскриптов (Tanner [159], Bruce, Tenner [18]). Как уже отмечено выше, мутации, обуславливающие полиморфизм антигенов Diego, на морфологию эритроцитов не влияют.

Полагают, что протеин полосы 3 инициирует элиминацию состарившихся эритроцитов. Деградируя, протеин полосы 3 образует антиген «старости», с которым реагируют естественные аутоантитела. Маркированные таким образом клетки фагоцитируются ретикулоэндотелиальной системой (Кау [80]).

Белок полосы 3 может выступать в качестве рецептора адгезии для малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum*, а также участвовать в элиминации инфицированных эритроцитов (Oh и соавт. [126]).

Протеин полосы 3 как структурный белок участвует в формировании Rh-протеина и Rh-ассоциированного гликопротеина, способствуя транспорту этих веществ из цитоплазмы к мембране клетки и влияя на их пространственную ориентацию. Клетки эритролейкемической линии K562, подвергнутые трансфекции кДНК протеина полосы 3 и кДНК Rh, экспрессируют значительно большее количество Rh-протеина и Rh-ассоциированного гликопротеина по сравнению с клетками, трансформированными только кДНК Rh (Beckman и соавт. [11, 12]).

Протеин полосы 3 имеет, он обнаружен на клетках почечных канальцев. В почечном протеине полосы 3 отсутствует N-терминальный участок с 65 аминокислотами. Почечная изоформа протеина полосы 3 кодируется другим геном и играет важную роль в газотранспортной системе организма, способствуя удалению иона водорода (H^+), из аниона HCO_3^- (Kollert-Jons и соавт. [81]).

Структурные дефекты почечной изоформы белка полосы 3 вызывают метаболический ацидоз: секреция углекислоты в дистальных отделах нефрона снижена, регуляция pH мочи нарушена, развиваются гипокалиемия, нефрокальциноз, камнеобразование, подагра (Bruce и соавт. [19]). Гетерозиготность по нонсенс-мутациям в участках, кодирующих 6 и 7 трансмембранные домены и C-терминальный домен, ассоциирована с аутосомно-доминантной формой указанной патологии. Рецессивная форма заболевания связана с гомозиготностью по генам, кодирующим аминокислотные замены Gly 701 Asp и Ala 858 Asp или делецией кодона для Val 850 (Tanphaichitr и соавт. [161], Bruce и соавт. [20]). Гетерозиготность по указанным мутантным генам приводит к образованию неактивного протеина полосы 3 в отношении транспорта анионов и развитию анемического синдрома, именуемого Юго-восточноазиатским овалцитозом.

Дефицит протеина полосы 3

Хотя истинный нулевой фенотип в системе Diego не наблюдали, имеется описание больного ребенка с глубоким дефицитом протеина полосы 3, обусловленным гомозиготностью его по мутации Val 488 Met (Ribeiro и соавт. [142]). Новорожденного после кесарева сечения с выраженными отеками и анемией удалось спасти благодаря своевременной гемотрансфузии. В мазках пуповинной крови отмечали эритробластоз, пойкилоцитоз. Эритроциты ребенка не содержали протеина полосы 3 и протеина полосы 4.2, концентрация гликофорина А была снижена. Через 3 мес. у ребенка развился метаболический ацидоз.

По-видимому, дефицит протеина полосы 3 не является абсолютно несовместимым с жизнью при условии медицинского вмешательства. Мыши после направленной инактивации гена белка полосы 3, а также телята, дефектные по указанному гену, выживали, несмотря на сфероцитоз, хронический гемолиз, отставание в росте (Peters и соавт. [131], Southgate и соавт. [155], Inaba и соавт. [63]).

Юго-восточноазиатский овалоцитоз

Разновидность наследственного овалоцитоза, известная как Юго-восточноазиатский овалоцитоз, встречается среди населения южной части Тихого океана. Эту патологию рассматривают как эволюционно сложившуюся форму защиты от малярии. Овалоцитоз развивается в результате делеции 27 пар нуклеотидов в гене протеина полосы 3. При этом синтезируется особый вариант протеина с выпадением аминокислот в позиции 400–408 в участке связывания N-терминального и первого трансмембранного доменов. Такой вариант протеина полосы 3 (вариант Мемфис I) неактивен в отношении транспорта анионов. Несмотря на высокую частоту указанной делеции среди жителей Океании, не было найдено ни одного индивида, гомозиготного по этой делеции. Есть основания полагать, что гомозиготность по любой из мутаций, инактивирующей протеин полосы 3, является летальной.

Booth и соавт. [15], Daniels и соавт. [39], Smythe и соавт. [154] установили, что у жителей Меланезии снижена экспрессия многих эритроцитарных антигенов: Di^b, Wt^b (системы Diego); S, s, U, En^a (системы MN); D, C, e (системы Rh); Kp^b (системы Kell); Jk^a, Jk^b (системы Кидд); Xg^a (системы XG); Sc1 (системы Scianna); LW (системы Landsteiner – Wiener); Ge2, Ge3, Ge4 (системы Gerbich); I^T, I^F (системы Ii).

Супрессия перечисленных антигенов может быть результатом поломок в трансмембранных доменах протеина полосы 3, сказывающихся на интеграции различных мембранных структур. Уменьшение количества вещества D, C, s, E, LW, S, s и U происходит в связи с замедлением транспорта этих веществ к поверхности мембраны (Beckmann и соавт. [12]). Могут иметь место боковые разрывы белковых комплексов внутри мембраны и другие дефекты, обусловленные неполноценным белком полосы 3 (Daniels и соавт. [39], Smythe и соавт. [154]).

Список литературы

1. *Неванлинна Х.Р.* Распределение различных генетических маркеров в Финляндии и проявление их в Эстонии и Венгрии // *Этногенез финно-угорских народов по данным антропологии.* – М., 1974. – С. 84–96.
2. *Фатьянов С.А., Мороков В.А.* Естественные аллоантитела к редкому эритроцитарному антигену Wr^a (Wright) системы Diego // *Иммунология.* – 2004. – V. 9. – Suppl. 1. – С. 61.
3. *Фатьянов С.А., Мороков В.А., Тоинов А.А.* Аллоантитела к редкому антигену Wr^a (Wright) системы Diego // *Вестник службы крови России.* – 2004. – № 2. – С. 43–46.
4. *Adams J., Broviac M., Brooks W.* et al. An antibody, in a serum of $Wr(a+)$ individual, reacting with an antigen of very high frequency // *Transfusion.* – 1971. – V. 11. – P. 290–291.
5. *Ainsworth B.M., Fraser I.D., Poole G.D.* Severe haemolytic anaemia due to anti- Wr^b [Abstract] // 20-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus., 1988. – P. 88.
6. *Allen F.H., Corcoran P.A.* Blood groups of the Penobscot Indians // *Amer. J. Phys. Anthrop.* – 1960. – V. 18. – P. 109–114.
7. *Alves De Lima L.M., Berthier M.E.* Characterization of an anti- Di^b antibody causing hemolytic disease in a newborn infant // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 246–247.
8. *Anstee D.J., Edwards P.A.W.* Monoclonal antibodies to human erythrocytes // *Eur. J. Immunol.* – 1982. – V. 12. – P. 228–232.
9. *Arriaga F., Palan F., Lopez T.* et al. Anti- Wr^a in newborn twins // *Transfusion.* – 1991. – V. 31. – P. 381–382.
10. *Auffray I., Marfatia S., de Jong K.* et al. Glycophorin A dimerization and band 3 interaction during erythroid membrane biogenesis: in vivo studies in human glycophorin A transgenic mice // *Blood.* – 2001. – V. 97. – P. 2872–2878.
11. *Beckman R., Smythe J.S., Anstee D.J., Tanner M.J.A.* Functional cell surface expression of band 3, the human red blood cell anion exchange protein (AE1), in K562 erythroleukemia cells: band 3 enhances the cell surface reactivity of Rh antigens // *Blood.* – 1998. – V. 92. – P. 4428–4438.
12. *Beckmann R., Smythe J.S., Anstee D.J., Tanner M.J.A.* Coexpression of band 3 mutants and Rh polypeptides: differential effects of band 3 on the expression of the Rh complex containing D polypeptide and the Rh complex containing CcEe polypeptide // *Blood.* – 2001. – V. 97. – P. 496–505.
13. *Better P.J., Ford D.S., Frascarelli A., Stern D.A.* Confirmation of anti-ELO as a cause of haemolytic disease of the newborn // *Vox Sang.* – 1993. – V. 65. – P. 70.
14. *Biro V., Garratty G., Johnson C.L., Marsh W.L.* Depressed blood group antigens on red cells from a Mexican donor // *Transfusion.* – 1996. – V. 23. – P. 65–66.
15. *Booth P.B., Serjeantson S., Woodfield D.G., Amato D.* Selective depression of blood group antigens associated with hereditary ovalocytosis among Melanesians // *Vox Sang.* – 1977. – V. 32. – P. 99–110.
16. *Bruce L.J., Anstee D.J., Spring F.A., Tanner M.J.A.* Band 3 Memphis variant II: altered stilbene disulphonate binding and the Diego (Di^a) blood group antigen are associated with the human erythrocyte band 3 mutation $Pro^{854} \rightarrow Leu$ // *J. Biol. Chem.* – 1994. – V. 269. – P. 16155–16158.
17. *Bruce L.J., Ring S.M., Anstee D.J.* et al. Changes in the blood group Wright antigens are associated with a mutation at amino acid 658 in human erythrocyte band 3 and glycophorin A under certain conditions // *Blood.* – 1995. – V. 85. – P. 541–547.
18. *Bruce L.J., Tanner M.J.A.* Erythroid band 3 variants and disease // *Bailliere's Best Pract. Res. Clin Haematol.* – 1999. – V. 12. – P. 637–654.
19. *Bruce L.J., Unwin R.J., Wrong O., Tanner M.J.A.* The association between familial distal renal tubular acidosis and mutations in the red cell anion exchanger (band 3. AE1) gene // *Biochem. Cell.* – 1998. – V. 76. – P. 723–728.

20. *Bruce L.J., Wrong O., Toye A.M.* et al. Band 3 mutations, renal tubular acidosis and South East Asian ovalocytosis in Malaysia and Papua New Guinea: loss of up to 95 % band 3 transport in red cells // *Biochem J.* – 2000. – V. 350. – P. 41–51.
21. *Bruce L.J., Zelinski T., Ridgwell K., Tanner M.J.A.* The low-incidence blood group antigen, Wd^a, is associated with the substitution Val₅₅₇→Met in human erythrocyte band 3 (AE1) // *Vox Sang.* – 1996. – V. 71. – P. 118–120.
22. *Byrne K.M., Byrne P.C.* Review: other blood group systems – Diego, Yt, Xg, Scianna, Dombrock, Colton, Landsteiner – Wiener, and Indian // *Immunohematology.* – 2004. – V. 20. – P. 50–59.
23. *Cann H.M., Van West B., Barnett C.R.* Genetics of Diego blood groups in Guatemala Indians: use of antisera to Diego a and Diego b antigens // *Science.* – 1968. – V. 162. – P. 1391–1392.
24. *Castilho L., Rios M., Soares M.* et al. High frequency of the *DI* A* allele associated with the mutation Lys56Glu in Amazonian Indians [Abstract] // *Blood.* – 1999. – V. 94 (Suppl.1). – P. 458a.
25. *Chaves M.A., Leak M.R., Poole J., Giles C.M.* A new low-frequency antigen BOW (Bowyer) // *Vox Sang.* – 1988. – V. 55. – P. 241–243.
26. *Che A., Cherry R.J.* Loss of rotation mobility of band 3 proteins in human erythrocyte membranes induced by antibodies to glycophorin A // *Biophys. J.* – 1995. – V. 68. – P. 1881–1887.
27. *Cleghorn T.E.* A 'new' human blood group antigen, Sw^a // *Nature.* – 1959. – V. 184. – P. 1324.
28. *Cleghorn T.E.* The frequency of the Wr^a, By and M^B blood group antigens in blood donors in the South of England // *Vox Sang.* – 1960. – V. 5. – P. 556–560.
29. *Coghlan G., Crow M., Spruell P.* et al. A 'new' low-incidence red cell antigen WARR: Unique to native Americans? // *Vox Sang.* – 1995. – V. 68. – P. 187–190.
30. *Coghlan G., Green C., Lubenko A.* et al. Low-incidence red cell antigen ELO (700.51): evidence for exclusion from thirteen blood group systems // *Vox Sang.* – 1993. – V. 64. – P. 240–243.
31. *Contreras M., Lubenko A., Armitage S.* et al. Frequency and inheritance of the Bx^a (Box) antigen // *Vox Sang.* – 1980. – V. 39. – P. 225–228.
32. *Contreras M., Stebbing B., Mallory D.M.* et al. The Redelberger antigen Rb^a // *Vox Sang.* – 1978. – V. 35. – P. 397–400.
33. *Contreras M., Teesdale P., Moulds M.* et al. Sw^a: a subdivision // *Vox Sang.* – 1987. – V. 52. – P. 115–119.
34. *Dahr W., Schurt K.H., Arndt-Hansen A.* et al. A novel phenotype within the Wright blood group collection [Abstract] // *Transfusion.* – 1992. – V. 32 (Suppl.). – 55S.
35. *Dahr W., Wilkinson S., Issitt P.D.* et al. High frequency antigens of human erythrocyte membrane sialoglycoproteins. III. Studies on the En^aFR, Wr^b and Wr^a antigens // *Biol. Chem. Hoppe-Seyler* – 1986. – V. 367. – P. 1033–1045.
36. *Daniels G.L.* Effect of enzymes on and chemical modifications of high-frequency red cell antigens // *Immunohematology.* – 1992. – V. 8. – P. 53–57.
37. *Daniels G.L.* Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
38. *Daniels G.L., Green C.* Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78 (Suppl. 1). – P. 149–153.
39. *Daniels G.L., Johnson P.H., Coetzer T.L.* et al. Depressed Gerbich (glycophorin C/D) red cell antigens associated with Southeast Asian ovalocytosis (SAO) in South African kindred [Abstract] // 24-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus. – Makuhari, Japan., 1996. – P.110.
40. *Dankbar D.T., Pierse S.R., Issitt P.D.* et al. Fatal intravascular hemolysis associated with auto anti-Wr^b [Abstract] // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 534.

41. *Daw E.* Haemolytic disease of the newborn due to the Wright antigen // *J. Obstet. Gynaec.* – 1971. – V. 78. – P. 377–378.
42. *Edwards-Moulds J.M., Alperin J.B.* Studies of the Diego blood groups among Mexican-Americans // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 234–236.
43. *Eriksson A.W., Frants R.R.* Studies on blood groups in the Komi (Zyrians) // *Suomen Antropol. Souran. Toimituksia* 4, Helsinki, 1978. – P. 14–24.
44. *Feller C.W., Shenker L., Scott E.P., Marsh W.L.* An anti-Diego^b (Di^b) antibody occurring during pregnancy // *Transfusion.* – 1970. – V. 10. – P. 279–280.
45. *Ford D.S., Stern D.A., Hawksworth D.N.* et al. Haemolytic disease of the newborn probably due to anti-ELO, an antibody to low frequency red cell antigen // *Vox Sang.* – 1992. – V. 62. – P. 169–172.
46. *Fujinaga J., Tang X.-B., Casey J.R.* Topology of the membrane domain of human erythrocyte anion exchange protein, AE1 // *J. Biol. Chem.* – 1999. – V. 274. – P. 6626–6633.
47. *Furuhjelm U., Nevanlinna H.R., Pirkola A.* A second Finnish En(a-) propositus with anti-En^a // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 545–549.
48. *Gahmberg C.G., Andersson L.C.* K562: a human leukemia cell line with erythroid features // *Semin. Hemat.* – 1981. – V. 18. – P. 72–77.
49. *Gardner B., Parsons S.F., Merry A.H., Anstee D.J.* Epitopes on sialoglycoprotein α : evidence for heterogeneity in the molecule // *Immunology.* – 1989. – V. 68. – P. 283–289.
50. *Goldfinger D., Zwicker H., Belkin G.A., Issitt P.D.* An autoantibody with anti-Wr^b specificity in a patient with warm autoimmune hemolytic anemia // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 351–352.
51. *Graninger W.* Anti-Di^a and the Di^a blood group: antigen found in Austrian family // *Vox Sang.* – 1976. – V. 31. – P. 13–135.
52. *Greendyke R.M., Banzhaf J.C.* Occurrence of anti-Wr^a in blood donors and in selected patient groups, with a note on the incidence of Wr^a antigen // *Transfusion.* – 1977. – V. 17. – P. 621–624.
53. *Groves J.D., Tanner M.J.A.* Glycophorin A facilitates the expression of human Band 3-mediated anion transport in *Xenopus* oocytes // *J. Biol. Chem.* – 1992. – V. 267. – P. 22163–22170.
54. *Habash J., Devenish A., Macdonald S.* et al. A further example of anti-Di^b not causing hemolytic disease of the newborn // *Vox Sang.* – 1991. – V. 61. – P. 77.
55. *Hardman J.T., Beck M.L.* Hemagglutination in capillaries: Correlation with blood group specificity and IgG subclass // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 87–88.
56. *Harris P.A., De la Vega M.S., Clinton B.A., Miller W.V.* Positive direct antiglobulin test due to anti-Fr^a in a newborn infant // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 394–395.
57. *Hassoun H., Hanada T., Lutchman M.* et al. Complete deficiency of glycophorin A in red blood cells from the mice with targeted inactivation of the band 3 (AE1) gene // *Blood.* – 1998. – V. 91. – P. 2146–2151.
58. *Hinckley M.F., Huestis D.W.* An immediate hemolytic transfusion reaction apparently caused by anti-Di^a // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1979. – V. 22. – P. 581–585.
59. *Holman C.A.* A new rare human blood group antigen (Wr^a) // *Lancet.* – 1953. – V. ii. – P. 119.
60. *Hsu L., Morrison M.* A new variant of the anion transport protein in human erythrocytes // *Biochemistry.* – 1985. – V. 24. – P. 3086–3090.
61. *Huang C.-H., Reid M.E., Xie S.-S., Blumenfeld O.O.* Human red blood cell Wright antigens: a genetic and evolutionary perspective on glycophorin A-band 3 interaction // *Blood.* – 1996. – V. 87. – P. 3942–3947.
62. *Ideguchi H., Okubo K., Ishikawa A.* et al. Band 3-Memphis is associated with a lower transport rate of phosphoenolpyruvate // *Brit. J. Haemat.* – 1992. – V. 82. – P. 122–125.

63. *Inaba M., Yawata A., Koshino I.* et al. Defective anion transport and market spherocytosis and membrane instability caused by hereditary total deficiency of red cell band 3 in cattle due to a nonsense mutation // *J. Clin. Invest.* – 1996. – V. 97. – P. 1804–1817.
64. *Ishimori T., Fukumoto Y., Abe K.* et al. Rare Diego blood group phenotype Di(a+b-). I. Anti-Di^b causing hemolytic disease of the newborn // *Vox Sang.* – 1976. – V. 31. – P. 61–63.
65. *Issitt P.D., Anstee D.J.* *Applied Blood Group Serology.* – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
66. *Issitt P.D., Combs M.R., Allen J., Melroy-Carawan H.* Anti-Di^b as a red cell autoantibody // *Transfusion.* – 1996. – V. 36. – P. 802–804.
67. *Issitt P.D., Pavone B.G., Goldfinger D.* et al. Anti-Wr^b, and other autoantibodies responsible for positive direct antiglobulin tests in 150 individuals // *Brit. J. Haemat.* – 1976. – V. 34. – P. 5–18.
68. *Issitt P.D., Pavone B.G., Goldfinger D., Zwicker H.* An En(a-) red cell sample that types as Wr(a-b-) // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 353–355.
69. *Issitt P.D., Pavone B.G., Wagstaff W., Goldfinger D.* The phenotypes En(a-), Wr(a-b-), and En(a+), Wr(a+b-), and further studies on the Wright and En blood group systems // *Transfusion.* – 1976. – V. 16. – P. 396–407.
70. *Issitt P.D., Wren M.R., Rueda E., Maltz M.* Red cell antigens in Hispanic blood donors // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 117.
71. *Jarolim P., Murray J.L., Rubin H.L.* et al. A Thr₅₅₂→Ile substitution in erythroid band 3 gives rise to the Warrior blood group antigen // *Transfusion.* – 1997. – V. 37. – P. 398–405.
72. *Jarolim P., Murray J.L., Rubin H.L.* et al. Blood group antigens Rb^a, Tr^a, and Wd^a are located in the third ectoplasmic loop of erythroid band 3 // *Transfusion.* – 1997. – V. 37. – P. 607–615.
73. *Jarolim P., Reid M.E.* Substitution 480Glu→Lys in erythroid band 3 underlies the Fr^a blood group antigen and supports the existence of the second ectoplasmic loop of band 3 [Abstract] // *Blood.* – 2000. – V. 96. – P. 593a.
74. *Jarolim P., Rubin H.L., Moulds J.M.* Multiple molecular mechanisms resulting in the Di(a+b-) phenotype [Abstract] // *Transfusion.* – 1996. – V. 36 (Suppl.1). – 49S.
75. *Jarolim P., Rubin H.L., Zakova D.* et al. Characterization of seven low incidence blood group antigens carried by erythrocyte band 3 protein // *Blood.* – 1998. – V. 92. – P. 4836–4843.
76. *Jarolim P., Rubin H.L., Zhai S.* et al. Band 3 Memphis: a widespread polymorphism with abnormal electrophoretic mobility of erythrocyte band 3 protein caused by substitution AAG→GAG (Lys→Glu) in codon 56 // *Blood.* – 1992. – V. 80. – P. 1592–1598.
77. *Jorgensen J., Jakobsen L.* Erythroblastosis fetalis caused by anti-Wr^a(Wright) // *Vox Sang.* – 1974. – V. 27. – P. 478–479.
78. *Kaita H., Lewis M., McAlpine P.J.* Exclusion of the red blood cell antigen Fr^a from the Colton blood group system // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 217.
79. *Kaita H., Lubenko A., Moulds M., Lewis M.* A serologic relationship[among the NFLD, BOW and Wu red cell antigens // *Transfusion.* – 1992. – V. 32. – P. 845–847.
80. *Kay M.M.B.* Cellular and molecular biology of senescent cell antigen // G. Garratty, ed. *Immunobiology of Transfusion Medicine.* – N.Y.: Marcel Dekker, 1997. – P. 173–198.
81. *Kollert-Jons A., Wagner S., Hubner S.* et al. Anion exchanger 1 in human kidney and oncocyoma differs from erythroid AE1 in its NH₂ terminus // *Amer. J. Physiol.* – 1993. – V. 265. – P. 813–821.
82. *Kornstad L.* A rare blood group antigen Ol^a (Oldeide), associated with weak Rh antigens // *Vox Sang.* – 1986. – V. 50. – P. 235–239.
83. *Kornstad L.* Some observations on the Wright blood group system // *Vox Sang.* – 1961. – V. 6. – P. 129–135.

84. Kornstad L., Brocteur J. A new, rare blood group antigen, Mo^a (Moen) [Abstract] // Joint. Cong. Int. Soc. Blood Transfus. Am. Assoc. Blood Banks, 1972. – P. 58.
85. Kornstad L., Howell P., Jorgensen J. et al. The rare blood group antigen, Wu // Vox Sang. – 1976. – V. 31. – P. 337–343.
86. Kornstad L., Jerne D., Tippett P. The Haakestad antigen is identical with the Hov antigen // Vox Sang. – 1987. – V. 52. – P. 120–122.
87. Kornstad L., Kout M., Larsen A.M.H., Orjasaeter H. A rare blood group antigen, Jn^a // Vox Sang. – 1967. – V. 13. – P. 165–170.
88. Kout M. The incidence of the C^W, M^g and Wr^a agglutinogens in the population of Prague // Vox Sang. – 1962. – V. 7. – P. 242–244.
89. Kusnierz-Alejska G., Bochenek S. Haemolytic disease of the newborn due to anti-Di^a and incidence of the Di^a antigen in Poland // Vox Sang. – 1992. – V. 62. – P. 124–126.
90. Lang N.A., Moulds M.K., Coghlan G.E. The Rebelberger antigen: a family study, a family story // Immunohematology. – 2006. – V. 22. – P. 48–51.
91. Langley J.W., Issitt P.D., Anstee D.J. et al. Another individual (J.R.) whose red blood cells appears to carry a hybrid MNSs sialoglycoprotein // Transfusion. – 1981. – V. 21. – P. 15–24.
92. Layrisse M., Arends T. The ‘Diego’ blood factor distribution: genetic, clinical and anthropological significance // Proc. 6-th Congr. Int. Soc. Blood Transfus., 1958. – P. 114–116.
93. Layrisse M., Arends T. The Diego blood factor in Chinese and Japanese // Nature. – 1956. – V. 177. – P. 1083–1084.
94. Layrisse M., Arends T. The Diego blood factor in Negroid populations // Nature. – 1957. – V. 179. – P. 478–479.
95. Layrisse M., Arends T., Dominguez Sisico R. Nuevo grupo sanguineo encontrado en descendientes de Indios // Acta Med. Venezolana. – 1955. – V. 3. – P. 132–138.
96. Layrisse M., Sanger R., Race R.R. The inheritance of the antigen Di^a: evidence for its independence of other blood group systems // Amer. J. Hum. Genet. – 1959. – V. 11. – P. 17–25.
97. Leddy J.P., Wilkinson S.L., Kissel G.E. et al. Erythrocyte membrane proteins reactive with IgG (warm-reacting) anti-red blood autoantibodies. II. Antibodies coprecipitating band 3 and glycophorin A // Blood. – 1994. – V. 84. – P. 650–656.
98. Levine P., Robinson E.A. Some observations of the new human blood factor Di^a // Blood. – 1957. – V. 12. – P. 448–453.
99. Levine P., Robinson E.A., Layrisse M. et al. The Diego blood factor // Nature. – 1956. – V. 177. – P. 40–41.
100. Lewis M., Ayukawa H., Chown B., Levine P. The blood group antigen Diego in North American Indians and in Japanese // Nature. – 1956. – V. 177. – P. 1084.
101. Lewis M., Kaita H. A ‘new’ low incidence ‘Hutterite’ blood group antigen Waldner (Wd^a) // Amer. J. Hum. Genet. – 1981. – V. 33. – P. 418–420.
102. Lewis M., Kaita H., Allderice P.W. et al. A ‘new’ low incidence red cell antigen, NFLD // Hum. Genet. – 1984. – V. 67. – P. 270–271.
103. Lewis M., Kaita H., Chown B. et al. A family with the rare red cell antigens Wr^a and ‘super Sd^a’ // Vox Sang. – 1973. – V. 25. – P. 336–340.
104. Lewis M., Kaita H., Chown B. The blood group of a Japanese population // Amer. J. Hum. Genet. – 1957. – V. 9. – P. 274–283.
105. Lewis M., Kaita H., McAlpine P.J. et al. A ‘new’ blood group antigen Fr^a: incidence, inheritance and genetic linkage analysis // Vox Sang. – 1978. – V. 35. – P. 251–254.
106. Lewis M., Kaita H., Philipps S. et al. The Swann phenotype 700:4, -41; genetic studies // Vox Sang. – 1988. – V. 54. – P. 184–187.

107. Lewis M., Kaita H., Philipps S., McAlpine P.J. The low-incidence red cell antigen Wr^a: genetic studies // *Transfusion*. – 1991. – V. 31. – P. 47–51.
108. Lin C.K., Mak K.H., Chan N.K. et al. Report on anti-Di^b encountered in two Hong Kong Chinese // *Immunohematology*. – 1997. – V. 13. – P. 17–19.
109. Lin-Chu M., Broadberry R.E., Chang F.J. The distribution of blood group antigens and alloantibodies among Chinese in Taiwan // *Transfusion*. – 1988. – V. 28. – P. 350–352.
110. Liotta I., Purpura M., Dawes B.J., Giles C.M. Some data on the low frequency antigens Wr^a and Bp^a // *Vox Sang.* – 1970. – V. 19. – P. 540–543.
111. Lubenko A., Contreras M. The incidence of hemolytic disease of the newborn attributable to anti-Wr^a // *Transfusion*. – 1992. – V. 32. – P. 87–88.
112. Lux S.E., John K.M., Kopito R.R., Lodish H.F. Cloning and characterization of band 3, the human erythrocyte anion-exchange protein (AE1) // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 1989. – V. 86. – P. 9089–9093.
113. McGuire D., Funkhouser J.W. A study on the Wright blood group system as found in a normal donor population [Abstract] // *Transfusion*. – 1967. – V. 7. – P. 385.
114. McManus K., Lupe K., Coghlan G., Zelinski T. An amino acid substitution in the putative second extracellular loop of RBC band 3 accounts for the Froese blood group polymorphism // *Transfusion*. – 2000. – V. 40. – P. 1246–1249.
115. McManus K., Pongoski J., Coghlan G., Zelinski T. Amino acid substitutions in human erythroid protein, band 3 account for the low-incidence antigens NFLD and BOW // *Transfusion*. – 2000. – V. 40. – P. 325–329.
116. Metaxas M.N., Metaxas-Buhler M. A Swiss family showing independent segregation of the Lutheran and Swann genes // *Vox Sang.* – 1976. – V. 31 (Suppl.1). – P. 39–43.
117. Metaxas M.N., Metaxas-Buhler M. Studies on the Wright blood group system // *Vox Sang.* – 1963. – V. 8. – P. 707–716.
118. Miyazaki T., Sato S., Kato T., Ikeda H. Human anti-Di^a monoclonal antibodies for mass screening // *Immunohematology*. – 2000. – V. 16. – P. 78–81.
119. Mollison P.L., Engelfriet P., Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine*. – 10-th ed. – Oxford: BSP, 1997. – 1033 p.
120. Moores P., Smart E., Marks M., Botha M.C. Wd(a+) red blood cells in two sisters of a Heiom Khoisan family in Namibia // *Hum. Hered.* – 1990. – V. 40. – P. 257–261.
121. Moulds M., Kaita H., Kornstad L., Lubenko A. Evidence that the low-incidence antigen termed Wu (700.13) and Hov (700.38) are identical // *Vox Sang.* – 1992. – V. 62. – P. 53–54.
122. Mourant A.E., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K. *The Distribution of Human Blood Groups and Other Polymorphisms*. – 2-nd. ed. – London: Oxford University Press, 1976.
123. Mueller T.J., Morrison M. Detection of a variant of protein 3, the major transmembrane protein of the human erythrocyte // *J. Biol. Chem.* – 1977. – V. 252. – P. 6573–6576.
124. Nakajima H., Hayakawa Z., Ito H. A new example of anti-Di^b found in a Japanese woman // *Vox Sang.* – 1971. – V. 20. – P. 271–273.
125. Nigg E.A., Bron C., Giradet M., Cherry R.J. Band 3-glycophorin A association in erythrocyte membranes demonstrated by combining protein diffusion measurements with antibody-induced cross-linking // *Biochemistry*. – 1980. – V. 19. – P. 1887–1193.
126. Oh S.S., Chisti A.H., Palek J., Liu S.-C. Erythrocyte membrane alterations in *Plasmodium falciparum* malaria sequestration // *Curr. Opin. Hemat.* – 1997. – V. 4. – P. 148–154.
127. Okubo Y., Yamaguchi H., Seno T. et al. The NFLD antigen in Japan // *Hum. Hered.* – 1988. – V. 38. – P. 122–124.
128. Orita M., Suzuki Y., Sekiya T., Hayashi K. Rapid and sensitive detection of point mutations and DNA polymorphisms using the polymerase chain reaction // *Genomics*. – 1989. – V. 5. – P. 874–879.
129. Orlina A.R., DiMauro J., Unger P.J. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Di^b // *Amer. J. Clin. Path.* – 1979. – V. 71. – P. 713–714.

130. *Paulitschke M., Nash G.B., Anstee D.J.* et al. Perturbation of red blood cell membrane rigidity by extracellular ligands // *Blood*. – 1995. – V. 86. – P. 342–348.
131. *Peters L.I., Shivdasani R.A., Liu S.C.* et al. Anion exchanger 1 (band 3) is required to prevent erythrocyte membrane surface loss but not to form the membrane skeleton // *Cell*. – 1996. – V. 86. – P. 917–927.
132. *Poole J.* Red cell antigens on band 3 and glycophorin A // *Blood Rev.* – 2000. – V. 14. – P. 31–43.
133. *Poole J., Banks J., Kjeldsen-Kragh J.* et al. Second example of MiV/MiV phenotype with anti-Wr^b: a case study [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1997. – V. 7 (Suppl. 1). – P. 27.
134. *Poole J., Bruce L.J., Hallewell H.* et al. Erythrocyte band 3 mutation Pro566→Ser gives rise to the BOW antigen and Pro561→Ala to a novel antigen KREP [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1998. – V. 8(Suppl. 1). – P. 17.
135. *Poole J., Hallewell H., Bruce L.* et al. Identification of two new Jn(a+) individuals and assignment of Jn^a to erythrocyte band 3 [Abstract] // *Transfusion.* – 1997. – V. 37 (Suppl.). – 90S.
136. *Popov M., Tam L.Y., Jing L., Reithmeier R.A.F.* Mapping the ends of transmembrane segments in a polytopic membrane protein: scanning *N*-glycosylation mutagenesis of extracytosolic loops in the anion exchanger, band 3 // *J. Biol. Chem.* – 1997. – V. 272. – P. 18325–18332.
137. *Race R.R., Sanger R.* Blood Groups in Man. – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
138. *Ranney H.M., Rosenberg G.H., Morrison M., Mueller T.J.* Frequencies of band 3 variants of human red cell membranes in some different populations // *Brit. J. Haemat.* – 1990. – V. 75. – P. 262–267.
139. *Rearden A.* Reactivity of monoclonal anti-Wr^b with a synthetic peptide // *Transfusion.* – 1989. – V. 29. – P. 187.
140. *Reid M.E., Lisowska E., Blanchard D.* eds. Third International Workshop on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens // *Transfus. Clin. Biol.* – 1997. – V. 4. – P. 57–96 (9 papers).
141. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* The Blood Group Antigen: FactsBook. – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
142. *Ribeiro M.L., Alloisio N., Almeida H.* et al. Severe hereditary spherocytosis and distal renal tubular acidosis associated with total absence of band 3 // *Blood*. – 2000. – V. 96. – P. 1602–1604.
143. *Riches R.A., Laycock C.M., Poole J.* Anti-Di^a causing HDN in an English family: non-linkage of Diego and Colton genes is demonstrated [Abstract] // 20-th Congr. Int. Soc. Blood Transfus., 1988. – P. 299.
144. *Ridgwell K., Tanner M.J.A., Anstee D.J.* The Wr^b antigen in St^a-positive and Dantu-positive human erythrocytes // *J. Immunogenet.* – 1984. – V. 11. – P. 365–370.
145. *Ridgwell K., Tanner M.J.A., Anstee D.J.* The Wr^b antigen, a receptor for *Plasmodium falciparum* malaria, is located on a helical region of the major membrane sialoglycoprotein of human red blood cells // *Biochem. J.* – 1983. – V. 209. – P. 273–276.
146. *Ring S.M., Green C.A., Swallow D.M., Tippett P.* Production of a murine monoclonal antibody to the low incidence red cell antigen Wr^a: characterization and comparison with human anti-Wr^a // *Vox Sang.* – 1994. – V. 67. – P. 222–225.
147. *Ring S.M., Tippett P., Swallow D.M.* Comparative immunochemical analysis of Wr^a and Wr^b red cell antigens // *Vox Sang.* – 1994. – V. 67. – P. 226–230.
148. *Rouger P., Anstee D., Salmon C.* eds. First International Workshop on Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cell and Related Antigens // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1988. – V. 31. – P. 261–364 (11 papers).
149. *Rowe G.P., Hammond W.* A new low-frequency antigen, Hg^a (Hughes) // *Vox Sang.* – 1983. – V. 45. – P. 316–319.

150. *Salhany J.M., Sloan R.L., Schopfer L.M.* Characterization of the stilbenedisulphonate binding site on band 3 Memphis variant II (Pro-854→Leu) // *Biochem. J.* – 1996. – V. 317. – P. 509–514.
151. *Schofield A.E., Martin P.G., Spiller D., Tanner M.J.A.* The structure of the human red blood cell anion exchanger (EPB3, AE1, Band 3) gene // *Blood.* – 1994. – V. 84. – P. 2000–2012.
152. *Simmons R.T.* The apparent absence of the Diego (Di^a) and Wright (Wr^a) blood group antigens in Australian Aborigines and New Guineans // *Vox Sang.* – 1970. – V. 19. – P. 533–536.
153. *Simmons R.T., Albrey J.A., Morgan J.A.G., Smith J.A.* The Diego blood group: anti-Di^a and the Di(a+) blood group antigen found in Caucasians // *Med. J. Aust.* – 1968. – V. 1. – P. 406–407.
154. *Smythe J.S., Spring F.A., Gardner B.* et al. Monoclonal antibodies recognizing epitopes on the extracellular face and intracellular N-terminus of the human erythrocyte anion transporter (band 3) and their applications to the analysis of South East Asian ovalocytes // *Blood.* – 1995. – V. 85. – P. 2929–2936.
155. *Southgate C.D., Chisti A.H., Mitchel B.* et al. Targeted disruption on the murine erythroid band 3 gene results in spherocytosis and severe haemolytic anaemia despite a normal membrane skeleton // *Nature Genet.* – 1996. – V. 14. – P. 227–230.
156. *Southcott M.J.G., Tanner M.J.A., Anstee D.J.* The expression of human blood group during erythropoiesis in a cell culture system // *Blood.* – 1999. – V. 93. – P. 4425–4435.
157. *Spring F.A., Bruce L.J., Anstee D.J., Tanner M.J.A.* Band 3 Memphis variant II: altered stilbene disulphonate binding is associated with the Diego (Di^a) blood group antigen // *Biochem. J.* – 1992. – V. 288. – P. 713–716.
158. *Tanner M.J.A.* Molecular and cellular biology of the erythrocyte anion exchanger (AE1) // *Semin. Hematol.* – 1993. – V. 30. – P. 34–57.
159. *Tanner M.J.A.* The structure and function of band 3 (AE1): recent developments (review) // *Mol. Mem. Biol.* – 1997. – V. 14. – P. 155–165.
160. *Tanner M.J.A., Martin P.G., High S.* The complete amino acid sequence of the human erythrocyte membrane anion-transport protein deduced from the cDNA sequence // *Biochem. J.* – 1988. – V. 256. – P. 703–712.
161. *Tanphaichitr V.S., Sumboonnamonda A., Ideguchi H.* et al. Novel AE1 mutations in the recessive distal renal tubular acidosis: loss-of-function is rescued by glycophorin A // *J. Clin. Invest.* – 1998. – V. 102. – P. 2173–2179.
162. *Tatarsky J., Stroup M., Levine P., Ernoenazy W.S.* Another example of anti-Diego (Di^a) // *Vox Sang.* – 1959. – V. 4. – P. 152–154.
163. *Telen M.J., Chasis J.A.* Relationship of the human erythrocyte Wr^b antigen to an interaction between glycophorin A and band 3 // *Blood.* – 1990. – V. 76. – P. 842–848.
164. *Thompson P.R., Childers D.M., Hatcher D.E.* Anti-Di^b: first and second examples // *Vox Sang.* – 1967. – V. 13. – P. 314–318.
165. *Tills D., Kopec A.C., Tills R.E.* The Distribution of Human Blood Groups and Other Polymorphisms. (Suppl. 1). – Oxford: University Press, 1983.
166. *Uchikawa M., Shibata Y., Tohyama H.* et al. A case of hemolytic disease if the newborn due to anti-Di^b antibodies // *Vox Sang.* – 1982. – V. 42. – P. 91–92.
167. *Van Dort H.M., Moriyama R., Low P.S.* Effect of band 3 subunit equilibrium on the kinetics and affinity of ankyrin binding to erythrocyte membrane vesicles // *J. Biol. Chem.* – 1998. – V. 273 – P. 14819–14826.
168. *van Loghem J.J., van der Hart M., Bok J., Brinkering P.C.* Two further examples of the antibody anti-Wr^a (Wright) // *Vox Sang* (old series). – 1955. – V. 5. – P. 130–134.
169. *Wainwright S.D., Tanner M.J.A., Martin G.E.M.* et al. Monoclonal antibodies to the membrane domain of the human erythrocyte anion transport protein. Localization of the C-terminus of the protein to the cytoplasmic side of the red cell membrane and distribution of the protein in some human tissues // *Biochem. J.* – 1989. – V. 258. – P. 211–220.
170. *Walker M.F., Tippett P.A., Roper J.M.* et al. Tests with some rare blood-group antibodies // *Vox Sang.* – 1961. – V. 6. – P. 357.

171. *Wallis J.P., Hedley G.P., Charlton D.* et al. The incidence of anti-Wr^a and Wr^a antigen in blood donors and hospital patients // *Transfus. Med.* – 1996. – V. 6. – P. 361–364.
172. *Wang L., Groves J.D., Mawby W.J., Tanner M.J.A.* Complementation studies with co-expressed fragments of the human red cell anion transporter (band 3; AE1): the role of some exofacial loops in anion transport // *J. Biol. Chem.* – 1997. – V. 272. – P. 10631–10638.
173. *Wiener A.S., Brancato G.J.* Severe erythroblastosis fetalis caused by sensitization to a rare human agglutinin // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1953. – V. 5. – P. 350–355.
174. *Won S.D., Shin H.S., Kim S.W.* et al. Distribution of hereditary blood factors among Koreans residing in Seoul, Korea // *Amer. J. Phys. Anthropol.* – 1960. – V. 18. – P. 115–124.
175. *Wren M.R., Issitt P.D.* Evidence that Wr^a and Wr^b are antithetical // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 113–118.
176. *Yannoukakos D., Vasseur C., Driancourt C.* et al. Human erythrocyte band 3 polymorphism (band 3 Memphis): characterization of the structural modification (Lys56→Glu) by protein chemistry methods // *Blood.* – 1991. – V. 78. – P. 1117–1120.
177. *Yasuda H., Ohto H., Yamaguchi O.* et al. Three episodes of delayed hemolytic transfusion reactions due to multiple red cell antibodies, anti-Di^a, anti-Jk^a and anti-E // *Transfus. Sci.* – 2000. – V. 23. – P. 107–112.
178. *Young S.* Vg^a: a new low incidence red cell antigen // *Vox Sang.* – 1981. – V. 41. – P. 48–49.
179. *Young S., Mallan M., Case J.* et al. Further examples of the Wulfsberg antigen // *Vox Sang.* – 1980. – V. 38. – P. 213–215.
180. *Zafar M., Reid M.E.* Review: the Diego blood group system // *Immunohematology.* – 1993. – V. 9. – P. 35–40.
181. *Zago-Novaretti M.C., Soares M.O.C., Dorlhias-Llacer P.E., Chamone D.A.F.* Anti-Diego in multitransfused patients [Abstract] // *Transfus. Sci.* – 1992. – V. 110. – IH52.
182. *Zelinski T., McManus K., Punter F.* et al. A Gly₅₆₅→Ala substitution in human erythrocyte band 3 accounts for the Wu blood group polymorphism // *Transfusion.* – 1998. – V. 38. – P. 745–748.
183. *Zelinski T., Punter F., McManus K., Coghlan G.* The ELO blood group polymorphism is located in the putative first extracellular loop of human erythrocyte band 3 // *Vox Sang.* – 1998. – V. 75. – P. 63–65.
184. *Zelinski T., Rusnak A., McManus K., Coghlan G.* Distinctive Swann blood group genotypes: molecular investigations // *Vox Sang.* – 2000. – V. 79. – P. 215–218.
185. *Zupanska B., Brojer E., McIntosh J.* et al. Correlation of monocyte-monolayer assay results, number of erythrocyte-bound IgG molecules, and IgG subclass composition in the study of red cell alloantibodies other than D // *Vox Sang.* – 1990. – V. 58. – P. 276–280.

Глава 13.

Система Cartwright

Система Cartwright (Картрайт) интересна тем, что носителями составляющих ее антигенов являются молекулы ацетилхолинэстеразы (АХЭ). Этот фермент участвует в передаче нервного импульса. Импульс передается на воспринимающие рецепторы очередного нейрона или мускульной клетки через синапс посредством образования ацетилхолина (АХ), который после проведения импульса разлагается АХЭ на холин и уксусную кислоту. Таким образом АХЭ выполняет роль биохимического реле, разделяющего нервные импульсы и одновременно контролирующего состояние системы связи. Острая токсичность фосфорорганических соединений является прямым следствием того, что они являются сильными ингибиторами АХЭ.

Ассоциационно-диссоциационная система АХ – АХЭ – АХ является основой иннервации всего организма, включая периферическую (проводниковую) и центральную нервную систему. Благодаря ей нервные импульсы поступают во все ткани организма.

В связи с этим можно высказать предположение о своеобразной иннервации циркулирующих клеток как в норме, так и в состоянии стресса. Стресс охватывает весь организм: и стационарные ткани, к которым подходят нервные окончания, и циркулирующие в кровотоке клетки, которых нервные окончания не достигают. Наличие АХЭ на эритроцитах, по-видимому, обеспечивает подведение к ним нервного импульса (доведение до эритроцитов стрессового сигнала). Организм как целостная система таким образом доводит сигнал стресса и мобилизационный импульс до всех тканей, стационарных и подвижных, обеспечивая ответную реакцию всего организма.

В литературе имеются указания на то, что ген *ACHE* (acetylcholinesterase) играет определенную роль в гемопоэзе. Аномалии хромосомы 7, где располагается этот ген, часто обнаруживают у пациентов с острым лимфоцитарным лейкозом и миелодисплазией, и наиболее частые хромосомные нарушения при этих состояниях происходят в 7q22, участке гена *ACHE* (Kere и соавт., 1989).

Lapidot-Lifson и соавт. (1989) связывали аномальный мегакариоцитопоз с нарушениями в локусе *ACHE*, вызванными химиотерапией, облучением или отравлением фосфорорганическими соединениями. Факт влияния АХЭ на мегакариоцитопоз подтверждают результаты экспериментов на мышах (Patinkin и соавт., 1989).

Антигены Yt^a и Yt^b

Система Cartwright представлена двумя антигенами: Yt^a и Yt^b (табл. 13.1). Антитела анти- Yt^a , открывающие часто встречающийся антиген Yt^a , обнаружены в 1956 г. Eaton и соавт. [12] при проведении пробы на индивидуальную совместимость. Через 8 лет Giles и Metaxas [16] описали антитетичный антиген Yt^b , встречающийся относительно редко (с частотой $\approx 8\%$).

Таблица 13.1

Антигены системы Yt

Обозначение		Характеристика	
традиционное	ISBT	Частота, %	Молекулярная основа
Yt^a [$Yt(a+b-)$]	YT1	91,8	His353
Yt^{ab} [$Yt(a+b+)$]	нет	7,8	
Yt^b [$Yt(a-b+)$]	YT2	0,3	Asn353
$Yt(a-b-)$	нет	0	

Нулевой фенотип $Yt(a-b-)$, как и молчащий ген, передаваемый по наследству, в системе Yt неизвестен.

Антигенные различия Yt^a/Yt^b обусловлены заменой гистидина на аспарагин в позиции 353 (рис. 13.1). Лocusы YT и $ACHE$ (рис. 13.2) не зависят от генов других групп крови. Они расположены на хромосоме 7 в позиции 7q22.1 (Reid, Lomas-Francis [40]). В 1989–1991 гг. группа исследователей (Coghlan и соавт., Zelinski и соавт.) опубликовала данные о возможной сцепленности locusов YT и KEL . Последний, как вскоре выяснилось, так же как и YT , расположен на хромосоме 7. Однако последующие исследования не подтвердили существование указанной сцепленности.

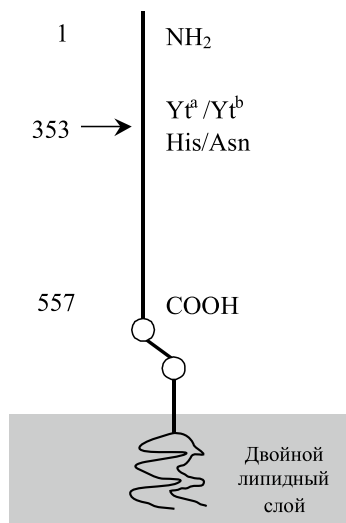


Рис. 13.1. Строение гликопротеина, несущего антигены Yt .

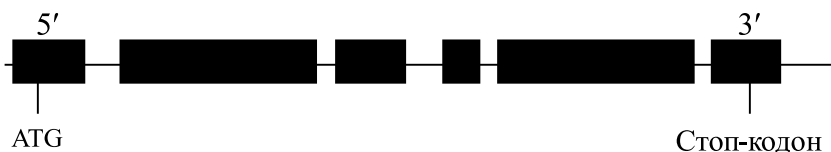


Рис. 13.2. Организация гена *Yt* (*ACHE*).

Связь с ацетилхолинэстеразой

Telen и соавт. [47] показали, что большинство образцов анти- Yt^a -антител не реагирует с фракцией комплементчувствительных эритроцитов больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ), однако взаимодействует с фракцией эритроцитов, не чувствительных к комплементу. Установлено, что упомянутые комплементчувствительные эритроциты в значительной степени лишены гликозилфосфатидилинозитола (ГФИ). У двух больных ПНГ комплементчувствительные эритроциты были $Yt(b+)$. Эти результаты интерпретированы авторами как указание на то, что эпитопы Yt^a и Yt^b несет ГФИ-ассоциированный гликопротеин.

В 1991 г. Spring и соавт. [45] показали, что антигены Cartwright на эритроцитах несет ГФИ-ассоциированный гликопротеин АХЭ (см. рис. 13.1). Путем иммунопреципитации антителами анти- Yt^a и анти- Yt^b выделен субстрат с мол. массой 72 кДа. По электрофоретической подвижности он был идентичен веществу, выделенному с помощью моноклональных антител к АХЭ эритроцитов. Субстрат обладал ацетилхолинэстеразной активностью, о чем свидетельствовали результаты экспериментов Petty [36] с иммобилизацией моно- и поликлональных антител анти- Yt^a и анти- Yt^b .

АХЭ эритроцитов подвергается *N*-гликозилированию. Как установили Spring и соавт. [45], обработка субстрата, выделенного посредством иммунопреципитации, *N*-гликолизом приводит к уменьшению его мол. массы с 72 до 63 кДа. С помощью МКА к АХЭ установлено, что один эритроцит несет 3–5 тыс. АХЭ-участков. При использовании для аналогичных исследований Fab-фрагментов указанных антител выявлено 7–10 тыс. участков связывания. Это дало основания Spring и соавт. [45] полагать, что АХЭ присутствует в мембране эритроцитов в форме димера.

Как указывалось выше, АХЭ играет важную роль в передаче нервных импульсов в исполнительные органы и ткани. Ацетилхолин обеспечивает передачу электроимпульсных сигналов от терминальных участков нервов в мышечные клетки. Затем ацетилхолин быстро разрушается АХЭ путем гидролиза для прекращения последующей передачи нейроимпульсов.

АХЭ присутствует в различных тканях в разных изоформах, обусловленных альтернативным сплайсингом гена *ACHE* (Taylor [46], Li и соавт. [29]). Фрагменты кДНК гена *ACHE* обнаружены в библиотеке генов из клеток фетальной мышечной ткани и нервной ткани взрослых лиц (Soreg и соавт. [44]). Полная кодирующая последовательность гена установлена Li и соавт. [29] при анализе космидной библиотеки генома человека.

Три экзона кодируют сигнальный пептид и N-терминальный участок, состоящий из 535 аминокислот (рис. 13.3). За счет альтернативного сплайсинга следующего экзона возникают структурные изменения в С-терминальном домене, позволяющие ГФИ присоединяться к эритроидным клеткам (Li и соавт. [29]).

EGREDAELLV	M	RPPQCLLHTP	SLASPLLLLL	LWLLGGGVGA	-1
EPKQPWSGVV	TVRGGRLRGI	RLKTPGGPVS	AFLGIPFAEP	PMGPRRFLPP	50
VWTPYRRPTS	DATTFQSVCY	QYVDTLYPGF	EGTEMWPNR	ELSEDCLYLN	100
YRVGAFGFLA	PTPVLVWIYG	GGFYSGASSL	DVYDGRFLVQ	AERTVLVSMN	150
GESAGAASVG	LPGSREAPGN	VGLLDQRLAL	QWVQENVAAF	GGDPTSVTLF	200
LAHLVGCPPG	MHLLSPPSRG	LFHRAVLQSG	APNGPWATVG	MGEARRRATQ	250
PVVDGDFLSD	GTGGNDTELV	ACLRTRPAQV	LVNHEWHVLF	QESVFRFSFV	300
ESLISRAEFL	TREALINAGD	FHGLQVLVGV	VKDEGSYFLV	YGAPGFSKDN	350
VVGDNHVVCP	AGVRVGVPOV	SDLAAEAVVL	HYTDWLHPED	PARLREALSD	400
IEFIFGIPLD	VAQLAGRLAA	QGARVYAYVF	EHRASTLSWP	LWMGVPHGYE	450
PPYTAGAQQY	PSRNYTAEK	IFAQRLMRYW	ANFARTGDPN	EPRDPKAPQW	500
CPGFTHGEAA	VSLDLRPLEV	RRGLRAQACA	FWNRFPLKLL	SATASEAPST	550
	PRPGLPLPLL	LIHQLLLLFL	SHLRRL		585

Рис. 13.3. Аминокислотная последовательность протеина АХЭ.

Частота распределения

Из 1568 доноров, обследованных Eaton и соавт. [12], Giles и соавт. [17] в Оксфорде, только 5 имели фенотип $Yt(a-)$, остальные – $Yt(a+)$. Таким образом, частота антигена Yt^a составила 99,8 %, гена Yt^a – 0,9559 (табл. 13.2). Установлено, что 8 % лиц белой расы имели фенотип $Yt(b+)$. По результатам изучения частоты антигенов Yt^a и Yt^b рассчитана частота генотипов: Yt^a/Yt^a (0,8966), Yt^a/Yt^b (0,1006) и Yt^b/Yt^b (0,0028). Расчеты показали, что существование третьего аллеля в системе Cartwright вряд ли возможно (Lewis и соавт. [28]).

Таблица 13.2

Распределение антигенов Yt^a и Yt^b у различных народов

Популяция	n	Частота фенотипа, %		Частота гена		Источник
		$Yt(a+)$	$Yt(b+)$	Yt^a	Yt^b	
Англичане	2 568	99,8	–	0,9559	0,0441	[12, 17]
Валлийцы (уэльсцы)	29 802	99,9	–	0,9761	0,0239	[15]
Европейцы	1 399	–	8,1	0,9587	0,0413	[17]
Французы	7 510	99,7	8,1	0,958	0,042	[42]
Канадцы (белые)	659	100,0	10,6	0,9469	0,0531	[28]
Американские негры	714	–	8,4	0,9571	0,0429	[50]
Евреи (израильские)	2 549	98,6	21,3	0,8845	0,1154	[25]
Арабы (израильские)	85	97,6	23,5	0,8706	0,1294	[25]
Друзы (израильские)	77	97,4	26,0	0,8571	0,1429	[25]
Японцы	5 000	100,0	0	1,0000	0,0000	[34]

Примечание: « – » – нет данных.

Обследование лиц различной национальности показало, что среди евреев, арабов и друзов Израиля антиген Yt^b встречается относительно часто (табл. 13.2). В то же время этот фактор не был выявлен у японцев, жителей Таиланда, а также у инков и других коренных жителей Южной Америки (Nakajima и соавт. [34], Mourant и соавт. [33]).

Giles и соавт. [17] установили среди 1399 обследованных 113 (8,1 %) лиц $Yt(b+)$. Salmon и соавт. [42] выявили 608 человек $Yt(b+)$ среди 7510 французов (8,1 %). Lewis и соавт. [28] обследовали 659 канадцев, из них 589 были $Yt(a+b-)$, 70 $Yt(a+b+)$, не было ни одного $Yt(a-b+)$. Wurzel и Haesler [50] протестировали эритроциты 714 американских негров и обнаружили, что 60 из них (8,4 %) были $Yt(b+)$. Эти данные показывают, что частота Yt^a и Yt^b одинакова у негроидов и европеоидов.

Обращают на себя внимание две популяции, в которых частота антигенов Yt^a и Yt^b отличается от таковой в других сравниваемых группах. Так, Nakajima и соавт. [34] протестировали 5 тыс. японских доноров, из них 70 были протестированы анти- Yt^b -сывороткой. Все японцы были $Yt(a+)$, ни одного индивида $Yt(b+)$ не обнаружено. Возможно, для японцев характерен исключительно фенотип $Yt(a+b-)$.

Отмечена более высокая, чем ожидалась, частота анти- Yt^a -антител у израильтян. Когда появились тестовые анти- Yt^b -реактивы, было установлено, что частота этого антигена у жителей Израиля существенно выше, чем в других географических зонах. Повышенная частота антигена Yt^b в этом регионе привела к некоторому увеличению частоты фенотипа $Yt(a-b+)$, что могло повлиять на частоту аллоиммунизации лиц $Yt(a-b+)$. Из 1683 целенаправленно протестированных израильских евреев, арабов и друзов 26 имели фенотип $Yt(a-b+)$. Иными словами, среди этих народов лиц $Yt(a-b+)$ обнаруживают с частотой 1 на 65. Частота встречаемости этого фенотипа среди англичан, французов и негров составляет примерно 1 на 500, то есть почти в 10 раз меньше.

Результаты двух посемейных исследований свидетельствовали о кодминантном наследовании генов Yt^a и Yt^b в соответствии с законом Менделя. Данных о существовании молчащего аллеля не получено (Giles и соавт. [17], Lewis и соавт. [28]).

С антигенными различиями Yt^a/Yt^b ассоциированы две нуклеотидные замены внутри гена *ACHE*. Одна из них, С 1057 А в экзоне 2, кодирует замену гистидина на аспарагин в положении 353. Другая мутация, С 1432 Т в экзоне 3, фенотипически не проявляется. Третья замена нуклеотидов, в экзоне 5, также не проявляла себя в зрелом протеине (Bartels и соавт. [3]).

Исследование АХЭ электрического ската *Torpedo californica*, наиболее изученной формы этого фермента, показало, что лишь аминокислотная замена в позиции 353 приводит к формированию иммуногенного участка, способного стимулировать синтез специфических антител. Различия в антигенной структуре АХЭ не влияют на ее активность (Masson и соавт. [30]).

Антиген Yt^a устойчив к действию трипсина, α -химотрипсин его разрушает. Обработка эритроцитов фицином и папаином дала разноречивые результаты, которые зависели от того, какими образцами анти- Yt^a -антител проводили

тестирование энзимированных эритроцитов (Eaton и соавт. [12], Vengelen-Tyler, Morel [48], Morton [32], Rouger и соавт. [41], Daniels [7]). В некоторых случаях обработка указанными протеолитическими ферментами усиливала реакцию. К действию сиалидазы антиген Yt^a не чувствителен (Rouger и соавт. [41], Daniels [7]).

Антигены Yt^a и Yt^b разрушаются под воздействием дитиотрейтола, 2-аминоэтилизотиоурониумбромида (АЕТ), 2-меркаптоэтанола (Branch и соавт. [6], Levene, Harel [26], Shulman и соавт. [43]). Денатурация зависела от концентрации дитиотрейтола при обработке эритроцитов. Когда применяли 200 мМ препарата, как Yt^a , так и Yt^b денатурировались. При использовании 50 и 100 мМ растворов дитиотрейтола активность антигена Yt^a снижалась пропорционально повышению концентрации раствора ДТТ, но не подавлялась полностью.

Shulman и соавт. [43] показали, что антиген Yt^b денатурируется, когда эритроциты обрабатывают 500 мМ раствором 2-меркаптоэтанола.

Уместно упомянуть, что применение АЕТ для создания искусственных эритроцитов Kell_{null} подверглось критике, поскольку этот препарат разрушает и другие, не относящиеся к системе Kell, антигены. Однако, когда Levene и Harel [26] обработали АЕТ эритроциты $Yt(a+)$, денатурация антигена Yt^a не была такой полной, как денатурация антигенов системы Kell. Девять из 15 сывороток анти- Yt^a не реагировали с эритроцитами, обработанными АЕТ, другие 6 все же реагировали, хотя не так сильно, как с необработанными эритроцитами.

Антигены Yt^a и Yt^b определяются на эритроцитах новорожденных: Yt^b выражен слабо, в то время как экспрессия Yt^a не отличается от таковой у взрослых. Giles и соавт. [17] установили, что экспрессия антигена Yt^b у новорожденных не изменена. Слабую экспрессию антигена Yt^a наблюдали у недоношенных (Eaton и соавт. [12], Ferguson и соавт. [14]); 8 из 10 образцов эритроцитов не реагировали с анти- Yt^b -сывороткой, остальные 2 реагировали слабо (Gobel и соавт. [18]).

АХЭ присутствует в нервной и мышечной тканях и на эритроцитах (Taylor [46]). Данных о распределении этого фермента в других тканях мало. Антиген Yt^a не был выявлен на лимфоцитах, гранулоцитах и моноцитах при исследовании методом проточной цитофлюориметрии (Dunstan [11]).

Антитела анти- Yt^a и анти- Yt^b

Несмотря на небольшое число лиц $Yt(a-)$, способных к сенсibilизации антигеном Yt^a , антитела к этому антигену не являются редкостью и многократно описаны в литературе [1, 2, 4, 5, 8–10, 12, 13, 18, 20, 24, 35]. Стандартизация 79 сывороток анти- Yt^a показала, что 57 из них были моноспецифическими, 22 содержали сопутствующие антитела другой специфичности (Eckrich и соавт. [13]).

Антиген Yt^b в отличие от антигена Yt^a является более слабым иммуногеном. Антитела анти- Yt^b встречаются редко и практически всегда обнаруживаются в сочетании с антителами другой специфичности (Giles и соавт. [16, 17], Ferguson и соавт. [14], Ikin и соавт. [21], Wurzel, Haesler [49], Levy и соавт. [27]). Так, согласно сводке Issitt и Anstee [22], в одной из сывороток анти- Yt^b присутствовали

антитела анти-Fy^b и анти-Bp^a (Bishop системы Diego), в другой – анти-C и анти-Nov (DI9 системы Diego), в третьей – анти-e, в четвертой – анти-K, в пятой – анти-E и анти-Le^a.

Следует отметить, что антитела к антигенам Yt^a и Yt^b находили у беременных или реципиентов. Они ни разу не описаны как антитела естественного происхождения. Практически все образцы антител Yt были IgG с оптимумом реагирования при температуре 37 °С в непрямой антиглобулиновой пробе. Большинство образцов относилось к субклассу IgG1, нередко в сочетании с IgG4. Некоторые образцы были представлены только субклассом IgG4. Ни в одном из случаев антитела не относились к субклассу IgG3 (Vengelen-Tyler, Morel [48], Pierse и соавт. [37]). Некоторые образцы антител анти-Yt^a обладали способностью связывать комплемент (Bergvalds и соавт. [4]), в то время как у других такая способность отсутствовала (Gobel и соавт. [18], Ballas, Sherwood [2]).

Антитела системы Yt не описаны ни разу в качестве причины ГБН, хотя в ряде случаев были выявлены у женщин Yt(a-), родивших детей Yt(a+) (Wurzel, Haesler [50], Gobel и соавт. [18], Bergvalds и соавт. [4], Bettigole и соавт. [5], Lavallee и соавт. [24], Davey, Simkins [9]). У одной женщины Yt(b-), имевшей анти-Yt^b-антитела, родился ребенок Yt(b+) без признаков ГБН (Ferguson и соавт. [14]). Антитела системы Yt считаются клинически значимыми в практике трансфузиологии. Антитела анти-Yt^a вызвали гемолитическую посттрансфузионную реакцию с летальным исходом у больного серповидно-клеточной анемией (Reed и соавт. [39]). Описаны посттрансфузионные реакции немедленного типа, обусловленные антителами анти-Yt^a (Hadley и соавт. [19]). Вместе с тем у многих реципиентов, имевших анти-Yt^a-антитела и получавших трансфузии эритроцитов Yt(a+), признаков несовместимости не наблюдалось (Dobbs и соавт. [10], Eckrich и соавт. [13]). В одном случае антитела анти-Yt^a не вызвали посттрансфузионной реакции, несмотря на то, что в тестах *in vitro* проявляли гемолитические свойства, свидетельствовавшие об их трансфузионной опасности (AuBuchon и соавт. [1]). Из 18 реципиентов, имевших анти-Yt^a-антитела, только у 3 наблюдалось уменьшение продолжительности жизни перелитых эритроцитов (Eckrich и соавт. [13]). По данным других исследователей, длительность персистенции несовместимых эритроцитов в кровотоке реципиентов варьировала в широких пределах (Gobel и соавт. [18], Bettigole и соавт. [5], Dobbs и соавт. [10], Ballas, Sherwood [2], Davey, Simkins [9], Nance и соавт. [35], Kakaiya и соавт. [23]). Лишь в отдельных случаях имелись основания полагать, что перелитые эритроциты будут быстро элиминированы антителами из кровотока (Gobel и соавт. [18], Bettigole и соавт. [5], Ballas, Sherwood [2]). В исследованиях с использованием клеток, фагоцитирующих эритроциты, сенсibilизированные антителами, также получены противоречивые данные (Gobel и соавт. [18], AuBuchon и соавт. [1], Eckrich и соавт. [13], Levy и соавт. [27], Pierse и соавт. [37], Hadley и соавт. [19], Kakaiya и соавт. [23]). В связи с этим представляется очевидным, что каждый образец антител требует индивидуального

исследования, по результатам которого можно прогнозировать степень несовместимости перелитых эритроцитов и, соответственно, безопасность и лечебную эффективность планируемой трансфузии.

При отсутствии совместимых эритроцитов $Yt(a-)$ реципиенту, имеющему анти- Yt^a -антитела, переливают эритроциты $Yt(a+)$. При этом целесообразно отобрать эритроциты, дающие менее сильную реакцию *in vitro* с сывороткой реципиента.

Описаны анти- Yt^a -антитела у реципиента $Yt(a+)$. Эти антитела реагировали с эритроцитами $Yt(a+)$ неродственных лиц и матери реципиента, но не реагировали с эритроцитами самого реципиента и его $Yt(a+)$ отца (Mazzi и соавт. [31]). Указанное наблюдение нельзя рассматривать как доказательство существования парциальных вариантов антигена Yt^a , поскольку анти- Yt^a -антитела, появившиеся у реципиента на 9-й день после переливания 5 доз эритроцитов $Yt(a+)$, через несколько месяцев исчезли.

Транзиторный фенотип $Yt(a-b-)$

АХЭ играет исключительно важную роль в обеспечении работы мышечного аппарата и мозга, поэтому неудивительно, что нулевой фенотип $Yt(a-b-)$, обусловленный молчащим геном $Yt-$, и делеции в локусе *ACHE* чрезвычайно редки. Дефект гена, который может привести к недостатку столь важного для жизни фермента, по-видимому, является летальным.

Рао и соавт. [38] наблюдали больного с транзиторным фенотипом $Yt(a-b-)$. Ему проводили медикаментозную подготовку к операции трансплантации сердца. В серологических реакциях его эритроциты тестировались как $Yt(a-b-)$, но при этом они адсорбировали и высвобождали при элюции два из четырех образцов анти- Yt^a -антител. Активность АХЭ на эритроцитах составляла 10 % от нормы. Сыворотка крови содержала антитела, реагировавшие одинаково интенсивно с эритроцитами $Yt(a+b-)$ и $Yt(a-b+)$. Антитела получили обозначение анти- Yt^{ab} . Они реагировали со всеми эритроцитами за исключением собственных эритроцитов и эритроцитов больных ПНГ (комплементчувствительная фракция). Указанные антитела можно было отнести к трансфузионно опасным, о чем свидетельствовали результаты теста с введением эритроцитов, меченных Cr^{51} . В случае возникновения показаний к гемотрансфузии больному могли быть перелиты только его собственные эритроциты, которые и были для него заготовлены. Через 4 мес. у больного определялся слабо выраженный антиген Yt^a , активность АХЭ на эритроцитах возросла до 60 % и, что интересно, эритроциты стали адсорбировать анти- Yt^{ab} -антитела, которые у него ранее образовались, однако не до полного истощения.

Некоторые исследователи обратили внимание на то, что уровень АХЭ на эритроцитах больных диабетом, ниже, чем у здоровых (Testa и соавт., 1988; Suhail, Rabini, 1900). Однако Wittaker и Telen (1994) в значительно более широком исследовании не обнаружили существенного изменения концентрации АХЭ на эритроцитах больных диабетом, а также снижения экспрессии антигена Yt^a на эритроцитах.

Высказано предположение, что дефицит АХЭ при диабете, отмеченный в ранних исследованиях, не является истинным и может быть обусловлен тем, что кровь для исследования у больных диабетом брали натощак до инъекции инсулина.

Отмечено, что снижение концентрации АХЭ обратно пропорционально повышению уровня глюкозы. После инъекции инсулина уровни АХЭ у больных диабетом возвращались к норме.

Список литературы

1. *AuBuchon J.P., Brightman A., Anderson H.J., Kim B.* An example of anti-Yt^a demonstrating a change in its clinical significance // *Vox Sang.* – 1988. – V. 55. – P. 171–175.
2. *Ballas S.K., Sherwood W.C.* Rapid in vivo destruction of Yt(a+) erythrocytes in a recipient with anti-Yt^a // *Transfusion.* – 1977. – V. 17. – P. 65–66.
3. *Bartels C.F., Zelinski T., Lockridge O.* Mutation at codon 322 in human acetylcholinesterase (ACHE) gene accounts for YT blood group polymorphisms // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1993. – V. 52. – P. 928–936.
4. *Bergvalds H., Stock A., McClure P.D.* A further example of anti-Yt^a // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P. 627–630.
5. *Bettigole L., Harris J.P., Tegoli J., Issitt P.D.* Rapid in vivo destruction of Yt(a+) red cells in patient with anti-Yt^a // *Vox Sang.* – 1968. – V. 14. – P. 143–146.
6. *Branch D.R., Muensch H.A., Sy Siok Hian A.L., Petz L.D.* Disulfide bonds are a requirement for Kell and Cartwright (Yt^a) blood group antigen integrity // *Brit. J. Haemat.* – 1983. – V. 54. – P. 573–578.
7. *Daniels G.* Effect of enzymes on and chemical modifications on high-frequency red cell antigens // *Immunohematology.* – 1992. – V. 8. – P. 53–57.
8. *Daniels G.L.* Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
9. *Davey R.J., Simkins S.S.* ⁵¹Chromium survival of Yt(a+) red cells as a determinant in the in vivo significance of anti-Yt^a // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 702–705.
10. *Dobbs J.V., Prutting D.L., Adebahr M.E.* et al. Clinical experience with three examples of anti-Yt^a // *Vox Sang.* – 1968. – V. 15. – P. 216–221.
11. *Dunstan R.A.* Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes // *Brit. J. Haemat.* – 1982. – V. 62. – P. 301–309.
12. *Eaton B.R., Morton J.A., Pickles M.M., White K.E.* A new antibody, anti-Yt^a, characterizing a blood group of high incidence // *Brit. J. Haemat.* – 1956. – V. 2. – P. 333–341.
13. *Eckrich R.J., Mallory D.M., Sandler S.G.* Correlation of monocyte monolayer assays and posttransfusion survival of Yt(a+) red cells in patients with anti-Yt^a // *Immunohematology.* – 1995. – V. 11. – P. 81–84.
14. *Ferguson S.J., Boyce F., Blajchman M.A.* Anti-Yt^b in pregnancy // *Transfusion.* – 1979. – V. 19. – P. 581–582.
15. *Gale S.A., Rowe G.P., Northfield F.E.* Application of a microtitre plate antiglobulin technique to determine the incidence of donors lacking high frequency antigens // *Vox Sang.* – 1988. – V. 54. – P. 172–173.
16. *Giles C.M., Metaxas M.N.* Identification of the predicted blood group antibody, anti-Yt^b // *Nature.* – 1964. – V. 202. – P. 1122–1123.
17. *Giles C.M., Metaxas-Buhler M., Romanski Y., Metaxas M.N.* Studies on the Yt blood group system // *Vox Sang.* – 1967. – V. 13. – P. 171–180.
18. *Gobel U., Drescher K.H., Pottgen W., Lehr H.J.* A second example of anti-Yt^a with rapid in vivo destruction of Yt(a+) cells // *Vox Sang.* – 1974. – V. 27. – P. 171–175.
19. *Hadley A., Wilkes A., Poole J.* et al. A chemiluminescence test for predicting the outcome of transfusing incompatible blood // *Transfus. Med.* – 1999. – V. 9. – P. 337–342.

20. *Hillyer C.D., Hall J.M., Tiegerman K.O., Berkman E.M.* Case report and review: alloimmunization, delayed hemolytic transfusion reaction, and clinically significant anti-Yt^a in a patient with β -thalassemia/sickle cell anemia // *Immunohematology*. – 1991. – V. 7. – P. 102–106.
21. *Ikin E.W., Giles C.M., Plaut G.* A second example of anti-Yt^b // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P. 212–213.
22. *Issitt P.D., Anstee D.J.* *Applied Blood Group Serology*. – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
23. *Kakaiya R., Sheahan E., Julleis J.* et al. 51Chromium studies with an IgG anti-Yt^a // *Immunohematology*. – 1991. – V. 7. – P. 107.
24. *Lavallee R., Lacombe M., Charron M., D'Angelo C.* Un cas d'alloimmunisation foeto-maternelle due a un antigene de haute frequence Yt^a // *Rev. Franc. Transfus.* – 1970. – V. 13. – P. 71–76.
25. *Levene C., Bar-Shany S., Manny N.* et al. The Yt blood groups in Israeli Jews, Arabs and Druse // *Transfusion*. – 1987. – V. 27. – P. 471–474.
26. *Levene C., Harel N.* 2-Aminoethylisothiuronium-treated red cells and the Cartwright (Yt^a) antigen // *Transfusion*. – 1984. – V. 24. – P. 541.
27. *Levy G.J., Selsset G., McQuiston D.* et al. Clinical significance of anti-Yt^b: report of a case using ⁵¹Chromium red cell survival study // *Transfusion*. – 1988. – V. 28. – P. 265–267.
28. *Lewis M., Kaita H., Philipps S.* et al. The Yt blood group system (ISBT, 011): genetic studies // *Vox Sang.* – 1987. – V. 53. – P. 52–56.
29. *Li Y., Camp S., Rachinsky T.L.* et al. Gene structure of mammalian acetylcholinesterase: alternative exons dictate tissue-specific expression // *J. Biol. Chem.* – 1991. – V. 266. – P. 3083–3090.
30. *Masson P., Froment M.-T., Sorenson R.C.* et al. Mutation His322Asn in human acetylcholinesterase does not alter electrophoretic and catalytic properties of the erythrocyte enzyme // *Blood*. 1994. – V. 83. – P. 3003–3005.
31. *Mazzi G., Raineri A., Santarossa L.* et al. Presence of Yt^a antibody in a Yt(a+) patient // *Vox Sang.* – 1996. – V. 66. – P. 130–132.
32. *Morton J.A.* Some observations on the action of blood-group antibodies on red cells treated with proteolytic enzymes // *Brit. J. Haemat.* – 1962. – V. 8. – P. 134–147.
33. *Mourant A.E., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K.* *The Distribution of Human Blood Groups and Other Polymorphisms*. – 2-nd. ed. – London: Oxford University Press, 1976.
34. *Nakajima H., Sato M., Murata S.* The Yt blood group antigens in Japanese: the apparent absence of Yt^b // *J. Anthropol. Soc. Nippon.* – 1980. – V. 88. – P. 455–456.
35. *Nance S.J., Arndt P., Garratty G.* Predicting the clinical significance of red cell alloantibodies using a monocyte monolayer assay // *Transfusion*. – 1987. – V. 27. – P. 449–452.
36. *Petty A.C.* Monoclonal antibody-specific immobilization of erythrocyte antigens (MAIEA): a new technique to selectively determinate antigenic sites on red cell membranes // *J. Immunol. Methods*. – 1993. – V. 161. – P. 91–95.
37. *Pierse S.R., Hardman J.T., Hunt J.S., Beck M.L.* Anti-Yt^a: characterization by IgG subclass composition and macrophage assay [Abstract] // *Transfusion*. – 1980. – V. 20. – P. 627–628.
38. *Rao N., Whitsett C.F., Oxendine S.M., Telen M.J.* Human erythrocyte acetylcholinesterase bears the Yt^a blood group antigen and is reduced or absent in the Yt(a-b-) phenotype // *Blood*. – 1993. – V. 81. – P. 815–819.
39. *Reed W., Walker R., Haddix T., Perkins H.A.* Fatal delayed hemolytic transfusion reaction (DHTR) due to anti-Yt^a in patient with sickle cell disease (SCD) [Abstract] // *Transfusion*. – 1998. – V. 38. – 78S.
40. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* *The Blood Group Antigen: FactsBook*. – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.

41. Rouger P., Girard M., Fouillade M.T. et al. Etude de la sensibilite de l'antigene Yt^a aux enzymes proteolytiques // Rev. Franc. Transfus. Immunohemat. – 1982. – V. 25. – P. 45–47.
42. Salmon C., Cartron J.-P., Rouger P. The Human Blood Groups. – N.Y.: Masson, 1984.
43. Shulman I.A., Nelson J.M., Lam T.-H. Loss of Yt^b antigen activity after treatment of red cells with either dithiothreitol or 2-mercaptoethanol // Transfusion. – 1986. – V. 26. – P. 214.
44. Soreg H., Ben-Aziz R., Prody C.A. et al. Molecular cloning and construction of the coding region for human acetylcholinesterase reveals G+C-rich attenuating structure // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1990. – V. 87. – P. 9688–9692.
45. Spring F.A., Gardner B., Anstee D.J. Evidence that the antigens of the Yt blood group system are located on human erythrocyte acetylcholinesterase // Blood. – 1992. – V. 80. – P. 2136–2141.
46. Taylor P. The cholinesterases // J. Biol. Chem. – 1991. – V. 266. – P. 4025–4028.
47. Telen M.J., Rosse W.F., Parker C.J. et al. Evidence that several high-frequency human blood group antigens reside on the phosphatidylinositol-linked erythrocyte membrane proteins // Blood. – 1990. – V. 75. – P. 1404–1407.
48. Vengelen-Tyler V., Morel P.A. Serologic and IgG subclass characterization of Cartwright (Yt) and Gerbich (Ge) antibodies // Transfusion. – 1983. – V. 23. – P. 114–116.
49. Wurzel H.A., Haesler W. Another example of anti-Yt^b // Vox Sang. – 1968. – V. 14. – P. 460–461.
50. Wurzel H.A., Haesler W.E. The Yt blood groups in American Negroes // Vox Sang. – 1968. – V. 15 – P. 304–305.

Глава 14.

Система Xg

Хромосомы, определяющие пол, так же как и аутосомы, принимают участие в формировании групповых признаков крови человека. В 1962 г. были открыты группы крови, которые передаются по наследству с X-хромосомой.

Mann и соавт. [64] выявили в сыворотке крови мужчины белой расы (мистера And) необычные антитела, которые в отличие от всех известных ранее существенно чаще реагировали с эритроцитами женщин, чем мужчин. Посемейные исследования подтвердили, что антиген, получивший обозначение Xg^a, находится под контролем гена Xg^a (XGI), сцепленного с X-хромосомой. Поскольку антиген, антитетичный антигену Xg^a, не найден, было сделано заключение, что систему Xg образуют два гена: продуктивный ген – Xg^a (XGI) и его молчащий аллель – Xg (XG0).

С группами крови Xg тесно связан антиген CD99, находящийся под контролем гена MIC2, присутствующего как на X-, так и на Y-хромосоме (Goodfellow, Tippett [48]). В связи с этим антигены Xg^a и CD99 оказались весьма ценными маркерами при изучении сцепленности различных признаков с полом, X–Y-гибридизации и рекомбинации, инактивации X-хромосомы, X- и Y-анэуплоидии, патологии формирования пола, в частности мужского типа у лиц XX.

Антиген Xg^a

Наследование

Пол человека детерминирован двумя хромосомами: XX у женщин, XY у мужчин. Ген Xg^a (XGI) расположен на X-хромосоме, на Y-хромосоме он отсутствует. Если на X-хромосоме мужчины присутствует аллель Xg^a, то он имеет фенотип Xg(a+). Если на X-хромосоме мужчины отсутствует аллель Xg^a, а имеется молчащий ген Xg, то формируется фенотип Xg(a–). Женщины Xg(a+) могут быть гомозиготными (Xg^a/Xg^a) или гетерозиготными (Xg^a/Xg), в то время как все мужчины Xg(a+) гетерозиготны (Xg^a/Xg). Соответственно антиген Xg^a чаще встречается у женщин.

Анализ распределения групп крови Xg в 2540 семьях с 5824 детьми в Северной Европе (Sanger и соавт. [80]), а также во многих других семьях, включая жителей Канады (Chown и соавт. [16]), Сардинии (Suniscalo и соавт. [89]), Израиля (Adam и соавт. [1]) и Японии (Nakajima и соавт. [67]), подтвердил, что антиген Xg^a передается по наследству как X-сцепленный доминантный признак. Исключения из этого правила, т. е. передача гена Xg^a с Y-хромосомой или другим путем, очень редки.

Варианты фактического наследования антигена Xg

Фенотипы и генотипы							
родителей				детей			
отца		матери		сына		дочери	
Xg(a+)	Xg ^a	Xg(a+)	Xg ^a /Xg ^a	Xg(a+)	Xg ^a	Xg(a+)	Xg ^a /Xg ^a
Xg(a+) ¹	Xg ^a	Xg(a+)	Xg ^a /Xg	Xg(a-) ¹	Xg	Xg(a+)	Xg ^a /Xg
Xg(a-) ²	Xg ^a	Xg(a-)	Xg/Xg	Xg(a+)	Xg ^a	Xg(a+) ²	Xg/Xg ^a
Xg(a-) ³	Xg	Xg(a+)	Xg ^a /Xg ^a	Xg(a+)	Xg ^a	Xg(a+)	Xg/Xg ^a
				Xg(a-) ³	Xg	Xg(a-) ³	Xg/Xg
Xg(a-)	Xg	Xg(a-)	Xg/Xg	Xg(a-)	Xg	Xg(a-)	Xg/Xg

¹ Данные противоречат положению о доминантном типе наследования Xg^a,

² Ген Xg^a фенотипически себя не проявляет, но передается по наследству,

³ Ожидаемый антиген Xg^a отсутствует.

В некоторых семьях не наблюдали X-сцепленного наследования (табл. 14.1). Обычно мужчины Xg(a+) наследуют ген Xg^a от матери. Однако в 16 семьях сыновья женщин Xg(a-) имели группу Xg(a+) (Sanger и соавт. [78, 80], Chown и соавт. [16], Tippet, Ellis [91], Race, Sanger [73]).

Race и Sanger [73] высказали предположение, что небольшая часть X-хромосомы, включающая участок XG, может транслоцироваться на Y-хромосому. Далее рекомбинантная Y-хромосома передается по наследству сыновьям. Таким образом, антиген Xg^a в части случаев может передаваться с Y-хромосомой. Однако и такой механизм наследования не объясняет встречающиеся варианты. В одной семье у мужчины Xg(a+) мать была Xg(a-) и его сын был также Xg(a-). Описан фенотип Xg(a-) у дочерей, отцы которых были Xg(a+) (Sanger и соавт. [80], Tippet, Ellis [91]). В последнем варианте наследования нельзя исключить делецию локуса XG.

Частота

Обследование 6784 жителей стран Северной Европы показало (табл. 14.2), что среди женщин частота фенотипа Xg(a+) составляет 89 %, в то время как среди мужчин – 66 % (Sanger и соавт. [80], Daniels [19], Haldane [51]).

Таблица 14.2

Распределение антигена Xg у мужчин и женщин

Показатель		Частота, %	
		у мужчин	у женщин
Фенотип	Xg(a+)	65,9	88,7
	Xg(a-)	34,1	11,3
Генотип	Xg ^a /Xg ^a	0	43,4
	Xg ^a /Xg	65,9	45,0
	Xg/Xg	34,1	11,6

Антиген Xg^a обнаружен у представителей всех исследованных популяций. Наибольшая частота гена Xg^a констатирована у аборигенов Новой Гвинеи и Австралии, жителей о. Сардинии и бразильцев (табл. 14.3).

Таблица 14.3

Частота генов XG у разных народов

Популяция	Количество обследованных	Xg^a	Xg	Источник
Аборигены Новой Гвинеи (папуасы)	263	0,85	0,15	[85]
Австралийские аборигены	352	0,79	0,21	[85]
Индейцы навахо	308	0,77	0,23	[28]
Жители о. Сардиния	322	0,76	0,24	[89]
Бразильцы белые	1 078	0,74	0,26	[68]
Бразильцы мулаты	786	0,62	0,38	[68]
Бразильцы негры	827	0,57	0,43	[68]
Евреи Израиля, сефарды	201	0,68	0,32	[1]
Японцы	529	0,68	0,32	[67]
Жители стран Северной Европы	15 716	0,66	0,34	[16, 27, 52, 65, 66, 80]
Индусы, Бомбей	100	0,65	0,35	[10]
Индусы, Сингапур	91	0,57	0,43	[77]
Китайцы, континентальный Китай	171	0,60	0,40	[28]
Китайцы, Тайвань	178	0,53	0,47	[28]
Китайцы, Гонконг	1 300	0,49	0,51	[63]
Китайцы, Сингапур	165	0,45	0,55	[11, 77]
Испанцы	636	0,59	0,41	[96]
Тайцы	181	0,57	0,43	[74]
Греки	638	0,55	0,45	[38]
Негры, Нью-Йорк, жители Ямайки	219	0,55	0,45	[40]
Малайцы, Сингапур	72	0,54	0,46	[77]
Тайваньцы (аборигены)	164	0,38	0,62	[28]

Свойства

Антиген Xg^a не вполне развит к моменту рождения. Его экспрессия на эритроцитах новорожденных ниже, чем на эритроцитах взрослых (Maug [65], Toivanen, Hirvonen [94]). Вещество Xg^a формируется в относительно поздние сроки внутриутробного развития. Из 54 плодов от 6 до 20 недель развития только 19 были Xg(a+), что существенно ниже частоты встречаемости этого антигена в популяции (Toivanen, Hirvonen [93]). Антиген Xg(a+) появляется у плодов начиная с 12 недель развития. У 5–10 % мальчиков Xg(a+) при рождении указанный антиген не удается выявить серологическими методами (Szabo и соавт. [90]). По мере взросления организма выраженность его на эритроцитах возрастает (Campana и соавт. [15]).

В процессе эритропоэза *in vitro* антиген Xg^a появлялся на клетках после гликофорина А и протеина полосы 3, но раньше Rh-протеина (Daniels, Green [20]).

Антиген Xg^a не является сильным иммуногеном. На эритроцитах гетерозиготных мужчин и гомозиготных женщин он выражен одинаково. У женщин, гетерозиготных по гену Xg^a, экспрессия антигена может быть снижена. До 10 % гетерозиготных женщин имеют слабовыраженный антиген Xg^a (Race, Sanger [73]). Слабые варианты Xg^a среди мужчин редки.

Количество антигенных участков Xg^a на эритроците, по данным разных авторов, варьирует от 159 (Foucher и соавт. [36]) до 9000 (Szabo и соавт. [90]).

В 1974 г. Fellous и соавт. [34] обнаружили антиген Xg^a на фибробластах и гибридных клетках человек – мышь. Антиген выявлялся одновременно с другими продуктами Х-ассоциированных локусов. Тем самым было еще раз подтверждено, что антиген Xg^a контролируется геном, расположенным на Х-хромосоме. При инактивации Х-хромосомы антиген Xg^a на клетках человека не выявлялся (Hsu и соавт. [54]).

Антиген Xg^a разрушается бромелином, фицином, папаином, проназой, трипсином и химотрипсином (Habibi и соавт. [49], Herron, Smith [53]), однако устойчив к воздействию сиалидазой.

Молекулярная основа

Herron и Smith [53] посредством иммунопреципитации субстрата антителами анти-Xg^a установили, что антигенные эпитопы Xg^a эритроцитарной мембраны относятся к сиалогликопротеинам. Установлена мол. масса вещества (22,5–28 кДа). Обработка эритроцитов сиалидазой приводила к уменьшению мол. массы. Гликопротеин, определяющий специфичность Xg, тесно связан с белком CD99 (Petty, Tippet [71], Foucher и соавт. [37]).

Кодируемый геном XG протеин состоит из 180 аминокислот. Экстрацеллюлярный N-терминальный домен включает 142 аминокислоты, содержит 16 участков О-гликозилирования, но не имеет участков N-гликозилирования. Остальная часть Xg-протеина представлена трансмембранным и цитоплазматическим C-терминальным доменами (рис. 14.1) (Ellis и соавт. [32]).

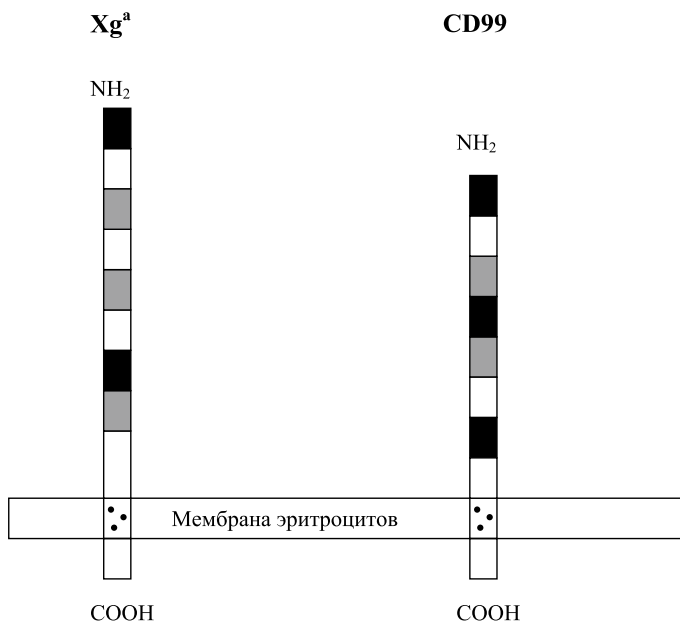
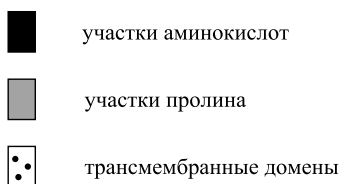


Рис. 14.1. Строение гликопротеинов Xg^a и CD99.

Последовательность аминокислот Xg- и CD99-гликопротеинов расшифрована (рис. 14.2 и 14.3).

MESWWGLPCL	AFLCFLMHAR	GQRDFDLADA	LDDPEPTKKP	NSDIYPKPKP	50
PYYQPENPD	SGGNIYPRPK	PRPQPQPGNS	GNSGGYFNDV	DRDDGRYPPR	100
PRRRPPAGGG	GGGYSSYGNS	DNTHGGDHHS	TYGNPEGNMV	AKIVSFIVSV	150
VVVTLGAAA	SYFKLNRRRN	CFRTHEPENV			180

Рис. 14.2. Аминокислотная последовательность Xg-гликопротеина.

MARGAALALL	LFGLLGVLVA	APDGGFDLSD	ALPDNENKKP	TAIPKPSAG	50
DDFDLGDVV	DGENDDPRPP	NPPKMPNPN	PNHPSSSGSF	SDADLADGVS	100
GGEGKGSDDG	GGSHRKEGEE	ADAPGVI PGI	VGAVVAVAG	AISSFIAVQK	150
KKLCFKENAE	QGEVDMESHR	NANAEPVQR	TLLEK		185

Рис. 14.3. Аминокислотная последовательность CD99-гликопротеина.

Транскрипты гена *XG*, помимо эритроидных клеток и фибробластов, выявлены в скелетных мышцах, сердце, плаценте, клетках предстательной и щитовидной желез, позвоночнике и трахее (Fouchet и соавт. [37]). Некоторое количество транскриптов *XG* обнаружено в легких, почках, яичке, а также в тканях плода и

некоторых перевиваемых лимфоидных клеточных линиях (Fouchet и соавт. [37], Ellis и соавт. [31]).

Связь с антигеном CD99

В 1979 г. Levy и соавт. [60] путем иммунизации мышей лейкемическими Т-клетками человека получили моноклональные антитела анти-CD99, которые, как показали Goodfellow и Tippett [48], реагировали с антигеном Xg.

Антиген CD99, открываемый этими антителами, присутствовал практически во всех тканях человека (Goodfellow [41]), однако в отличие от других клеток эритроциты экспрессировали его в разных количествах. С помощью радиоиммунного антиглобулинового метода и проточной цитофлуориметрии выделены два типа людей: с высокой (high) и низкой (low) экспрессией антигена CD99 на эритроцитах (Goodfellow, Tippett [48], Fouchet и соавт. [36]).

Установлено, что высокая экспрессия CD99 характерна для эритроцитов Xg(a+). У женщин Xg(a-) экспрессия CD99 низкая. У 68 % мужчин Xg(a-) выявлена высокая экспрессия CD99, в 32 % – низкая.

На основании полученных данных Goodfellow и соавт. [45, 48], Tippett и соавт. [92] высказали предположение о существовании на Y-хромосоме локуса YG, который контролирует уровень экспрессии антигена CD99. По мнению авторов, ген YG представлен двумя аллелями: Yg^a и Yg. Лица с высокой экспрессией CD99 имеют ген Xg^a и Yg^a, в то время как у людей со слабовыраженным антигеном CD99 присутствуют аллели Xg^a и Yg. Далее указанные авторы усовершенствовали предложенную модель, предположив существование гена XGR, регулирующего одновременно экспрессию антигенов CD99 и Xg^a и присутствующего как на Y-, так и на X-хромосоме.

Uchikawa и соавт. [95] нашли у 2 японских доноров антитела анти-CD99, подобные описанным выше, но несколько отличающиеся от них. Эти антитела реагировали с антигеном Xg^a, получившим обозначение XG2.

Вещество CD99, так же как Xg^a, относится к сиалогликопротеинам. Равным образом CD99 разрушается папаином, проназой, трипсином и химотрипсином (Goodfellow [41], Latron и соавт. [59], Daniels, Tippett [21]). Антиген CD99 в основном устойчив к действию сиалидазы, однако некоторые образцы анти-CD99-подобных антител не реагировали с эритроцитами, обработанными сиалидазой (Goodfellow [41], Latron и соавт. [59], Daniels, Tippett [21]). Иммуноблоттинг с эритроцитами, лимфоцитами, различными клеточными линиями человека, гибридными клетками человек – мышь показал, что антиген CD99 ассоциирован с гликопротеином, имеющим мол. массу 32 кДа (Petty, Tippett [71], Fouchet и соавт. [37], Latron и соавт. [59], Daniels, Tippett [21], Banting и соавт. [6], Anstee и соавт. [3]). Обработка эритроцитов сиалидазой приводила к снижению мол. массы CD99 (Petty, Tippett [71], Fouchet и соавт. [37], Latron и соавт. [59], Anstee и соавт. [3]). Иммуноблоттинг преципитатов, полученных с помощью антител анти-Xg^a и анти-CD99, показал, что эти

антигены расположены на разных структурах (Fouchet и соавт. [37]). Частично очищенный гликопротеин CD99 ингибировал активность антител анти-CD99 и анти-Xg^a (Banting и соавт. [6]).

Petty и Tippett [71] установили, что аллогенные анти-Xg^a-антитела преципитировали гликопротеины Xg^a и CD99. Авторы пришли к заключению, что эти высокомолекулярные структуры связаны между собой и представлены в эритроцитарной мембране в виде гетеродимера. При использовании моноклональных анти-Xg^a-антител эти результаты воспроизвести не удалось (Fouchet и соавт. [37]).

Клонирование гена *MIC2* показало, что антиген CD99 локализован на протеине, состоящем из 186 аминокислот. Протеин включает N-терминальный сигнальный пептид из 20 или 21 аминокислоты (расщепляется после встраивания в мембрану эритроцита). Экстрацеллюлярная часть пептида включает 100 аминокислот, имеет гидрофобный трансмембранный домен и цитоплазматический фрагмент из 36 аминокислот (Goodfellow и соавт. [47], Banting и соавт. [5]). Различий между молекулами CD99, кодируемыми X- и Y-хромосомами, не выявлено (Banting и соавт. [6]).

Подсчитано, что один лимфоцит несет 27 тыс. эпитопов CD99. Для тромбоцитов этот показатель составил 4 тыс. На эритроцитах число антигенных участков, связывающих анти-CD99-антитела, существенно меньше: 1 тыс. для вариантов с высокой экспрессией CD99 и только 100 для вариантов с низкой экспрессией (Fouchet и соавт. [36]).

Антитела анти-Xg^a

Антитела анти-Xg^a выявлены Mann и соавт. [64] в сыворотке крови мужчины, которому многократно переливали кровь. Позднее найдены другие образцы антител указанной специфичности (Azar и соавт. [4], Cook и соавт. [17], Devenish и соавт. [27], Herron, Smith [53], Mak и соавт. [63], Metaxas, Metaxas-Buhler [66], Nakajima и соавт. [67], Race, Sanger [73], Sausais и соавт. [82], Yokoyama и соавт. [99]).

Анти-Xg^a-антитела встречаются редко: при исследовании 325 сывороток в Гонконге антитела анти-Xg^a были идентифицированы в 4 случаях, один образец указанных антител приходился на 60 108 обследованных доноров (Azar и соавт. [4]).

Относительно низкая частота встречаемости антигена Xg^a среди мужчин дала основание полагать, что они в большей мере, чем женщины, подвержены аллоиммунизации антигеном Xg^a. Действительно, из 14 сывороток анти-Xg^a, найденных первыми, 12 образцов были получены от мужчин (Race, Sanger [73]), из 13 образцов анти-Xg^a, выявленных у японцев, 11 принадлежали здоровым лицам – донорам мужчинам (Azar и соавт. [4]).

Анти-Xg^a-антитела чаще встречаются у монголоидов, что, по-видимому, обусловлено еще более низкой распространенностью антигена Xg^a среди представителей этой расы. Остается, однако, без объяснения тот факт, что антитела

анти-Xg^a встречаются у мужчин значительно чаще, чем можно ожидать, исходя из частоты встречаемости этого антигена в популяции.

Антитела анти-Xg^a присутствуют в сыворотках обычно в чистом виде, без примеси других антител. Они, как правило, естественного происхождения: их обнаруживают у здоровых лиц, не имевших беременностей и гемотрансфузий. В большинстве случаев они относятся к классу IgG, и лишь отдельные образцы проявляют агглютинирующую активность в солевой среде. Адекватный метод выявления анти-Xg^a-антител – непрямая антиглобулиновая проба. Многие образцы указанных антител обладают способностью связывать комплемент. Посттрансфузионных осложнений и ГБН они не вызывают (Issitt, Anstee [56]). Описан больной, имевший анти-Xg^a-антитела, которому были перелиты шесть доз эритроцитов Xg(a+) без каких-либо реакций (Cook и соавт. и соавт. [17]). Тесты с эритроцитами, меченными Cr⁵¹, подтвердили заключение о том, что анти-Xg^a-антитела не влияют на продолжительность циркуляции перелитых эритроцитов (Sausais и соавт. [82]).

У одной женщины во время беременности выявлены аутоиммунные анти-Xg^a-антитела (Yokoama и соавт. [99, 100]).

Ellis и соавт. [31] получили мышинные моноклональные анти-Xg^a-реагенты. Мышей предварительно иммунизировали субстратом, содержащим фрагменты N-терминального участка Xg-гликопептида.

Инактивация X-хромосомы

Нормальные клетки всех млекопитающих имеют две X-хромосомы у особей женского пола и только одну X-хромосому у особей мужского пола. Для развития зародышевой клетки достаточно одной X-хромосомы. Одновременное функционирование в зиготе двух гомологичных X-хромосом исключено благодаря явлению, получившему название «инактивация X-хромосомы, или эффект Лайона». В каждой соматической клетке женского организма (X/X) активной является только одна X-хромосом, активность другой подавляется в раннем эмбриональном периоде (Lyon [61, 62]). Инактивация одной из двух X-хромосом (отцовской или материнской) – событие случайное. Количество клеток с отцовской и материнской X-хромосомами приблизительно одинаковое. Потомство клетки, в которой произошла инактивация одной из X-хромосом, будет обладать точно такой же инактивированной хромосомой. Таким образом, женские особи химеричны по X-хромосоме, поскольку в одних клетках активна отцовская X-хромосома, в других – материнская. Инактивация генов X-хромосомы происходит в позиции *цис*. На одной из X-хромосом возникает центр инактивации, *Xist*, который образует большой иРНК-транскрипт, блокирующий X-хромосому (Lyon [61]).

Сначала полагали, что нейтрализации подвергаются все без исключения гены инактивированной X-хромосомы. Однако в дальнейшем стало очевидным, что ряд генов (не менее 20) в такой X-хромосоме не инактивируется (Davies [61]). Одним из генов, не подвергающихся инактивации, является *XG*. Если бы

ген XG пребывал на одной X-хромосоме в активном состоянии, а на другой – в неактивном, то женщины, гетерозиготные по гену Xg^a (Xg^a/Xg), должны были бы иметь в периферической крови смешанную популяцию эритроцитов, состоящую из клеток $Xg(a+)$ и $Xg(a-)$. В действительности же этого не наблюдается (Race, Sanger [73], Klinger и соавт. [58], Ducos и соавт. [29]).

Описаны случаи естественных и трансплантационных химер по Xg^a , однако при этом было установлено, что эритроциты $Xg(a+)$ и $Xg(a-)$ происходили из одних и тех же костномозговых предшественников (Sparkes и соавт. [88]).

Ген $MIC2$, контролирующий синтез антигена CD99, также не подвергается инактивации (Goodfellow и соавт. [46]). Гибридные клеточные линии, содержавшие инактивированные X-хромосомы, продуцировали антиген CD99.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что локус XG нейтрализуется при инактивации дефектных X-хромосом с наличием делеций (Polani и соавт. [72]).

Локус XG картирован на коротком плече X-хромосомы. Среди 20 женщин с делецией короткого плеча X-хромосомы 13 имели фенотип $Xg(a+)$. Такая частота соответствует встречаемости антигена Xg^a среди мужчин (Sanger и соавт. [79, 81]), поэтому есть все основания полагать, что у женщин с делецией короткого плеча на одной X-хромосоме антиген Xg^a вырабатывается за счет гена XG другой, нормальной, X-хромосомы. Локус $MIC2$, контролирующий CD99, при инактивации дефектной X-хромосомы нейтрализации не подвергается (Goodfellow и соавт. [46]).

Псевдоаутосомы Xg

В процессе мейоза у мужчин X- и Y-хромосомы расходятся в разные сперматозоиды. Подобно аутосомам, X- и Y-хромосомы в процессе мейотического деления спариваются. При спаривании и последующем разделении возможно перераспределение генного материала – рекомбинации. Такие участки получили название псевдоаутосомных, поскольку гены, находящиеся в этих участках, в том числе Xg , наследуются не как X-сцепленные, и их ошибочно принимают за аутосомные (Burgoyne [13, 14], Ellis, Goodfellow [30], Rappold и соавт. [75]).

Частота рекомбинаций в псевдоаутосомах в 20 раз выше, чем в других хромосомах. Некоторые гены псевдоаутосом, расположенные близко к теломере, претерпевают рекомбинации в 50 % случаев. При проведении посемейных исследований такие гены невозможно отличить от аутосомных. Ген $MIC2$, контролирующий антиген CD99, является псевдоаутосомным и также подвержен рекомбинациям между гомологичными участками X- и Y-хромосом. Такие рекомбинации в процессе мейоза выявлены примерно у 2 % мужчин (Goodfellow и соавт. [44]). Псевдоаутосомные участки, располагающиеся на X-хромосоме, после инактивации X-хромосомы остаются активными.

Ген XG не относится к псевдоаутосомным, однако сцеплен с другими, обладающими такой характеристикой (Ellis и соавт. [32]). В очень редких случаях ген XG , по-видимому, вовлекается в рекомбинации с гомологичным участком

Y-хромосомы. Именно этим объясняют случаи рождения сыновей Xg(a+) у женщин Xg(a-) Sanger и соавт. [80], Chown и соавт. [16], Tippett, Ellis [91] и др.

Гены *MIC2* и *XG*

Ген *MIC2*, как отмечалось выше, контролирует антиген CD99. При изучении гибридных клеток человек – мышь установлено, что локус *MIC2* присутствует как на X-, так и на Y-хромосоме (Goodfellow и соавт. [42, 43], Curry и соавт. [18]). По данным Goodfellow и соавт. [43], гибридные клетки экспрессировали CD99 и в тех случаях, когда содержали только одну (X или Y) половую хромосому человека. Клонирование кДНК *MIC2* показало идентичность локуса *MIC2* на X- и Y-хромосомах (Goodfellow и соавт. [47], Darling и соавт. [22]).

Локус *MIC2* картирован на концах короткого плеча X- и Y-хромосом в позициях X pter → X p22.32 и Y pter → Yp11.2 (Buckle и соавт. [12]).

Выделение геномной ДНК, примыкающей к локусу *MIC2*, показало наличие генного вещества, связанного с псевдоаутосомными структурами (Smith и соавт. [86]). Ген *MIC2* на X- и Y-хромосоме состоит из 10 небольших экзонов (табл. 14.4). Экзон 1 кодирует лидер-пептид, экзоны 2–9, а также часть экзона 10 – протеин CD99.

Таблица 14.4

Организация генов *MIC2* и *XG* *

Экзон	<i>MIC2</i>			<i>XG</i>		
	Размер экзона, пн	Аминокислота ¹	Размер интрона, кб	Размер экзона, пн	Аминокислота ¹	Размер интрона, кб
1	~244	1–23	23	246	1–21	12,5
2	33	23–34	3,2	42	21–35	3,3
3	48	34–50	2,4	24	35–43	8,3
4	45	50–65	0,6	63	43–64	7,0
5	69	65–88	1,0	63(66) ²	64–85	7,0
6	48	88–104	1,2	69	85–108	2,0
7	51	104–121	4,1	51	108–125	10,0
8A ³				45	(125–140) ³	
8	114	121–159	6,8	36	125–137 (140–152)	5,0
9	57	159–178	7,7	117	137–176 (152–191)	4,0
10	533	178–186		67(244)	176–180 (191–195)	

* По Tippett, Ellis [93], Ellis и соавт. [32], Smith и соавт. [86].

¹ Аминокислоты, кодируемые генами *MIC2* и *XG* на эритроидной форме Xg-гликопротеина;

² кДНК *XG* содержит дополнительную вставку величиной 3 пн, кодирующую серин в позиции 86 между экзонами 5 и 6;

³ Экзон 8A представлен только в фибробластах, в клетках эритроидного ряда он отсутствует.

Гены *MIC2* и *XG* характеризуются высокой степенью гомологии. Подобно гену *MIC2* ген *XG* также включает 10 экзонов. Экзон 1 кодирует лидер-пептид, экзоны 2–10 – иммунодоминантный протеин. Дополнительный экзон *XG*, получивший обозначение 8A, представлен только в транскриптах из фибробластов (Tippett, Ellis [91], Ellis и соавт. [32]).

Экзоны 1–3 гена *XG* Y-хромосомы менее активны по сравнению с экзонами 1–3 гена *XG* X-хромосомы и образуют меньшее количество транскриптов (Weller и соавт. [97]).

Одиночная трансфекция (только кДНК *MIC2* или *XG*) и двойная трансфекция (кДНК *MIC2* и *XG* одновременно) мышинных фибробластов показали, что антигенные эпитопы Xg и CD99 экспрессируются на мембране клеток независимо друг от друга (Fouchet и соавт. [37]).

Экзоны 1–3 гена *XG* Y-хромосомы менее активны по сравнению с экзонами 1–3 гена *XG* X-хромосомы и образуют меньшее количество транскриптов (Weller и соавт. [97]).

Одиночная трансфекция (только кДНК *MIC2* или *XG*) и двойная трансфекция (кДНК *MIC2* и *XG* одновременно) мышинных фибробластов показали, что антигенные эпитопы Xg и CD99 экспрессируются на мембране клеток независимо друг от друга (Fouchet и соавт. [37]).

Ген *XGR*

У людей Xg(a⁻) экспрессия антигена CD99 варьирует от низкой степени до высокой (Tippett и соавт. [92]). Для объяснения этого феномена Goodfellow и соавт. [45] предложили гипотезу о существовании *XG*-регуляторного локуса – *XGR*. В позиции *цис* ген *XGR* влияет на активность генов *XG* и *MIC2* на X-хромосоме, а также гена *MIC2* на Y-хромосоме. Ген *XGR* представлен двумя аллелями: *XGR^{low}* и *XGR^{high}*. Аллель *XGR^{low}* препятствует экспрессии CD99, в то время как аллель *XGR^{high}* ей способствует. В соответствии с этой моделью женщины Xg(a⁻) имеют ген *XGR^{low}* на обеих X-хромосомах и экспрессия CD99 у них неизменно низкая. Мужчины Xg(a⁻) имеют ген *XGR^{low}* на X-хромосоме, но при этом на Y-хромосоме может присутствовать как *XGR^{low}*, так и *XGR^{high}*, и именно это определяет уровень экспрессии CD99.

Ген *XGR* является псевдоаутосомным, поскольку образуется в результате X–Y-рекомбинации.

Модель, согласно которой экспрессия антигенов Xg^a и CD99 регулируется одним и тем же геном *XGR*, позволяет объяснить, почему частота и выраженность антигенов Xg^a и CD99 столь связаны. Она также позволяет понять, почему матери Xg(a⁻) имеют сыновей Xg(a⁺): сын наследует от матери ген Xg с X-хромосомой, а от отца ген *XGR^{high}* с Y-хромосомой, несущей рекомбинацию *XG–XGR*, кодирующую антиген Xg^a.

Следует отметить, что модель, предложенная Goodfellow и соавт., остается гипотетической, однако она весьма конструктивна, поскольку позволяет объяснить имеющееся разнообразие фенотипов Xg и CD99 (табл. 14.5).

Влияние аллелей *High* и *Low* гена *XGR* на выраженность антигенов *Xg^a* и *CD99*

Пол	<i>XGR</i> -аллели на хромосоме		Фенотип	
Женщины	<i>X</i>	<i>X</i>	<i>Xg</i>	<i>CD99</i>
	<i>High</i>	<i>High</i>	<i>Xg(a+)</i>	Сильный
	<i>High</i>	<i>Low</i>	<i>Xg(a+)</i>	Сильный
	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Xg(a-)</i>	Слабый
Мужчины	<i>X</i>	<i>Y</i>	<i>Xg</i>	<i>CD99</i>
	<i>High</i>	<i>High</i>	<i>Xg(a+)</i>	Сильный
	<i>High</i>	<i>Low</i>	<i>Xg(a+)</i>	Сильный
	<i>Low</i>	<i>High</i>	<i>Xg(a-)</i>	Сильный
	<i>Low</i>	<i>Low</i>	<i>Xg(a-)</i>	Слабый

Мужчины XX

Рекомбинации X–Y затрагивают участки хромосом, получившие название «псевдоаутосомные». Участки Y-хромосомы, определяющие мужской пол, в том числе тестисдетерминирующий ген *SRY*, в рекомбинациях, как правило, не участвуют. Однако встречаются исключения из этого правила: примерно один из 20 000 мужчин имеет хромосомный набор XX, свойственный женскому организму.

Как полагает Fergusson-Smith [35], в результате рекомбинации генетического материала на концах короткого плеча X- и Y-хромосом локус *XG* отцовской X-хромосомы заменяется тестисдетерминирующим геном *SRY* из Y-хромосомы. Образуется X-хромосома, определяющая мужской пол. Такие индивиды страдают бесплодием, несмотря на нормально выраженные мужские половые признаки (Davies [23], De la Chapelle [24, 25], Jacobs, Hassold [56]).

Антигены *Xg* и *CD99* имеют отношение к феномену XX-дисомии (рис. 14.4): пробанд (III-2) *Xg(a-)* с высокой экспрессией антигена *CD99* имел кариотип XX. Его отец (II-2) *Xg(a+)* имел ген *Yg^a* (*XGR^{high}*), происходивший из Y-хромосомы. Брат отца (II-1) имел такую же Y-хромосому, его эритроциты *Xg(a-)* также содержали высокоэкспрессированный антиген *CD99*. Наиболее вероятное объяснение кариотипа XX: отец пробанда имел X-хромосому, в которой локус *XG* был замещен фрагментом короткого плеча Y-хромосомы, содержащим ген *SRY*.

Присутствие Y-хромосомного материала у большинства мужчин, имеющих кариотип XX, было подтверждено результатами молекулярно-генетических исследований. Кариотип таких лиц получил обозначение Y(+)*XX*.

Petit и соавт. [69] выявили мужчин с кариотипом XX, у которых Y-генетический материал отсутствовал.

В редких случаях мужчины XX наследуют от отца ген *Xg^a*. Это дает основания полагать, что рекомбинации X- и Y-хромосом могут происходить без участия локуса *XG* (De la Chapelle и соавт. [25], Evans и соавт. [33]).

Evans и соавт. отметили, что у мужчин XX короткое плечо обеих X-хромосом

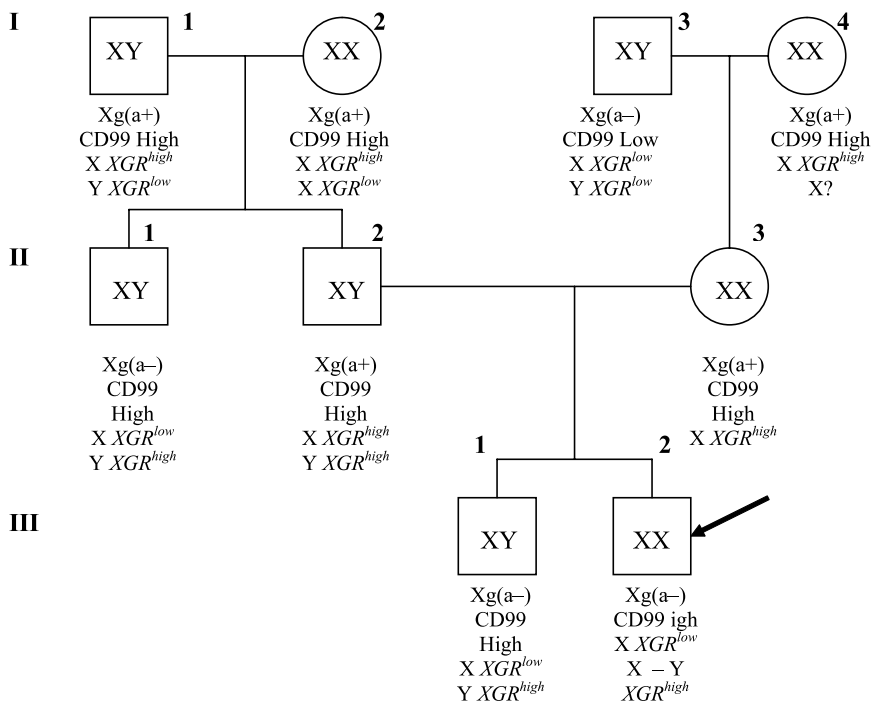


Рис. 14.4. Родословная мужчины с кариотипом XX, показывающая возможность рекомбинации X–Y (по De la Chapelle и соавт. [26]) с различными уровнями экспрессии антигена CD99. Пробанд (мужчина III-2) Xg(a–) унаследовал: от матери (II-3) X-хромосому с геном XGR^{low} , от отца (II-2) рекомбинантную X–Y-хромосому, в которой locus XG замещен геном XGR^{high} . У брата пробанда рекомбинация локуса XG не затронула Y-хромосому.

значительно длиннее, чем у X-хромосом женщин. Соответственно рекомбинации X–Y могут происходить с различным количеством генетического материала, и это объясняет, как одна и та же X-хромосома может нести одновременно локусы XG и SRY .

Антиген Xg в биологии человека

Антиген CD99 выполняет функцию молекул клеточной адгезии. Реакция CD99 на клеточной мембране с антителами инициирует активацию Т-лимфоцитов, о чем свидетельствует появление антигена CD25 (рецептора к интерлейкину-2) и антигенов CD69 и CD40L (маркеров Т-клеточной активации) (Wingett и соавт. [98]).

По данным Bernard и соавт. [8], Pettersen и соавт. [70], связывание анти-CD99-антител с тимоцитами и зрелыми Т-клетками ускоряло их апоптоз.

Некоторые образцы анти-CD99-антител блокировали спонтанное розеткообразование Т-клеток человека с эритроцитами барана (Bernard и соавт. [7]). Стимуляция эпитопа CD99 антителами вызывала агрегацию тимоцитов,

несущих антигены CD4 и CD8, а также агрегацию В-лимфобластов (Bernard и соавт. [9], Hahn и соавт. [50]). Укороченный изомер гликопротеина CD99, лишенный цитоплазматического домена, наоборот, ингибировал агрегацию В-клеток (Ambros и соавт. [2]).

Высокий уровень экспрессии антигена CD99 наблюдается у больных саркомой Эрвинга и другими опухолями нейроэктодермального происхождения (Ambros и соавт. [2]). Анти-CD99-антитела угнетали рост клеток саркомы Эрвинга *in vitro* и *in vivo*, в связи с чем предложено использовать эти антитела для терапии (Scotlandi и соавт. [83]).

Снижение экспрессии антигена CD99 наблюдалось у больных лимфогранулематозом (болезнь Ходжкина) (Kim и соавт. [57]). Одновременно у больных отмечалась слабая выраженность антигенов гистосовместимости I класса. Эти лиганды накапливаются внутри комплексов Гольджи. Не исключено, что эпитопы CD99 участвуют в транспорте HLA-антигенов из аппарата Гольджи, где они синтезируются, в мембрану клеток (Sohn и соавт. [87]). Уменьшение количества антигенов гистосовместимости в опухолевых клетках рассматривают как один из механизмов ускользания их от системы иммунологического надзора (Sohn и соавт. [87]).

Функции антигена Xg^a в клетке неизвестны. Его структурная гомология с антигеном CD99 позволяет полагать, что он определяет адгезивные свойства клеток, однако его распределение на клетках организма человека (не эритроцитах) мало изучено.

Антигены Xg^a и CD99 у животных

Антиген Xg^a обнаружен на эритроцитах гиббонов *Hylobates lar lar*. Из 32 обезьян фенотип Xg(a+) имели 30 % особей мужского пола и 53 % – женского. У других представителей человекообразных обезьян (67 шимпанзе, 2 гориллы, 20 орангутангов, 60 бабуинов и 5 гиббонов *Hylobates pileatus*) антиген Xg^a не выявлен.

Антиген CD99 не обнаружен на лимфоцитах периферической крови гиббонов, но выявлен на фибробластах шимпанзе и горилл. Он отсутствовал у орангутангов и других исследованных млекопитающих (Gavin и соавт. [39], Shaw и соавт. [84]).

Shaw и соавт. [93], анализируя геномную и кодирующую ДНК, установили наличие генов XG и MIC2 у низших приматов. Хромосомную организацию двух высокоомологичных генов – XG и MIC2 – авторы объясняют дубликацией одного из генов, полагая, что она произошла около 150 млн лет назад.

Список литературы

1. Adam A., Tippett P., Gavin J. et al. The linkage relation of Xg to g-6 pd in Israelis: the evidence of a second series of families // Ann. Hum. Genet. – 1967. – V. 30. – P. 211–218.

2. *Ambros J.M., Ambros P.F., Strehl S.* et al. MIC2 is specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors: evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC2 expression and specific chromosome aberration // *Cancer*. – 1991. – V. 67. – P. 1886–1893.
3. *Anstee D.J., Parsons S.F., Mallinson G.* et al. Characterization of monoclonal antibodies against erythrocyte sialoglycoproteins by serological analysis, immunoblotting and flow cytometry // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1988. – V. 31. – P. 317–332.
4. *Azar P.M., Saji H., Yamanaka R., Hosoi T.* Anti-Xga suspected of causing transfusion reaction // *Transfusion*. – 1982. – V. 22. – P. 340–341.
5. *Banting G.S., Pym B., Darling S.M., Goodfellow P.N.* The MIC2 gene product: epitope mapping and structural prediction analysis define an integral membrane protein // *Mol. Immunol.* – 1989. – V. 26. – P. 181–188.
6. *Banting G.S., Pym B., Goodfellow P.N.* Biochemical analysis of an antigen produced by both human sex chromosomes // *EMBO J.* – 1985. – V. 4. – P. 1967–1972.
7. *Bernard A.F., Aubrit B., Raynal D.* et al. A T cell surface molecule different from CD2 is involved in spontaneous rosette formation with erythrocytes // *J. Immunol.* – 1988. – V. 140. – P. 1802–1807.
8. *Bernard G., Breitmayer J.-P., de Matteis M.* et al. Apoptosis of immature thymocytes mediated by E2/CD99 // *J. Immunol.* – 1997. – V. 158. – P. 2543–2550.
9. *Bernard G., Zocolla D., Deckert M.* et al. The F2 molecule (CD99) specifically triggers homotypic aggregation of CD4+CD8+ thymocytes // *J. Immunol.* – 1995. – V. 154. – P. 26–32.
10. *Bhatia H.M.* Frequency of sex-linked blood group Xga in Indians in Bombay: preliminary study // *Indian J. Med. Sci.* – 1963. – V. 17. – P. 491–492.
11. *Boon W.H., Noades J., Gavin J., Race R.R.* Xg blood groups of Chinese // *Nature*. – 1964. – V. 204. – P. 1002.
12. *Buckle V., Mondello C., Darling S.* et al. Homologous expressed genes in the human sex chromosome pairing region // *Nature*. – 1985. – V. 317. – P. 739–741.
13. *Burgoyne P.S.* Genetic homology and crossing over in the X and Y chromosomes of mammals // *Hum. Genet.* – 1982. – V. 61. – P. 85–90.
14. *Burgoyne P.S.* Mammalian X and Y crossingover // *Nature*. – 1986. – V. 319. – P. 258–259.
15. *Campana T., Szabo P., Piomelli S., Siniscalco M.* The Xga antigen on red cells and fibroblasts // *Cytogenet. Cell Genet.* – 1978. – V. 22. – P. 524–526.
16. *Chown B., Lewis M., Kaita H.* The Xg blood group system: data on 294 white families, mainly Canadian // *Can. J. Genet. Cytol.* – 1964. – V. 6. – P. 431–434.
17. *Cook I.A., Polley M.J., Mollison P.L.* A second example of anti-Xg^a // *Lancet*. – 1961. – i. – P. 857–859.
18. *Curry C.J.R., Magenis R.E., Brown M.* et al. Inherited chondrodysplasia punctata due to deletion of the terminal short arm of an X chromosome // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – V. 311. – P. 1010–1015.
19. *Daniels G.L.* Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
20. *Daniels G.L., Green C.* Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78 (Suppl. 1). – P. 149–153.
21. *Daniels G.L., Tippett P.* MAb 161: a monoclonal antibody detecting the 12E7 glycoprotein [Abstract] // *Proc. 2-nd. Int. Workshop Monoclonal Antibodies Against Human Red Blood Cells Related Antigens.* – 1990. – P. 127.
22. *Darling S.M., Banting G.S., Pym B.* et al. Cloning and expressed gene shared by the human sex chromosomes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1986. – V. 83. – P. 135–139.
23. *Davies K.* The essence of inactivity // *Nature*. – 1991. – V. 349. – P. 15–16.
24. *De la Chapelle A.* The etiology of maleness in XX men // *Hum. Genet.* – 1981. – V. 58. – P. 105–116.

25. *De la Chapelle A., Savikurki H., Herva R. et al.* Aetiological studies in males with the karyotype 46, XX // *Aspects Of Human Genetics.* – Basel, Karger. – 1984. – P. 25–42.
26. *De la Chapelle A., Tippett P.A., Wetterstrand G., Page D.* Genetic evidence of X-Y interchange in a human XX male // *Nature.* – 1984. – V. 307. – P. 170–171.
27. *Devenish A., Burslem M.F., Morris R., Contreras M.* Serologic characteristics of a further example of anti-Xg^a in North London blood donors // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 426–427.
28. *Dewey W.J., Mann J.D.* Xg blood group frequencies in some further populations // *J. Med. Genet.* – 1967. – V. 4. – P. 12–15.
29. *Ducos J., Marry Y., Sanger R., Race R.R.* Xg and X chromosome inactivation // *Lancet.* – 1971. – ii. – P. 219–220.
30. *Ellis N., Goodfellow P.N.* The mammalian pseudoautosomal region // *Trends. Genet.* – 1989. – V. 5. – P. 406–410.
31. *Ellis N.A., Tippett P., Petty A. et al.* PBDX is the XG blood group gene // *Nat. Genet.* – 1994. – V. 8. – P. 285–289.
32. *Ellis N.A., Ye T.-Z., Patton S. et al.* Cloning of PDBX, an MIC2-related gene that spans the pseudoautosomal boundary on Xp // *Nat. Genet.* – 1994. – V. 6. – P. 394–399.
33. *Evans H.J., Buckton K.E., Spowart G., Garothers A.D.* Heteromorphic X chromosomes in 47, XX males: evidence for the involvement of XY interchange // *Hum. Genet.* – 1979. – V. 49. – P. 11–31.
34. *Fellous M., Bengtsson B., Finnegan D., Bodmer W.F.* Expression of the Xg^a antigen on red cells in the culture and its segregation in somatic cell hybrids // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1974. – V. 37. – P. 421–430.
35. *Fergusson-Smith M.A.* X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter syndrome // *Lancet.* – 1966. – ii. – P. 475–476.
36. *Fouchet C., Gane P., Cartron J.-P., Lopez C.* Quantitative analysis of XG blood group and CD99 antigens on human red cells // *Immunogenetics.* – 2000. – V. 51. – P. 688–694.
37. *Fouchet C., Gane P., Huet M. et al.* A study of the coregulation and tissue specificity of XG and MIC2 gene expression in eucariotic cells // *Blood.* – 2000. – V. 95. – P. 1819–1826.
38. *Fraser G.R., Steinberg A.G., Defaranas B. et al.* Gene frequencies at loci determining blood-croup and serum-protein polymorphisms in two villages in Northwestern Greece // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1969. – V. 21. – P. 46–60.
39. *Gavin J., Noades J., Tippett P. et al.* Blood group antigen Xg^a in gibbons // *Nature.* – 1964. – V. 204. – P. 1322–1323.
40. *Gavin J., Tippett P., Sanger R., Race R.R.* The Xg blood groups in Negroes // *Nature.* – 1963. – V. 200. – P. 82–83.
41. *Goodfellow P.* Expression of the 12E7 antigen in controlled independently by genes on the human X and Y chromosomes // *Differentiation.* – 1983. – V. 23. – P. 35–39.
42. *Goodfellow P., Banting G., Levy R. et al.* A human X-linked antigen defined by a monoclonal antibody // *Somat. Cell Genet.* – 1980. – V. 6. – P. 777–787.
43. *Goodfellow P., Banting G., Sheer D. et al.* Genetic evidence that a Y-linked gene in man is homologous to a gene on X-chromosome // *Nature.* – 1983. – V. 302. – P. 346–349.
44. *Goodfellow P.J., Darling S.M., Thomas N.S., Goodfellow P.N.* A pseudoautosomal gene in man // *Science.* – 1986. – V. 234. – P. 740–743.
45. *Goodfellow P.J., Pritchard C., Tippett P., Goodfellow P.N.* Recombination between the X and Y chromosomes: implications for the relationship between MIC2, Xg and YG // *Ann. Hum. Genet.* – 1987. – V. 51. – P. 161–167.
46. *Goodfellow P.N., Pym B., Mohandas T., Shapiro L.J.* The cell surface antigen locus, MIC2X, escapes X-inactivation // *Am. J. Hum. Genet.* – 1984. – V. 36. – P. 777–782.
47. *Goodfellow P.N., Pym B., Pritchard C. et al.* MIC2: a human pseudoautosomal gene // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* – 1988. – V. 322. – P. 145–154.
48. *Goodfellow P.N., Tippett P.A.* A human quantitative polymorphism related to Xg blood groups // *Nature.* – 1981. – V. 289. – P. 404–405.

49. *Habibi B., Tippett P., Lebesnerais M., Salmon C.* Protease inactivation of the red blood cell antigen Xga // *Vox Sang.* – 1979. – V. 36. – P. 367–368.
50. *Hahn J.-H., Kim M.K., Choi E.Y.* et al. CD99 (MIC2) regulates the LFA-1/ICAM-1-mediated adhesion of lymphocytes, and its gene encodes both positive and negative regulators of cellular adhesion // *J. Immunol.* – 1997. – V. 159. – P. 2250–2258.
51. *Haldane J.B.S.* Test for sex-linked inheritance on population samples // *Amer. J. Hum Genet.* – 1963. – V. 27. – P. 107–111.
52. *Herbich J., Meinhart K., Szilvassy J.* Verteilung 18 verschiedener Blutmerkmalsysteme bei 2440 Personen aus Wien und Umdehung // *Arztl. Lab.* – 1972. – V. 18. – P. 341–348.
53. *Herron R., Smith G.A.* Identification and immunochemical characterization of the human erythrocyte membrane glycoproteins that carry the Xg^a antigen // *Biochem. J.* – 1989. – V. 262. – P. 369–371.
54. *Hsu S.H., Migeon B.R., Bias W.B.* Unreliability of the microcomplement fixation method for Xg^a typing of culture fibroblasts // *Cytogenet. Cell Genet.* – 1976. – V. 16. – P. 382–386.
55. *Issitt P.D., Anstee D.J.* *Applied Blood Group Serology.* – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
56. *Jacobs P.A., Hassold T.J.* The origin of numerical chromosome abnormalities // *Adv. Genet.* – 1995. – V. 33. – P. 101–133.
57. *Kim S.H., Choi E.Y., Shin Y.K.* et al. Generation of cells with Hodgkin's and Reed-Sternberg phenotype through downregulation of CD99 (Mic2) // *Blood.* – 1998. – V. 92. – P. 4287–4295.
58. *Klinger R., Miggiano V.C., Tippett P., Gavin J.* Diabete mellito e nanismo ipofisario in chimera XX, XY // *Ann. Acad. Med. Lomb.* – 1968. – V. 23. – P. 1392–1396.
59. *Latron R., Blanchard D., Cartron J.-P.* Immunochemical characterization of the human blood cell membrane glycoprotein recognized by the monoclonal antibody 12E7 // *Biochem. J.* – 1987. – V. 247. – P. 757–764.
60. *Levy R., Dilley J., Fox R.I., Warnke R.* A human thymus-leukemia antigen defined by hybridoma monoclonal antibodies // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1979. – V. 76. – P. 6552–6556.
61. *Lyon M.F.* X-chromosome inactivation // *Curr. Biol.* – 1999. – V. 9. – P. 235–237.
62. *Lyon M.F.* X-chromosome inactivation and developmental patterns in mammals // *Biol. Rev.* – 1972. – V. 47. – P. 1–35.
63. *Mak K.H., Chua K.M., Leong S., Devenish A.* On the incidence of Xga and anti-Xga in Hong Kong Chinese // *Transfusion.* – 1993. – V. 33. – P. 443–444.
64. *Mann J.D., Cahan A., Gelb A.G.* et al. A sex-linked blood group // *Lancet.* – 1962. – V. i. – P. 8–10.
65. *Mayr W.R.* Das Blutfactorensystem Xg // *Schweiz. Med. Wochenschr.* – 1969. – V. 99. – P. 1837–1844.
66. *Metaxas M.N., Metaxas-Buhler M.* An agglutinating example of anti-Xg^a and Xg^a frequencies in 558 Swiss blood donors // *Vox Sang.* – 1970. – V. 19. – P. 527–529.
67. *Nakajima H., Murata S., Seno T.* Three additional examples of anti-Xg^a and Xg blood groups among the Japanese // *Transfusion.* – 1979. – V. 19. – P. 480–481.
68. *Novaretti M.C., Morganti L., Dorlhiac-Llacer P.E., Chamone D.A.F.* Xga gene frequencies in Caucasian, Mulattoes and Black blood donors [Abstract] // *Blood.* – 1996. – V. 88 (Suppl. 1). – P. 95B.
69. *Petit C., De la Chapelle A., Levelliers J.* et al. An abnormal terminal X-Y interchange accounts for most but not all cases of human XX maleness // *Cell.* – 1987. – V. 49. – P. 595–602.
70. *Pettersen R.D., Bernard G., Olafson M.K.* et al. CD99 signals caspase-independent T cell death // *J. Immunol.* – 2001. – V. 166. – P. 4931–4942.
71. *Petty A.C., Tippett P.* Investigations of the biochemical relationship between the blood group antigen Xga and CD99 (12E7 antigen) on red cells // *Vox Sang.* – 1995. – V. 69. – P. 231–235.

72. *Polani P.E., Angell R., Giannelli F.* et al. Evidence that the Xg locus is inactivated in structurally abnormal X chromosomes // *Nature*. – 1970. – V. 227. – P. 613–616.
73. *Race R.R., Sanger R.* Blood Groups in Man. – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
74. *Rantanaubol K., Ratanasirivanich P.* Xg blood groups in Thais // *Nature*. – 1971. – V. 229. – P. 430.
75. *Rappold G.A.* The pseudoautosomal in the human sex chromosomes // *Hum. Genet.* – 1993. – V. 92. – P. 315–324.
76. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* The Blood Group Antigen: FactsBook. – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
77. *Saha N., Banerjee B.* Xg^a blood group in Chinese, Malays and Indians in Singapore // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 542–544.
78. *Sanger R., Race R.R., Tippett P.* et al. Unexplained inheritance of the Xg groups in two families // *Lancet*. – 1964. – V. i. – P. 955–956.
79. *Sanger R., Tippett P., Gavin J.* et al. Xg groups and sex chromosome abnormalities in people of Northern European ancestry: an addendum // *J. Med. Genet.* – 1977. – V. 14. – P. 210–211.
80. *Sanger R., Tippett P., Gavin J.* The X-linked blood group system Xg: Tests on unrelated people and families of Northern European ancestry // *J. Mol. Genet.* – 1977. – V. 8. – P. 427–433.
81. *Sanger R., Tippett P., Gavin J.* Xg groups and sex abnormalities in people of Northern European ancestry // *J. Med. Genet.* – 1971. – V. 8. – P. 417–426.
82. *Sausais L., Krevans J.R., Townes A.S.* Characteristics of a third example of anti-Xga [Abstract] // *Transfusion*. – 1964. – V. 4. – P. 312.
83. *Scotlandi K., Baldini N., Cerisano V.* et al. CD99 engagement: an effective therapeutic strategy for Ewing tumors // *Cancer Res.* – 2000. – V. 60. – P. 5134–5142.
84. *Shaw M.A., Tippett P., Delehanty J.D.A.* et al. Expression of Xg and the 12E7 antigen in primates // *J. Immunogenet.* – 1985. – V. 12. – P. 115–118.
85. *Simmons R.T.* X-linked blood groups, Xg, in Australian Aborigines and New Guineans // *Nature*. – 1970. – V. 227. – P. 1363.
86. *Smith M.J., Goodfellow P.J., Goodfellow P.N.* The genomic organization of the human autosomal gene MIC2 and the detection of a related locus // *Hum. Mol. Genet.* – 1993. – V. 2. – P. 417–422.
87. *Sohn H.W., Shin Y.K., Lee I.-S.* et al. CD99 regulates the transport of MHC Class I molecules from Golgi complex to the cell surface // *J. Immunol.* – 2001. – V. 166. – P. 787–794.
88. *Sparkes R.S., Crist M., Sparkes M.C.* Evidence of autonomous red cell expression of Xg^a antigen in human bone marrow transplantation // *Vox Sang.* – 1984. – V. 46. – P. 119–121.
89. *Siniscolo M., Filippi G., Latte B.* et al. Failure to detect linkage between Xg and other X-borne loci in Sardinians // *Ann. Hum. Genet.* – 1966. – V. 29. – P. 231–252.
90. *Szabo P., Campana T., Siniscalco M.* Radioimmune assay for the Xg(a) surface antigen at the individual red cell level // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1977. – V. 78. – P. 655–662.
91. *Tippett P., Ellis N.* The Xg blood group system: a review // *Transfus. Med. Rev.* – 1998. – V. 12. – P. 233–257.
92. *Tippett P., Shaw M.A., Green C.A., Daniels G.L.* The 12E7 red cell quantitative polymorphism: control by the Y-borne locus, Yg // *Ann. Hum. Genet.* – 1986. – V. 50. – P. 339–347.
93. *Toivanen P., Hirvonen T.* Antigens Duffy, Kell, Kidd, Lutheran and Xg^a on fetal red cells // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 372–376.
94. *Toivanen P., Hirvonen T.* Fetal development of red cell antigens K, k, Lua, Lub, Fya, Fyb, Vel and Xg^a // *Scand. J. Haematol.* – 1969. – V. 6. – P. 49–55.
95. *Uchikawa M., Tsuneyama H., Tagokoro K.* et al. An alloantibody to 12E7 antigen detected in 2 healthy donors [Abstract] // *Transfusion*. – 1995. – V. 35. – 23S.
96. *Valls A.* Los grupos sanguíneos del sistema Xg en españoles // *Trab. Inst. Bernardino Sahagun. Antrop. Etnol.* – 1973. – V. 16. – P. 261–268.

97. *Weller P.A., Critcher R., Goodfellow P.N. et al.* The human Y chromosome homologue of XG. Transcription of a naturally truncated gene // *Hum. Mol. Genet.* – 1995. – V. 4. – P. 859–868.
98. *Wingett D., Forcier K., Nielson C.P.* A role for CD99 in T cell activation // *Cell Immunol.* – 1999. – V. 193. – P. 17–23.
99. *Yokoyama M., Eith D.T., Bowman M.* The first example of auto-anti-Xg^a // *Vox Sang.* – 1967. – V. 12. – P. 138–139.
100. *Yokoyama M., McCoy J.E.* Further studies on auto anti-Xg^a antibody // *Vox Sang.* – 1967. – V. 13. – P. 15–17.

Глава 15.

Система Scianna

К системе Scianna (Сцианна) отнесены семь антигенов (табл. 15.1). Два из них – Sc1 и Sc2 – антигенные, один – редко встречающийся Sc4 (Radin) и четыре часто встречающихся антигена: Sc3, Sc5 (STAR), Sc6 (SCER) и Sc7 (SCAN). Антиген Sc3 отсутствует только у лиц с нулевым фенотипом – Sc_{null} (Sc: -1, -2, -3).

К моменту рождения антигены Scianna хорошо развиты (Rausen и соавт. [32])

Таблица 15.1

Антигены системы Scianna

Обозначение			Год		Частота, %
авторское	традиционное	ISBT	открытия	включения в систему	
Sm, Scianna	Sc1	SC1	1962	1974	>99,9
Bu ^a , Bullee	Sc2	SC2	1962	1974	0,3
Отсутствует	Sc3	SC3	1980	1980	>99,9
Rd, Rd ^a , Radin	Sc4	SC4	1967	2003	0,01 – 0,5
STAR	Sc5	SC5	1980	2005	>99,9
SCER	Sc6	SC6	1980	2005	>99,9
SCAN	Sc7	SC7	1980	2005	>99,9

История открытия

В 1962 г. Schmidt и соавт. [33] нашли антитела к антигену Sm, который не удалось отнести к какой-либо из известных групповых систем. Годом позже Anderson и соавт. [1] открыли редкий антиген Bu^a (Bullee), который также невозможно было причислить к какой-либо системе. В 1963 г. Lewis и соавт. [16] сообщили о результатах обследования семьи, в которой Schmidt и соавт. впервые выявили лиц Sm⁺ и Sm⁻. Эритроциты Sm⁻ давали сильную агглютинацию с сывороткой анти-Bu^a. Эритроциты Sm⁺ реагировали с сывороткой анти-Bu^a слабее. Полученные данные позволили авторам предположить, что эритроциты Sm⁻ несут двойную дозу антигена Bu^a и что антигены Sm и Bu^a могут быть связаны антигенными отношениями. В 1967 г. эти же авторы получили данные,

подтверждавшие антигенную связь антигенов Sm и Bu^a (Lewis и соавт. [15]). Они обследовали 21 ребенка от родительских пар Sm-Bu(a+) × Sm+Bu(a-) и Sm+Bu(a+) × Sm+Bu(a+). Трое детей были Sm-Bu(a+), 7 имели фенотип Sm+Bu(a-). Среди детей не было ни одного Sm-Bu(a-).

Отсутствие нулевого фенотипа, а также тот факт, что все обследованные имели антиген Bu^a, Sm или оба одновременно, указывают на аллельность генов Bu^a и Sm и, соответственно, на антигенность детерминируемых ими антигенов.

В 1974 г. Lewis и соавт. [19] получили данные, свидетельствующие о независимости генов Sm и Bu^a от других генных локусов, контролирующих групповые аллоантигены. Новая антигенная система получила наименование «Scianna» по фамилии семьи, в которой были выявлены антитела анти-Sm, а также индивиды Sm+ и Sm-. Антигены Sm и Bu^a получили обозначение Sc1 и Sc2, контролирующие их гены были обозначены как Sc¹ и Sc² (Lewis, Kaita [18]).

В 1973 г. McCreary и соавт. [22] сообщили о результатах серологического обследования жителей одного из атоллов Маршалловых островов в южной части Тихого океана (Микронезия). Среди этой группы населения были распространены браки между кровными родственниками. Обследование было начато в связи с обнаружением индивида Sc:-1, -2. В сыворотке его крови присутствовали антитела с высокой частотой реагирования. Позднее были выявлены лица с таким же фенотипом и наличием антител аналогичной специфичности (Nason и соавт. [26]). Антитела получили обозначение анти-Sc3. Установлено, что аллель Sc¹ кодирует появление антигенов Sc1 и Sc3, Sc² – Sc2 и Sc3. Стало очевидным, что в указанной системе встречается молчащий аллель Sc и, соответственно, гомозиготы Sc/Sc имеют фенотип Sc:-1, -2, -3.

Антигены Sc1 и Sc2

Частота встречаемости антигена Sc1 исключительно высока. При обследовании 269 000 доноров в Лондоне выявлен только один с фенотипом Sc:-1 (Kaue и соавт. [14]). Эта редкая группа не установлена ни у одного из 1600 белых американцев (Schmidt и соавт. [33], Lewis и соавт. [19]) и 29 737 валлийцев, проживающих на полуострове Уэлс (Великобритания) (Gale и соавт. [11]).

Антиген Sc2, наоборот, встречается редко (табл. 15.2). Среди канадцев частота антигена Sc2 варьировала от 0 до 1,7 %. Из 1000 канадцев 983 были Sc:1, -2; 17 – Sc:1,2; фенотип Sc:-1,2 не найден. Среди жителей Европы антиген Sc2 распределялся более равномерно (см. табл. 15.2).

Расчеты показали, что ген Sc¹ имеет частоту 0,9915, Sc² – 0,0085, а генотипы Sc¹Sc¹, Sc¹Sc² и Sc²Sc² встречаются с частотой 0,9831, 0,0168 и 0,0001 соответственно.

Антиген Sc1 полностью развит на эритроцитах к моменту рождения (Anderson и соавт. [1]). Исследования методом проточной цитофлюориметрии показали, что он отсутствует на лимфоцитах, нейтрофилах и моноцитах (Dunstan [8]).

Частота антигена Sc2 у различных народов

Популяция	Количество обследованных	Частота Sc2+		Источник
		абс. ч.	%	
Канадские доноры	1000	1	0,1	[3]
Белые канадцы	348	5	1,44	[1]
Белые канадцы	1000	17	1,70	[19]
Канадские индейцы Манитоба	100	0	0	[19]
Канадские негры	212	0	0	[17]
Жители Лондона	1039	7	0,67	[34]
Доноры Оксфорда	5306	41	0,77	[27]
Доноры Варшавы	1025	9	0,88	[34]
Доноры Берлина	2015	15	0,74	[10]
Чешские доноры	2100	7	0,33	[13]
Эскимосы	75	0	0	[19]
Японцы	4900	5	0,05	[25]
Китайцы (Тайвань)	161	0	0	[39]

Антиген Sc3 и нулевой фенотип Sc_{null}

По описанию McCreary и соавт. [22], пациенту Sc:–1,–2 с Маршалловых островов за 7 мес. до обследования перелили кровь. Как впоследствии стало ясно, фенотип этого человека был Sc:–1,–2,–3, или нулевой фенотип Sc_{ianna} – Sc_{null}. У пробанда имелись антитела, реагирующие с эритроцитами всех членов семьи за исключением его собственных и эритроцитов его двоюродной сестры. Сестра матери больного также имела фенотип Sc:–1,–2,(–3), в то время как его родители и другие члены семьи были Sc:1,–2,(3). В сыворотке крови упомянутой тети больного, имевшей четыре беременности, антитела анти-Sc отсутствовали.

У другого реципиента Sc:–1,–2, белого мужчины, имелись антитела, реагирующие со всеми образцами эритроцитов, за исключением Sc:–1,–2,(–3) (Nason и соавт. [26]). Адсорбция – элюция сыворотки больного эритроцитами Sc:1,–2 и Sc:–1, 2 показала, что антитела не являются смесью анти-Sc1- и анти-Sc2-антител, а представляют собой одно несепарируемое антитело, открывающее качественно новый антиген, который получил обозначение Sc3.

Третьим человеком Sc:–1,–2,–3, имевшим анти-Sc3-антитела, оказалась четырехлетняя девочка из Папуа – Новой Гвинеи, которой производили гемотрансфузии (Woodfield и соавт. [38]). Ее мать также имела фенотип Sc:–1,–2,–3. При обследовании 29 членов этой семьи и жителей селения, где она проживала, выявлены еще 6 человек, имевших фенотип Sc:–1,–2,–3, 2 из которых не являлись родственниками ребенка.

Антитела с высокой частотой реагирования найдены у 3 мужчин с фенотипом Sc:1,-2, которым производили гемотрансфузии. Указанные антитела не реагировали с эритроцитами Sc:-1,-2, а также с собственными эритроцитами обследованных (Devine и соавт. [7]). Вместе с тем они реагировали с эритроцитами других носителей антител анти-Sc, имевших фенотип Sc:1,-2. Исследования показали, что все три образца антител открывают отличающиеся друг от друга антигены. Один из образцов антител не реагировал с аутологичными эритроцитами и эритроцитами носителя антител с фенотипом Sc:1,-2. Два других образца реагировали с эритроцитами всех произвольно выбранных лиц. Попытки установить специфичность указанных антител успеха не имели (Daniels [5]).

Banks и соавт. [2] нашли антитела с высокой частотой реагирования у жителя Сенегала с фенотипом Sc:-1,-2. Антитела также не были идентифицированы, хотя и реагировали с эпитопами, расположенными на гликопротеине Scianna.

Антиген Sc4 (Radin, Rd, Rd^a)

Первые образцы антител к антигену Radin (Rd, Rd^a), получившему впоследствии обозначение Sc4, были выявлены Rausen и соавт. [32] у беременных. Sc4 относится к редко встречающимся антигенам (табл. 15.3). Ген *Rd* имеет аутосомно-доминантный характер наследования (Rausen и соавт. [32], Lundsgaard, Jensen [21], Lewis и соавт. [18], Race, Sanger [31]).

Таблица 15.3

Частота антигена Sc4 у различных народов

Популяция	Количество		Частота, %	Источник
	обследованных	Sc4+		
Смешанная	6773	0	0	[32]
Канадцы	770	3	0,39	[18]
Канадские индейцы Манитоба	170	1	0,59	[18]
Канадские доноры Виннипега	2864	9	0,31	[18]
Евреи, Нью-Йорк	562	3	0,53	[32]
Датчане	4933	24	0,49	[21]

Причиной образования антител анти-Sc4, как правило, была беременность или гемотрансфузия. В одном случае анти- Sc4-антитела имели естественное происхождение: они присутствовали у мужчины, которому не производили гемотрансфузий (Lundsgaard, Jensen [21]). При исследовании сывороток крови 30 000 датчан антитела анти-Sc4 не найдены ни разу (Lundsgaard, Jensen [21]).

Предположение о том, что антиген Sc4 относится к системе Scianna, высказано Lewis и соавт. [18, 20]. К этому времени было известно, что локусы *Scianna* и *резус* находятся на коротком плече хромосомы 1 (Noades et al [27]). Однако посемейные исследования показали, что антиген Sc4 наследуется независимо от антигенов резус и принадлежит системе Scianna (Lewis и соавт. [18, 20]).

Методом иммуноблоттинга с использованием антител анти-Sc4 было показано (Spring [35]), что гликопротеин, несущий эпитопы Sc4, имеет мол. массу около 60 кДа, которая соответствует мол. массе гликопротеина Scianna. Гликопротеин, выделенный из эритроцитов Sc4+ с использованием антител анти-Sc1, не реагировал с антителами анти-Sc4. Позднее были найдены лица с фенотипом Sc:1, 2, 4, что позволило объяснить полученные Spring результаты: ген *Rd* (Sc^4) не является аллельным по отношению к генам Sc^1 и Sc^2 , в следствие чего антигенные эпитопы Sc1/Sc2 и Sc4 расположены в различных участках гликопротеина Scianna.

Антигены Sc5, Sc6 и Sc7

Антитела, полученные от лиц с нулевым фенотипом Sc:–1, –2, –3, и фенотипами Sc:–1, 2, 3 и Sc:1, –2, 3, проявляли очевидную гетерогенность и перекрестную реактивность с эритроцитами разных фенотипов, в том числе трех перечисленных. Выявляемые с помощью этих антител антигены различались между собой. Усилиями молекулярных генетиков удалось установить, что все лица, выработавшие антитела к антигенам Scianna, были гомозиготами по точковым мутациям в разных участках гена *ERMAP* (табл. 15.4) (Flegel и соавт. [9] и Hue-Roye и соавт. [12]). Таким образом, система Scianna пополнилась сразу тремя антигенами.

Данные о клиническом значении антител анти-Sc5, анти-Sc6 и анти-Sc7 в литературе не представлены.

Свойства

Антигены Scianna устойчивы к действию большинства протеолитических ферментов, используемых в иммуносерологии: папаина, трипсина, бромелина, химотрипсина (Daniels [4]). Обработка эритроцитов проназой, а также смесью трипсина и химотрипсина уменьшает выраженность этих антигенов. Резкое снижение экспрессии антигенов Sc1 и Sc2 отмечалось после обработки эритроцитов сульфгидрильными редуцентами (Spring и соавт. [36]). Это свидетельствовало о присутствии в структуре антигенов Scianna одной или более дисульфидных связей. Эндогликозилаза F, расщепляющая *N*-гликаны, несколько угнетала связывание антител анти-Sc1 с соответствующим антигеном. При этом связывание антител анти-Sc2 полностью устранялось. По-видимому, аминокислотная замена, определяющая специфичность антигенов Sc1 и Sc2, каким-то образом связана с *N*-гликозилированием протеина Scianna. Обработка эритроцитов сиалидазой уменьшала мол. массу гликопротеина Scianna, изменяла его электрофоретическую подвижность.

Антитела системы Scianna

Антитела к антигенам Scianna встречаются редко. Они представлены, как правило, иммуноглобулинами G, лучше выявляются в антиглобулиновой пробе, не связывают комплемент. Описаны агглютинирующие антитела системы Scianna.

Первые анти-Sc2-антитела, найденные у реципиента, мужчины, реагировали

с эритроцитами одного из трех доноров, кровь которых была ему ранее перелита (Anderson и соавт. [1]).

Четыре образца анти-Sc2-антител выявлены у доноров – добровольцев, иммунизированных с целью получения реактивов анти-D. Один из доноров, эритроциты которого использовали для иммунизации, имел фенотип D+Sc2+ (Seyfried и соавт. [34]).

По данным Mollison и соавт. [24], из 19 добровольцев с фенотипом D–Sc2–, получивших по две и более инъекции эритроцитов D+Sc2+, у 8 образовались анти-D-антитела и только у одного – анти-Sc2-антитела.

В пяти случаях анти-Sc4-антитела вызвали легкую форму ГБН, только одному из новорожденных потребовалось обменное переливание крови (Rausen и соавт. [32]).

DeMarco и соавт. [6] привели описание одного случая легкой формы ГБН, обусловленной анти-Sc2-антителами.

В другом случае у новорожденного была зарегистрирована положительная прямая проба Кумбса, обусловленная антителами анти-Sc1 субкласса IgG3, однако проведения лечебных мероприятий при этом не потребовалось (Kaue и соавт. [14]).

Антитела системы Scianna не вызывали гемолитических осложнений после гемотрансфузий. Однако исследование приживаемости радиоактивно меченых эритроцитов в организме больного, имеющего антитела анти-Sc3, показало относительно быстрое выведение эритроцитов из кровяного русла (McCreary и соавт. [22]). Интересно, что антитела также вскоре исчезли из плазмы крови реципиента. Попытка стимулировать их последующий синтез путем инъекции эритроцитов Sc:1,–2 эффекта не дала.

Антитела анти-Sc3 у упомянутой выше меланезийской девочки исчезли после спленэктомии и не появлялись даже после трансфузии крови Sc:1,–2 (Woodfield и соавт. [38]). Три образца антител Scianna описали Devine и соавт. [7], об одном из них они сообщили как о причине замедленной гемолитической трансфузионной реакции.

Описано несколько случаев выявления аутоантител анти-Sc1 (Tregellas и соавт. [37], McDowell и соавт. [23], Owen и соавт. [28], Pierse и соавт. [30]). У 2 больных, имевших ослабленные антигены Scianna, помимо фиксированных на эритроцитах аутоантител, присутствовали свободно циркулирующие аутоантитела, которые находили в сыворотке крови, но не обнаруживали в плазме (McDowell и соавт. [23]).

У одного ребенка аутоиммунная гемолитическая анемия, вызванная аутоантителами анти-Sc1, не поддавалась лечению кортикостероидами. Положительный лечебный эффект получен только после удаления селезенки (Owen и соавт. [28]).

Peloquin и соавт. [29] выявили аутоантитела анти-Sc3 в сыворотке крови 2 больных (с лимфомой и болезнью Ходжкина). Экспрессия антигенов Sc1 и Sc3 на их эритроцитах была снижена. Аутоантитела реагировали слабее с эритроцитами Sc:–1,2, чем Sc:1,–2.

Молекулярно-генетическая основа

Антигены Scianna расположены на гликопротеине, известном как HERMAP (human erythroid membrane associated protein – протеин, ассоциированный с мембраной эритроидных клеток человека). Синтез этого гликопротеина контролирует ген *ERMAP*, картированным на коротком плече хромосомы 1 в позиции 1p34.1. Ген *ERMAP* включает 11 экзонов протяженностью 19 пн (рис. 15.1).

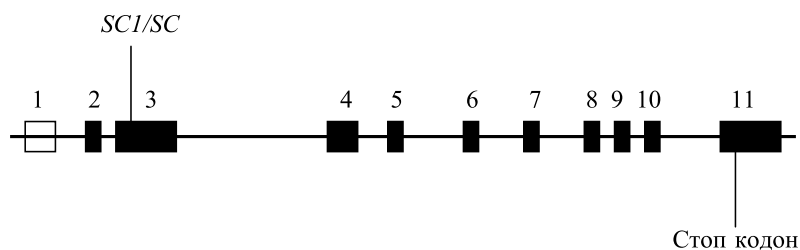


Рис. 15.1. Строение локуса *ERMAP*.

Протеин HERMAP состоит из 475 аминокислот (рис. 15.2) и представлен экстрацеллюлярным, трансмембранным и интрацеллюлярным доменами, включающими соответственно 157, 20 и 198 аминокислот (рис. 15.3). Его мол. масса 60–68 кДа.

MEMASSAGSW	LSGCLIPLVF	LRLSVHVS GH	AGDAGKFHVA	LLGGTAELLC	50
PLSLWPGTVP	KEVRWLRSPF	PQRSQAVHIF	RDGKDQDEDL	MPEYKGRTVL	100
VRDAQEGSVT	LQILDVRLED	QGSYRCLIQV	GNLSKEDTVI	LQVAAPSVGS	150
LPSSAVALAV	ILPVLVLLIM	QCLCLIWKQR	RAKEKLLYEH	VTEVDNLLSD	200
HAKEKGLHK	AVKKLRSELK	LKRAAANS GW	RRARLHFVAV	TLDPDTAHPK	250
LILSEDQRCV	RLGDRRQVPV	DNPQRFDVV	SILGSEYFTT	GCHYWEVYVG	300
DKTKWILGVC	SESVSRKGKV	TASPANGHWL	LRQSRGNEYE	ALTSPQTSFR	350
LKEPPRCVGI	FLDYEAGVIS	FYNVTNKSHI	FTFTHNFSGP	LRPFEPCLH	400
DGGKNTAPLV	ICSELHKSEE	SIVPRPEGKG	HANGDVSLKV	NSSLPPKAP	450
ELKDIILSLP	PDLGPALQEL	KAPSF			475

Рис. 15.2. Аминокислотная последовательность протеина HERMAP.

Молекулярная основа нулевого фенотипа Scianna разнородна (см. табл. 15.4). В результате мутаций или делеции генетического материала у лиц с нулевым фенотипом ($Sc: -1, -2, -3$) синтезируемый протеин HERMAP утрачивает антигенные эпитопы, распознаваемые антителами Scianna. Фенотипически это проявляется в отсутствии всех без исключения антигенов указанной системы. Как уже отмечено выше, лица с фенотипом Sc_{null} могут быть аллоиммунизированы часто встречающимся антигеном Sc3.

Полагают, что гликопротеин Scianna выполняет в эритроцитах функцию молекул клеточной адгезии.

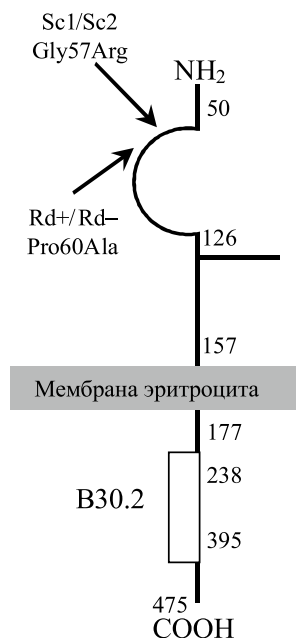


Рис. 15.3. Строение протеина HERMAP, несущего антигена Scianna.

Таблица 15.4

Молекулярная основа полиморфизма антигенов Scianna

Антиген	Аминокислотная замена	Экзон	Нуклеотидная замена
Sc1+/Sc2+	Gly 57 Arg	3	G 169 A
Sc3-/Sc3+	Pro 60 Ala	3	C 178 G
Scianna null	His 26 Tyr синтез пептида, укороченного на 113 аминокислот Arg 332	2	C 54 T, C 76 T; делеция GA 370, изменение рамки считывания;
		3 11	C 994 T
Sc5+/ Sc5-	Glu 47 Lys	3	G 139 A
Sc6+/ Sc6-	Arg 81 Gln	3	G 242 A
Sc7+/ Sc7-	His 26 Tyr, Gly 35 Ser	3	G 103 A

Список литературы

1. Anderson C., Hunter J., Zipursky A. et al. An antibody defining a new blood group antigen, Bu^a // *Transfusion*. – 1963. – V. 3. – P. 30–33.
2. Banks J., Poole J., Lighthart P.C., Saez M. A complex serological investigation involving antibodies to two high frequency antigens [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1998. – V. 8 (Suppl.). – P. 28.
3. Calkovska Z. Mitteilung uber zwei weitere Familien mit einem Vorkommen von Bu^a // *Folia Haematol.* – 1974. – V. 101. – S. 661–666.
4. Daniels G. Effect of enzymes on and chemical modifications of high-frequency red cell antigens // *Immunohematology*. – 1992. – V. 8. – P. 53–57.

5. *Daniels G.L.* Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
6. *DeMarco M., Uhl I., Fields L.* et al. Hemolytic disease of the newborn due to the Scianna antibody, anti-Sc2 // *Transfusion.* – 1995. – V. 35. – P. 58–60.
7. *Devine P., Dawson F.E., Motschman T.L.* et al. Serologic evidence that Scianna null (Sc:-1-2) red cells lack multiple high-frequency antigens // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 346–349.
8. *Dunstan R.A.* Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes // *Br. J. Haematol.* – 1986. – V. 62. – P. 301–309.
9. *Flegel W.A., Che Q., Reid M.* et al. SCER and SCAN: two novel high-prevalence antigens in the Scianna blood group system // *Transfusion.* – 2005. – V. 45. – P. 1940–1946.
10. *Funfhausen G., Gremplewski K.* Die Verteilung des Blutgruppenantigens Bu^a in Berlin // *Z. Ärztl. Fortbild. Qualitätssich.* – 1967. – V. 61. – S. 769.
11. *Gale S.A., Rowe G.P., Northfield F.E.* Application of a microtitre plate antiglobulin technique to determine the incidence of donors lacking high frequency antigens // *Vox Sang.* – 1988. – V. 54. – P. 172–173.
12. *Hue-Roye K., Chaudhuri C.A., Velliquette R.W.* et al. STAR: a novel high-prevalence antigen in the Scianna blood group system // *Transfusion.* – 2005. – V. 45. – P. 245–251.
13. *Issitt P.D., Anstee D.J.* Applied Blood Group Serology. – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
14. *Kaye T., Williams E.M., Garner S.F.* et al. Anti-Sc1 in pregnancy // *Transfusion.* – 1990. – V. 30. – P. 439–440.
15. *Lewis M., Chown B., Kaita H.* On the blood group antigens Bu^a and Sm // *Transfusion.* – 1967. – V. 7. – P. 92–94.
16. *Lewis M., Chown B., Kaita H., Griffiths J.* A possible relationship between the blood group antigens Sm and Bu^a // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1964. – V. 16. – P. 254–255.
17. *Lewis M., Chown B., Kaita H., Philipps S.* Further observations on the blood group antigen Bu^a // *Am. J. Hum. Genet.* – 1964. – V. 16. – P. 256–260.
18. *Lewis M., Kaita H.* Genetic linkage between the Radin and Rh blood group loci // *Vox Sang.* – 1979. – V. 37. – P. 286–289.
19. *Lewis M., Kaita H., Chown B.* Scianna blood group system // *Vox Sang.* – 1974. – V. 27. – P. 261–264.
20. *Lewis M., Kaita H., Philipps S.* et al. The position of the some 1 loci // *Ann. Hum. Genet.* – 1980. – V. 44. – P. 179–184.
21. *Lundsgaard A., Jensen K.G.* Two new examples of anti-Rd: a preliminary report on the frequency of the Rd(Radin) antigen in the Danish population // *Vox Sang.* – 1968. – V. 14. – P. 452–457.
22. *McCreary J., Vogler A.L., Sabo B.* et al. Another minus – minus phenotype: Bu(a-)Sm-. Two examples in one family [Abstract] // *Transfusion.* – 1973. – V. 13. – P. 350.
23. *McDowell M.A., Stocker I., Nance S., Garratty G.* Autoanti-Sc1 associated with autoimmune hemolytic anemia [Abstract] // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 578.
24. *Mollison P.L., Engelfriet P., Contreras M.* Blood Transfusion in Clinical Medicine. – 10-th ed. – Oxford: BSP, 1997. – 1033 p.
25. *Nagao N., Tomita T., Okubo Y., Yamaguchi H.* Low frequency antigen, Do^a, Co^b, Sc2 in Japanese (Abstract) // 24-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus. – 1996. – P. 145.
26. *Nason G., Vengelen-Tyler V., Cohen N.* et al. A high incidence antibody (anti-Sc3) in the serum of Sc:-1,-2 patient // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 531–535.
27. *Noades J.E., Corney G., Cook P.J.L.* et al. The Scianna blood group lies distal to uridine monophosphate kinase on chromosome 1p // *Ann. Hum. Genet.* – 1979. – V. 43. – P. 121–132.
28. *Owen I., Chowdhury V., Reid M.E.* et al. Autoimmune hemolytic anemia associated with anti-Sc1 // *Transfusion.* – 1992. – V. 32. – P. 173–176.
29. *Peloquin P., Moulds M., Keenan J., Kennedy M.* Anti-Sc3 as an apparent autoantibody in two patient [Abstract] // *Transfusion.* – 1989. – V. 29. – 49S.

30. *Pierse S.R., Orr D.I., Brown P.J., Tilman G.* A serum-reactive/plasma-nonreactive antibody with Scianna specificity [Abstract] // *Transfusion.* – 1989. – V. 29. – 36S.
31. *Race R.R., Sanger R.* *Blood Groups In Man.*, 6th ed., Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1975.
32. *Rausen A.R., Rosenfield R.E., Alter A.A.* et al. A 'new' infrequent red cell antigen, Rd(Radin) // *Transfusion.* – 1967. – V. 7. – P. 336–342.
33. *Schmidt R.P., Griffiths J., Northman F.F.* A new antibody, anti-Sm, reacting with a high incidence antigen // *Transfusion.* – 1962. – V. 2. – P. 338–340.
34. *Seyfried H., Frankowska K., Giles C.M.* Further examples of anti-Bu^a found in immunized donors // *Vox Sang.* – 1966. – V. 11. – P. 512–516.
35. *Spring F.A.* Characterization of blood-group-active erythrocyte membrane glycoproteins with human antisera // *Transfus. Med.* – 1993. – V. 3. – P. 167–178.
36. *Spring F.A., Herron R., Rowe G.* An erythrocyte glycoprotein of apparent 60000 expresses the Sc1 and Sc2 antigens // *Vox Sang.* – 1990. – V. 58. – P. 122–125.
37. *Tregellas W.M., Holub M.P., Moulds J.J., Lacey P.A.* An example of autoanti-Sc1 demonstrable in serum but not in plasma [Abstract] // *Transfusion.* – 1979. – V. 19. – P. 650.
38. *Woodfield D.G., Giles C., Poole J.* et al. A further null phenotype (Sc:-1,-2) in Papua New Guinea [Abstract] // 19-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus. – 1986. – P. 651.
39. *Yung C.H., Chow M.P., Hu H.Y.* et al. Blood group phenotypes in Taiwan // *Transfusion.* – 1989. – V. 29. – P. 233–235.

Глава 16.

Система Dombrock

До 1995 г. к системе Dombrock (Домброк) относили два антигенных антигена – Do^a и Do^b. В 1995 г. Banks и соавт. [1] установили, что у лиц, лишенных антигенов Do^a и Do^b, отсутствуют также еще три антигена – Gy^a, Hy и Jo^a – и они имеют фенотип Do(a-b-)Gy(a-)Hy-Jo(a-). Столь очевидная фенотипическая связь позволила расширить систему Dombrock до пяти единиц. В нее были включены часто встречающиеся антигены Gy^a (Gregory), Hy (Holley) и Jo^a (Joseph), получившие обозначения DO3, DO4 и DO5 в номенклатуре ISBT. Антигены Do^a и Do^b получили обозначения DO1 и DO2 (табл. 16.1).

Таблица 16.1

Антигены Dombrock

Обозначение		Частота среди европеоидов, %	Примечание
традиционное	ISBT		
Do ^a (Dombrock)	DO1	66	Антитетичен антигену Do ^b , замена Asn 265
Do ^b	DO2	82	Антитетичен антигену Do ^a , замена Asp 265
Gy ^a (Gregory)	DO3	>99	Отсутствует на эритроцитах лиц Do(a-b-)
Hy (Holley)	DO4	>99	Отсутствие антигена Hy обусловлено заменами Gly 108 Val и Leu 300 Val, при этом антигены Do ^b и Gy ^a слабо выражены
Jo ^a (Joseph)	DO5	>99	Отсутствует на эритроцитах Hy-
DOYA	DO6		См. гл. 37

Антигены Do^a, Do^b и Jo^a полностью развиты к моменту рождения (Swanson и соавт. [45], Molthan и соавт. [23], Laird-Fryer и соавт. [18], Jensen и соавт. [14]). Антигены Gy^a и Hy, наоборот, на эритроцитах новорожденных выражены слабо (Clark и соавт. [6], Moulds и соавт. [26]).

Обработка эритроцитов папаином или фицином повышает серологическую активность антигенов Dombrock, поэтому антиглобулиновый тест с клетками, предварительно обработанными указанными ферментами, является оптимальным, особенно при определении антигенов Do^a и Do^b.

Вещество Dombrock разрушается трипсином, химотрипсином, проназой и сульфгидрильными редуцентами. Сиалидаза подобного эффекта не оказывает (Banks и соавт. [1], Brown [4], Spring и соавт. [42, 43]).

Антигены Dombrock расположены на гликопротеине, связанном с гликозил-фосфадитилинозитолом (ГФИ). Этот пептид относится к группе аденозиндифосфатрибозилтрансфераз.

Генный локус *DO* картирован на хромосоме 12 в позиции 12p13.2-12.1.

Do^a и Do^b

В 1965 г. Swanson и соавт. [45] обнаружили у европейки по фамилии Dombrock антитела, реагирующие с эритроцитами примерно 64 % произвольно выбранных доноров. Авторы показали, что антиген, обозначенный ими Do^a, не связан с другими антигенами эритроцитов и может быть отнесен к новой, ранее неизвестной системе.

В 1973 г. Molthan и соавт. [23] нашли антитела, открывающие антигенный антиген – Do^b.

Данные о частоте антигенов Dombrock у различных народов неполны, поскольку получены, в основном, с использованием сывороток анти-Do^a. Чаще всего антиген Do^a встречается у европеоидов и негроидов, реже – у монголоидов (табл. 16.2, 16.3). Полученная на основе этих данных расчетная частота генотипов *Do^a/Do^a*, *Do^a/Do^b* и *Do^b/Do^b* составила соответственно 0,1764; 0,4872 и 0,3364.

Таблица 16.2

Частота антигена Do^a и генов Do^a и Do^b у разных народов

Популяция	Количество обследованных	Частота антигена Do ^a		Частота генов		Источник
		абс. ч.	%	Do ^a	Do ^b	
Жители стран Северной Европы	755	501	66,36	0,4200	0,5800	[45, 48, 49]
Белые американцы	391	250	63,94	0,3395	0,6005	[30]
Жители стран Северной Америки	700	446	63,71	0,3976	0,6024	[19]
Американские негры	161	89	55,28	0,3313	0,6687	[30]
Американские негры	76	34	44,74	0,2566	0,7434	[48]
Японцы	760	179	23,55	0,1257	0,8743	[27, 28]
Жители Таиланда	423	57	13,48	0,0698	0,9302	[5]

Исследование эритроцитов более 2500 членов канадских, израильских, японских, негритянских и других семей с помощью сывороток анти-Do^a показало, что во всех случаях независимо от расовой принадлежности ген Do^a проявлял себя как аутосомно-доминантный признак (Tippett и соавт. [48, 49], Lewis и соавт. [19], Polesky, Swanson [30]). У родителей Do(a+) × Do(a-) частота ожидаемых и частота фактических фенотипов детей по антигену Do^a совпадали.

Частота фенотипов Dombrock

Сочетание антигенов					Частота (%) среди	
Do ^a	Do ^b	Gy ^a	Hu	Jo ^a	европеоидов	негроидов
+	–	+	+	+	18	11
+	+	+	+	+	49	44
–	+	+	+	+	33	45
–	–	–	–	–	Редко	0
–	сл	сл	–	–	0	Редко
сл	сл	+	сл	–	0	Редко

Примечание: «+» – антиген присутствует; «–» – антиген отсутствует; сл – антиген слабо выражен.

Gy^a

В 1967 г. (Swanson и соавт. [46]) описали американскую семью чешского происхождения, в которой у 4 из 7 детей отсутствовал часто встречающийся антиген Gy^a (Gregory). В сыворотке крови пропозиты и ее сестры присутствовали антитела анти-Gy^a. Первая имела пять беременностей, вторая – две.

В другой семье, также чешского происхождения, было две женщины Gy(a–), содержавшие анти-Gy^a-антитела. Обе женщины имели повторные беременности (Race, Sanger [32]).

Еще 6 индивидов Gy(a–) выявлены в английской семье, имевшей, как полагают Clark и соавт. [6], романское происхождение. У 4 сестер обнаружены анти-Gy^a-антитела, у 2 их братьев они отсутствовали. Сестры имели многократные беременности.

Okubo и соавт. [29] описали 6 японских женщин Gy(a–). Редкий фенотип выявлен в связи с обнаружением у них анти-Gy^a-антител.

Мак и соавт. [20] наблюдали мужчину Gy(a–) (китайца из Гонконга), имевшего анти-Gy^a-антитела, вероятно, аллоиммунной природы: 40 лет назад ему перелили кровь.

Антиген Gy^a присутствует практически у всех людей. Лица Gy(a–) не были обнаружены при обследовании 9350 японцев (Okubo и соавт. [29]) и 10 145 американцев (Swanson и соавт. [46]). Среди негроидов Фенотип Gy(a–) не выявлен.

Из большого числа обследованных (4530 белых американцев, 735 чехов, 683 белых южноафриканца, 846 американских негров, 1023 черных южноафриканца, 633 южноафриканских индуса, 1679 американских индейцев) только один человек – европеец по происхождению – имел фенотип Gy(a–) и два индейца племени апачи имели фенотип Gy(a⁺^w). Остальные обследованные были Gy(a⁺).

Ген, формирующий фенотип Gy(a–), наследуется по рецессивному типу. Описаны супружеские пары Gy(a⁺) × Gy(a⁺), имевшие детей Gy(a–) (Swanson и соавт. [46], Clark и соавт. [6], Okubo и соавт. [29], Massaquoi [21]). Родители,

как правило, были кровными родственниками (Swanson и соавт. [46], Okubo и соавт. [29], Massaquoi [21]).

На эритроцитах $Gy(a-)$ отсутствуют антигены Hu и Jo^a (Moulds и соавт. [26], Laird-Fryer и соавт. [18]), а также Do^a и Do^b . Подобная фенотипическая зависимость указывала на то, что перечисленные антигены могут входить в одну систему.

Ну

Первый образец сыворотки, содержащей анти-Ну-антитела, получили Schmidt и соавт. [40]. Позднее были найдены другие образцы антител указанной специфичности (Moulds и соавт. [26], Beattie, Castillo [3], Hsu и соавт. [12]). Носителями антител во всех случаях были негроиды, имевшие фенотип $Hu-$.

Moulds и соавт. [26] отметили фенотипическую связь антигенов Hu и Gy^a . Негроиды $Hu-$ имели слабый антиген Gy^a [фенотип $Hu-Gy(a+^w)$], тогда как у европеоидов $Hu-$ и монголоидов $Hu-$ антиген Gy^a отсутствовал.

Индивиды $Hu-Gy(a-)$ вырабатывали анти- Gy^a -антитела, индивиды $Hu-Gy(a+^w)$ – анти-Ну-антитела.

Сыворотки анти- Gy^a не содержали антител анти-Ну. Троекратная адсорбция сывороток анти- Gy^a эритроцитами $Hu-Gy(a+^w)$ полностью истощала активность анти- Gy^a -антител. Элюаты с указанных эритроцитов вели себя в серологических реакциях так же, как антитела исходных неадсорбированных сывороток анти- Gy^a .

Все лица $Hu-Gy(a+^w)$ были $Do(a-b+^w)$, антиген Do^a у них отсутствовал, антиген Do^b был выражен слабо (Banks и соавт. [1]).

У 7 лиц $Hu-Gy(a+^w)$, обследованных с использованием молекулярно-биологических методов, была найдена замена нуклеотида G 232 T в экзоне 2, ведущая к аминокислотной замене Gly 108 Val (Rios и соавт. [37, 38]). У указанных индивидов обнаружена мутация C 898 G в экзоне 3, которая приводила к аминокислотной замене Leu 300 Val и, соответственно, уменьшала экспрессию антигенов Gy^a и Do^b .

Jo^a

О выявлении антигена Jo^a (Joseph) впервые сообщили Jensen и соавт. [14], которые нашли антитела, идентифицировавшие этот антиген у 2 пациентов – американских негров. Обе сыворотки реагировали со всеми исследованными эритроцитами.

Третий образец анти- Jo^a -антител обнаружили Morel и соавт. [24] у больного с серповидно-клеточной анемией.

Все три носителя анти- Jo^a -антител получали многократные гемотрансфузии.

Laird-Fryer и соавт. [18] выявили у 5 негритянок антитела, обозначенные как анти- Jo^a . Позднее было показано, что эти антитела и антитела анти- Jo^a реагируют с одним и тем же антигеном (Weaver и соавт. [52]).

Частота встречаемости антигена Jo^a очень высока. Jensen и соавт. [14] при обследовании 3000 жителей Нью-Йорка, преимущественно европеоидов, а также

7689 американских негров не нашли ни одного человека с фенотипом Jo(a-).

Позднее было установлено, что антиген Jo^a отсутствует на эритроцитах лиц Hy-Gy(a-) и Hy-Gy(a^w), что свидетельствовало о фенотипической связи этих антигенов и возможной принадлежности к одной групповой системе. Вместе с тем все лица, имевшие анти-Jo^a-антитела, были Gy(a+)Hy+Jo(a-) (Laird-Fryer и соавт. [18], Weaver и соавт. [51], Brown и соавт. [4]). Тем самым было показано, что антигены Gy^a, Hy и Jo^a полностью различаются между собой.

Антиген Hy несколько отличался от антигена Jo^a. Если антиген Jo^a отсутствовал на эритроцитах Hy-Gy(a-) и обнаруживался только на эритроцитах Hy+Gy(a+), то антиген Hy присутствовал на эритроцитах и Gy(a+)Jo(a+), и Gy(a+) Jo(a-) (Spring и соавт. [43]).

Weaver и соавт. [51] нашли 4 человек Hy-Gy(a-)Jo(a-).

Banks и соавт. [1] выявили пять человек Jo(a-)Do(a^wb^w) негров, одного испанца Jo(a-)Do(a^wb-).

Биохимия и молекулярная генетика

Banks и соавт. [1], Spring и соавт. [42, 43] посредством перекрестной иммунопреципитации показали, что антигенные детерминанты Do^a, Gy^a, Hy и Jo^a расположены на одном и том же экстрацеллюлярном гликопротеине (рис. 16.1), имеющем мол. массу 46,75–57,5 кДа. Обработка эритроцитов эндогликозилазой F приводила к уменьшению мол массы гликопротеина до 11 кДа, что свидетельствовало о N-гликозилировании изучаемого субстрата. Вместе с тем протеин Dombrock не подвергался O-гликозилированию.

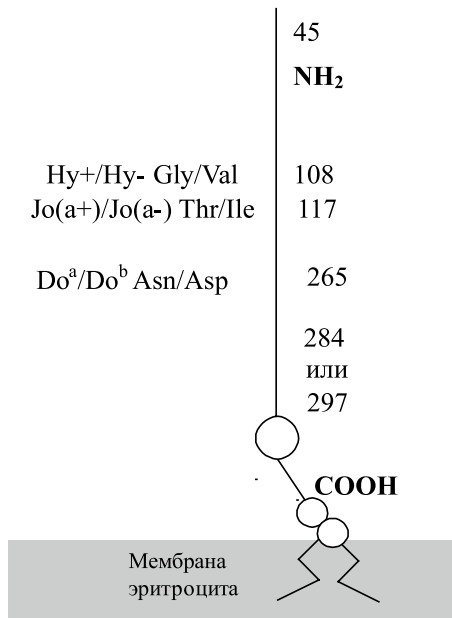


Рис. 16.1. Структура гликопротеина Dombrock.

В процессе иммунопреципитации предположительно выделялись также димеры указанных соединений.

В экспрессии антигенов Gy^a и Hu участвуют дисульфидные связи. При обработке сульфгидрильными реагентами мол. масса гликопротеина уменьшалась до 40–50 кДа и он быстрее мигрировал в полиакриламидном геле в присутствии додецил-сульфата.

Gubin и соавт. [9] провели скрининг базы данных, включающих около 5000 нуклеотидных последовательностей хромосом, полученных из дифференцирующихся эритроидных клеточных линий. Оказалось, что синтез ГФИ-ассоциированных протеинов кодируют гены, расположенные на хромосоме 12.

Идентифицирован фрагмент ДНК, который, по-видимому, и является геном Dombrock. Трансфекция этого фрагмента в эритролейкемические клетки K562 приводила к экспрессии на их поверхности антигенов Do^a , Gy^a , Hu и Jo^a (Gubin и соавт. [9]).

Локус DO имеет величину 14 кб, состоит из трех экзонов (рис. 16.2) и кодирует синтез протеина, состоящего из 314 аминокислот (рис. 16.3). Экзон 1 кодирует аминокислоты в позиции 1–45, экзон 2 – в позиции 49–285, экзон 3 – в позиции 286–314, включая ГФИ-ассоциированный фрагмент из 17 аминокислот (Reid, Lomas-Francis [35]).

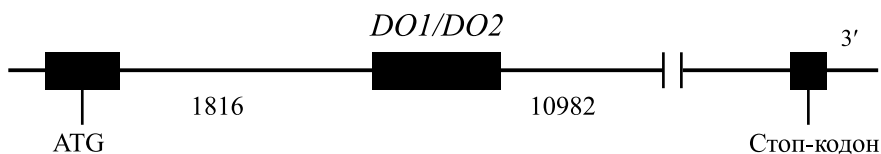


Рис. 16.2. Генная карта локуса DO .

MGPLINRCKK	ILLPTTVPPA	TMRIWLLGGL	LPFLLLLSGL	QSPTGEGSEVA	50
IKIDFDFAPG	SFDDQYQGCS	KQVMEKLTQG	DYFTKDIEAQ	KNYFRMWQKA	100
HLAWLNQGKV	LPQNMTTTHA	VAILFYTLNS	NVHSDFTRAM	ASVARTPQQY	150
ERSFHFKYLH	YYLTSAIQLL	RKDSIMENGT	LCYEVHYRTK	DVHFNAYTGA	200
TIRFGQFLST	SLIKEEAQEF	GNQTLFTIFT	CLGAPVQYFS	LKKEVLIPPY	250
ELFKVINMSY	HPRGNWLQLR	STGNLSTINC	QLLKASSKKC	IPDPPIAIASL	300
SFLTSTVIIFS	KSRV				314

Рис. 16.3. Аминокислотная последовательность гликопротеина Dombrock.

Обследование индивидов $Do(a^+)$ и $Do(a^-)$ с использованием молекулярно-генетических методов показало, что антигенные различия Do^a/Do^b обусловлены нуклеотидной заменой А 793 G в экзоне 2 гена DO (Gubin и соавт. [9], Rios и соавт. [36]). Последняя приводит к аминокислотной замене Asn 265 Asp (табл. 16.4). Два других замещения нуклеотидов, приводящие к появлению аминокислотных остатков Tyr 126 и Leu 208, также связаны с различиями Do^a/Do^b . Антигенные различия Hu^+/Hu^- и $Jo(a^+)/Jo(a^-)$ обусловлены заменами Gly 108 Val и Thr 117 Ile.

Молекулярная основа антигенов Dombrock

Фенотип	Замена нуклеотидов	Экзон	Замена аминокислот
Do ^a /Do ^b	A 793 G	2	Asn 265 Asp
Hu+/Hu-	G 323 T	2	Gly 108 Val
Jo(a+)/Jo(a-)	C 350 T	2	Thr 117 Ile

РНК-транскрипты гена *DO* обнаруживали в селезенке, лимфатических узлах, костном мозге и эмбриональной печени; в тимусе и лейкоцитах периферической крови они отсутствовали (Gubin и соавт. [9]). Они не выявлялись в течение первых 4 дней культивирования клеток периферической крови человека в присутствии эритропоэтина (Gubin и соавт. [9]).

Антитела системы Dombrock

После открытия антигенов Do^a и Do^b [23, 45] последовала серия сообщений о выявлении новых образцов антител анти-Do^a (Webb и соавт. [53], Williams, Crawford [54], Polesky и соавт. [31], Moulds и соавт. [25], Kruskall и соавт. [17], Judd, Steiner [15], Roxby и соавт. [39], Strupp и соавт. [44]) и анти-Do^b (Strupp и соавт. [44], Yvart и соавт. [55], Moheng и соавт. [22], Halverson и соавт. [11], Shirey и соавт. [41]).

Частота анти-Do^a-антител в исследованных выборках практически не отличалась от частоты антител анти-Do^b и соответствовала ожидаемой, рассчитанной по частоте генов. На основании этого исследователи пришли к выводу, что антигены Do^a и Do^b одинаковы по своей способности вызывать аллоиммунизацию (Issitt, Anstee [13]). Антитела Dombrock чаще сопутствовали антителам другой специфичности, однако известны также сыворотки, содержащие моноспецифические анти-Do^a-антитела (Moulds и соавт. [25], Roxby и соавт. [39]) и моноспецифические анти-Do^b-антитела (Shirey и соавт. [41]). О выявлении естественных антител Dombrock не сообщалось.

Polesky и соавт. [31] наблюдали женщину, у которой анти-Do^a-антитела образовались во время первой беременности. Ребенок имел фенотип Do(a+).

Антитела анти-Do^a и анти-Do^b относятся к классу IgG, не обладают способностью связывать комплемент (Polesky, Swanson [30], Moulds и соавт. [25], Yvart и соавт. [55]). Их ни разу не описывали как причину ГБН. В отдельных случаях эти антитела обуславливали положительную прямую антиглобулиновую пробу с эритроцитами новорожденных без гемолитической реакции (Polesky и соавт. [31], Moulds и соавт. [25], Yvart и соавт. [55]).

Вместе с тем анти-Do^a-антитела вызывали как острые, так и замедленные посттрансфузионные реакции, особенно у больных с серповидно-клеточной анемией (Kruskall и соавт. [17], Judd, Steiner [15], Strupp и соавт. [44]). Такие же реакции вызывали и анти-Do^b-антитела (Strupp и соавт. [44], Moheng и соавт. [22], Halverson и соавт. [11], Shirey и соавт. [41]).

Тесты на приживление эритроцитов *in vivo*, а также эксперименты с моно-слоем моноцитов *in vitro*, показали, что антитела Dombrock ускоряют разрушение эритроцитов, несущих антигены Dombrock (Polesky, Swanson [30], Shirey и соавт. [41]).

В одном случае, описанном Gudino и соавт. [10], у пациента, имевшего анти-Do^a-антитела, приживаемость эритроцитов Do(a+) была нормальной. Переливание ему Do^a-положительных эритроцитов не вызвало реакции.

В некоторых случаях антитела анти-Do^a и анти-Do^b выявляли *post factum*, когда трансфузии уже были выполнены. В отдельных случаях эти антитела трактовали как слабые аллогенные, не имеющие клинического значения, ауто-иммунные или HLA-антитела (Kruskall и соавт. [17], Judd, Steiner [15], Strupp и соавт. [44], Halverson и соавт. [11]).

В противоположность антигенам Do^a и Do^b антиген Gy^a более иммуногенен и выражено проявляет себя при разногруппной беременности женщин Gy(a-) (Swanson и соавт. [46], Race, Sanger [32], Clark и соавт. [6], Okubo и соавт. [29]).

Антитела анти-Gy^a, анти-Hy и анти-Jo^a естественного происхождения не описаны (Daniels [7]). Однако могут быть исключения. Ellisog и соавт. [8] выявили анти-Gy^a-антитела у пожилого мужчины, которому не проводили гемотрансфузий. Через 3 мес. антитела исчезли. Эритроциты этого человека, фенотип которого был определен как Gy(a-), адсорбировали анти-Hy-антитела, которые можно было затем элюировать. Стандартные эритроциты Gy(a-) такой способностью не обладали. Это дает основания полагать, что фенотип Gy(a-) может быть приобретенным (Reid и соавт. [34]). Процесс подобной трансформации, по-видимому, может сопровождаться появлением соответствующих транзиторных антител.

Антитела анти-Gy^a, анти-Hy и анти-Jo^a, как правило, относятся к классу IgG (Swanson и соавт. [46], Clark и соавт. [6], Moulds и соавт. [26], Beattie, Castillo [3], Hsu и соавт. [12], Jensen и соавт. [14], Morel и соавт. [24], Brown и соавт. [4], Ellisog и соавт. [8], Barrett и соавт. [2]). Один образец анти-Gy^a-антител содержал фракцию IgA и, как удалось установить с помощью антиглобулиновой пробы, связывал комплемент (Clark и соавт. [6]). Один образец анти-Hy-антител, вызывавший прямую агглютинацию эритроцитов, помимо IgG, содержал фракцию IgM (Barrett и соавт. [2]).

Beattie и Castillo [3] описали случай гемолитической посттрансфузионной реакции у мужчины, имевшего анти-Hy-антитела, которому были перелиты две дозы эритроцитов Hy+.

Описан также реципиент с наличием анти-Gy^a-антител, которому были произведены трансфузии 10 доз эритроцитов Gy(a+) (Мак и соавт. [20]). Каких-либо проявлений несовместимости при этом авторы не наблюдали.

У больного с транзиторными анти-Gy^a-антителами приживаемость эритроцитов Gy(a+) *in vivo* была нормальной (Hsu и соавт. [12]). В аналогичных исследованиях ускоренную элиминацию эритроцитов *in vivo* вызывали антитела анти-Hy (Hsu и соавт. [12]) и анти-Jo^a (Viggiano и соавт. [50]).

В последние годы Рао и соавт. [33] получили мышинные МКА, реагирующие со всеми антигенами Dombrock, но дающие слабые реакции с эритроцитами Gy(a-).

Биологическая функция

Продукт аллеля Do^b содержит аминокислотную последовательность Arg – Gly – Asp, характерную для молекул клеточной адгезии. Аллель Do^a кодирует в том же участке фрагмент с другой последовательностью аминокислот, Arg – Gly – Asp, что может повлиять на адгезивную способность субстрата.

Экзон 2 локуса DO содержит участок, характерный для генов, контролирующих синтез аденозиндифосфатрибозилтрансферазы (АДФ-трансферазы) (Koch-Nolte, Haag [16]). Возможно, гены Dombrock способны модифицировать этот фермент и таким образом влиять на его функциональную активность (Gubin и соавт. [9]).

Spring и соавт. [42, 43], Telen и соавт. [47] наблюдали у больных пароксизмальной холодовой гемоглобинурией две популяции эритроцитов, одна из которых была лишена ГФИ-ассоциированных протеинов и не содержала антигенов Dombrock. Эти эритроциты были более чувствительны к комплементу.

Список литературы

1. Banks J.A., Hemming N., Poole J. Evidence that Gy^a, Hy and Jo^a antigens belong to the Dombrock blood group system // *Vox Sang.* – 1995. – V. 68. – P. 177–182.
2. Barrett V.J., O'Brien M.M., Moulds J.J. et al. Anti-Holley detected in a primary immune response // *Immunohematology.* – 1996. – V. 12. – P. 62–65.
3. Beattie K.M., Castillo S. A case report of a hemolytic transfusion reaction caused by anti-Holley // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 476–480.
4. Brown D. Reactivity of anti-Jo^a with Hy- red cells [Abstract] // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 462.
5. Chandanayingyong D., Sasaki T.T., Greenwalt T.J. Blood groups in Thais // *Transfusion.* – 1967. – V. 7. – P. 269–276.
6. Clark M.J., Poole J., Barnes R.M. et al. Study of the Gregory blood group in an English family // *Vox Sang.* – 1975. – V. 29. – P. 301–305.
7. Daniels G.L. Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
8. Ellisor S.S., Reid M.E., Avoy D.R. et al. Transient anti-Gy^a in an untransfused man: serologic characteristics and cell survival study // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 166–168.
9. Gubin A.N., Njoroge J.M., Woida U. et al. Identification of the Dombrock blood group glycoprotein as a polymorphic member of the ADP-ribosyltransferase gene family // *Blood.* – 2000. – V. 96. – P. 2621–2627.
10. Gudino M., Kranwinkel N., Lenart S., Harrison L. Successful transfusion of Dombrock ([Do(a+)] red blood cells to a patient with anti-Do(a) [Abstract] // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 546.
11. Halverson G., Shanahan E., Santiago I. et al. The first reported case of anti-Do^b causing an acute hemolytic transfusion reaction // *Vox Sang.* – 1994. – V. 66. – P. 206–209.
12. Hsu T.C.S., Jagathambal K., Sabo B.H., Sawitsky A. Anti-Holley (Hy): characterization of another example // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 604–607.
13. Issitt P.D., Anstee D.J. Applied Blood Group Serology. – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
14. Jensen L., Scott E.P., Marsh W.L. et al. Anti-Jo^a: an antibody defining a high-frequency erythrocyte antigen // *Transfusion.* – 1972. – V. 12. – P. 322–324.

15. *Judd W.J., Steiner E.A.* Multiple hemolytic transfusion reactions caused by anti-Do^a // *Transfusion.* – 1991. – V. 31. – P. 477–478.
16. *Koch-Nolte F., Haag F.* Mono (ADP-ribosyl) transferases and related enzymes in animal tissues: emerging gene families // *Adv. Exp. Clin. Biol.* – 1997. – V. 419. – P. 1–13.
17. *Kruskall M.S., Greene M.J., Strychrz D.M.* et al. Acute hemolytic reaction due to anti-Dombrock (Do^a) [Abstract] // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 554.
18. *Laird-Fryer B., Moulds M.K., Moulds J.J.* et al. Subdivision of the Gy^a–Hy phenotype [Abstract] // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 633.
19. *Lewis M., Kaita H., Giblett E.R., Anderson J.E.* Genetic linkage analysis of the Dombrock (Do) blood group locus // *Cytogenet. Cell Genet.* – 1978. – V. 22. – P. 313–318.
20. *Mak K.H., Lin C.K., Ford D.S.* et al. The first example of anti-Gy^a detected in Hong Kong // *Immunohematology.* – 1995. – V. 11. – P. 20–21.
21. *Massaquoi J.M.* Two further examples of anti-Gy^a // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 150–151.
22. *Moheng M.C., McCarthy P., Pierse S.R.* Anti-Do^b implicated as the cause of a delayed hemolytic transfusion reaction // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 44–46.
23. *Molthan L., Crawford M.N., Tippett P.* Enlargement of the Dombrock blood group system: the finding of anti-Do^b // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 382–384.
24. *Morel P., Myers M., Marsh W.L., Bergren M.* The third example of anti-Jo^a: inheritance of the Jo^a red cell antigen [Abstract] // *Transfusion.* – 1976. – V. 16. – P. 531.
25. *Moulds J., Futrell E., Fortez P., McDonald C.* Anti-Do^a: further clinical and serological observations [Abstract] // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 375.
26. *Moulds J.J., Polesky H.F., Reid M., Ellisor S.S.* Observation on the Gy^a and Hy antigens and the antibodies that define them // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 270–274.
27. *Nakajima H., Moulds J.J.* Do^a (Dombrock) blood group antigen in the Japanese: tests on further population and family samples // *Vox Sang.* – 1980. – V. 38. – P. 294–296.
28. *Nakajima H., Skradski K., Moulds J.J.* Do^a (Dombrock) blood group antigen in Japanese // *Vox Sang.* – 1979. – V. 36. – P. 103–104.
29. *Okubo Y., Nagao N., Tomita T.* et al. The first examples of the Gy(a–) Hy– phenotype and anti-Gy^a found in Japan // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 214–215.
30. *Polesky H.F., Swanson J.* Studies on the distribution of the blood group antigen Do^a (Dombrock) and the characteristics of anti-Do^a // *Transfusion.* – 1966. – V. 6. – P. 268–270.
31. *Polesky H.F., Swanson J., Smith R.* Anti-Do^a stimulated by pregnancy // *Vox Sang.* – 1968. – V. 14. – P. 465–466.
32. *Race R.R., Sanger R.* *Blood Groups in Man.* – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
33. *Rao N., Udani M., Nelson J.* et al. Investigations using a novel monoclonal antibody to the glycosylphosphatidylinositol-anchored protein that carries Gregory, Holley, and Dombrock blood group antigens // *Transfusion.* – 1995. – V. 35. – P. 459–464.
34. *Reid M.E., Ellisor S.S., Sabo B.* Absorption and elution anti-Hy from one of four Gy(a–) human red blood cell samples // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 528–529.
35. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* *The Blood Group Antigen: FactsBook.* – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
36. *Rios M., Hue-Roye K., Lee A.H.* et al. DNA analysis for Dombrock polymorphism // *Transfusion.* – 2001. – V. 41. – P. 1143–1146.
37. *Rios M., Hue-Roye K., Miller J.L.* et al. Molecular basis associated with the Dombrock null phenotype [Abstract] // *Blood.* – 2000. – V. 96. – P. 452a.
38. *Rios M., Hue-Roye K., Oyen R., Reid M.* Molecular basis of the Gy(a⁺^w) Hy– phenotype [Abstract] // *Transfus. Clin. Biol.* – 2001. – V. 8 (Suppl.). – 14S.
39. *Roxby D.J., Paris J.M., Stern D.A., Young S.G.* Pure anti-Do^a stimulated by pregnancy // *Vox Sang.* – 1994. – V. 66. – P. 49–50.

40. *Schmidt R.P., Frank S., Baugh M.* New antibodies to high incidence antigenic determinants (anti-So, anti-El, anti-Hy and anti-Dp) [Abstract] // *Transfusion.* – 1967. – V. 7. – P. 386.
41. *Shirey R.S., Boyd J.S., King K.E.* et al. Assessment of the clinical significance of anti-Do^b // *Transfusion.* – 1998. – V. 38. – P. 1026–1029.
42. *Spring F.A., Reid M.E.* Evidence that the human blood group antigens Gy^a and Hy are carried on a novel glycosylphosphatidylinositol-linked erythrocyte membrane glycoprotein // *Vox Sang.* – 1991. – V. 60. – P. 53–59.
43. *Spring F.A., Reid M.E., Nicholson G.* Evidence for expression of the Jo^a blood group antigen on the Gya/Hy-active glycoprotein // *Vox Sang.* – 1994. – V. 66. – P. 72–77.
44. *Strupp A., Cash K., Uelinger J.* Difficulties in identifying antibodies in the Dombrock blood group system in multiply alloimmunized patients // *Transfusion.* – 1998. – V. 38. – P. 1022–1025.
45. *Swanson J., Polesky H.F., Tippett P., Sanger R.* A 'new' blood group antigen, Do^a // *Nature.* – 1965. – V. 206. – P. 313.
46. *Swanson J., Zweber M., Polesky H.F.* A new public antigenic determinant Gy^a (Gregory) // *Transfusion.* – 1967. – V. 7. – P. 303–307.
47. *Telen M.J., Rosse W.F., Parker C.J.* et al. Evidence that several high-frequency human blood group antigens reside on phosphatidylinositol-linked erythrocyte membrane protein // *Blood.* – 1990. – V. 75. – P. 1404–1407.
48. *Tippett P.* Genetics of the Dombrock blood group system // *J. Med. Genet.* – 1967. – V. 4. – P. 7–11.
49. *Tippett P., Sanger R., Swanson J., Polesky H.F.* The Dombrock blood group system // *Proc. 10-th Congr. Europ. Soc. Haematol.* – 1965. – V. II. – P. 382–384.
50. *Viggiano E., Jacobson G., Zurbito F.* A Chromium⁵¹ survival study on a patient with anti-'Jo^a/Jc^a' [Abstract] // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 446.
51. *Weaver T., Kavitsky D., Carty L.* et al. An association between the Jo^a and Hy phenotypes [Abstract] // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 246.
52. *Weaver T., Lacey P., Carty L.* et al. Evidence that Jo^a and Jc^a are synonymous // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 561.
53. *Webb A.J., Lockyer J.W., Tovey G.H.* The second example of anti-Do^a // *Vox Sang.* – 1966. – V. 11. – P. 637–639.
54. *Williams C.H., Crawford M.N.* The third example of anti-Do^a // *Transfusion.* – 1966. – V. 6. – P. 310.
55. *Yvart J., Cartron J., Fouillade M.T.* et al. Un nouvel exemple d'anti-Do^b // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1977. – V. 20. – P. 395–400.

Глава 17.

Система Colton

Система Colton (Колтон) представлена тремя антигенами. Два из них, Co^a (частый) и Co^b (редкий), находятся в антитетичных отношениях. Третий антиген, $Co3$, присутствует на всех эритроцитах, за исключением эритроцитов лиц с нулевым фенотипом, $Co(a-b-)$ (табл. 17.1). Групповые детерминанты Colton расположены на белке, получившем название аквапорин-1 (AQP-1).

Генный локус CO картирован на коротком плече хромосомы 7. Нулевой фенотип $Co(a-b-)$ может быть обусловлен моносомией по хромосоме 7. Антигенные различия Colton обусловлены одиночными мутациями гена CO , приводящими к замене аланина в позиции 45 валином.

Таблица 17.1

Антигены Colton

Обозначение		Частота	Примечание
традиционное	ISBT		
Co^a	CO1	Высокая	Антитетичен Co^b , Ala 45
Co^b	CO2	Низкая	Антитетичен Co^a , Val 45
$Co3$	CO3	Очень высокая	Отсутствует у лиц $Co(a-b-)$

Негликозилированный вариант AQP-1 имеет мол. массу 28 кДа, гликозилированный – от 40 до 60 кДа (Denker et al [14]). Количество молекул AQP-1 на одну клетку составляет 120–160 тыс.

Методом ПЦР с использованием олигонуклеотидных праймеров исследована кДНК клеток эмбриональной печени человека. Это позволило сначала установить аминокислотную последовательность N-терминального участка аквапорина-1, а затем изолировать кДНК аквапорина-1 из библиотеки генов костномозговых клеток человека. Найден участок ДНК величиной 807 пар нуклеотидов, кодирующий синтез полипептида из шести трансмембранных доменов (рис. 17.1 и 17.2). N- и C-терминальные участки полипептида расположены внутри клетки (Preston, Agre [43]). Полипептид, несущий антигены Colton, состоит из 269 аминокислот (рис. 17.3).

Обе половины молекулы аквапорина (по три трансмембранных домена в каждой) имеют участки NPA со сходной последовательностью аминокислот. Согласно предложенной трехмерной модели, участки NPA между трансмембранными доменами образуют канал транспорта воды и функционируют как

единое целое (см. рис. 17.2) (Jung и соавт. [24], Murata и соавт. [37], De Groot и соавт. [12]).

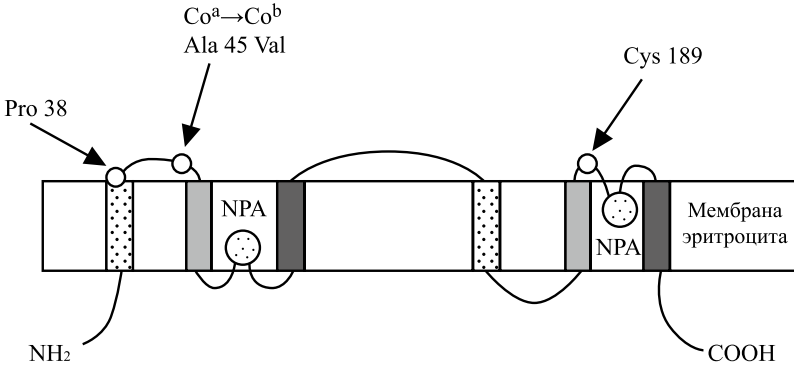


Рис. 17.1. Размещение антигенов Colton на мембране эритроцита.

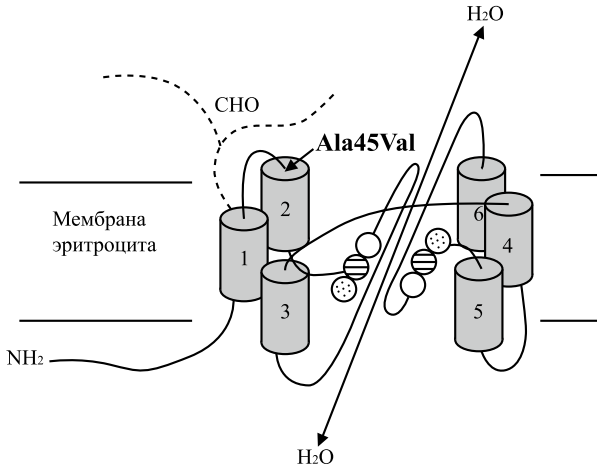


Рис. 17.2. Трехмерная модель аквапорина. Кружками обозначены участки NPA.

MASEFKKKLF	WRAVVAEFLA	TTLFVFISIG	SALGFKYPVG	NNQTAVQDNV	50
KVSLAFGLSI	ATLAQSVGHI	SGAHLNPAVT	LGLLLSCQIS	IFRALMYIIA	100
QCVGAIVATA	ILSGITSSLT	GNSLGRNDLA	DGVNSGQGLG	IEIIGTLQLV	150
LCVLATDDR	RRDLGGSAPL	AIGLSVALGH	LLAIDYTTGGG	INPARSFGSA	200
VITHNFSNHW	IFWVGPFIFG	ALAVLIYDFI	LAPRSSDLTD	RVKVVWTSGQV	250
EYDLDADDI	NSRVEMKPK				269

Рис. 17.3. Аминокислотная последовательность молекулы, несущей антигены Colton.

Первая экстрацеллюлярная петля молекулы аквапорина может быть N-гликозилирована и, подобно протеину полосы 3, обладать АВН-антигенной активностью (Smith и соавт. [52]).

Ген *AQP-1* локализован в позиции 7p14, имеет величину 17 кб и представлен четырьмя экзонами (рис. 17.4), кодирующими аминокислоты в позициях 1–128, 129–183, 184–210 и 211–269 (Moon и соавт. [34], Umenishi, Verkman [57]).

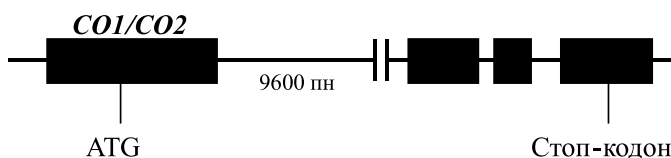


Рис. 17.4. Генная карта локуса *CO* (*AQP-1*).

Вскоре после обнаружения того факта, что локусы *CO* и *AQP-1* находятся в одном и том же участке хромосомы 7, были получены новые данные. Установлено, что антитела анти- Co^a и анти- Co^b могут избирательно преципитировать молекулы аквапорина на эритроцитах, содержащих антиген Co^a или Co^b соответственно (Smith и соавт. [52]). Анти- Co^3 -антитела позволяли посредством иммунопреципитации выделить аквапорин из эритроцитов $Co(a+b-)$ и $Co(a-b+)$.

Co^a и Co^b

В 1967 г. Heisto и соавт. [19] сообщили о выявлении трех образцов сывороток, открывавших новый антиген с высокой частотой встречаемости. Антиген был обозначен как Co^a , или Colton, по имени первого пробанда. Любопытен тот факт, что в действительности его фамилия была Calton, но она, как отметили Reid и Lomas-Francis [46], была неразборчиво написана на пробирке с кровью.

Тремя годами позже Giles и соавт. [18] идентифицировали антитела, открывавшие антиген Co^b , антигенный Co^a .

С использованием сыворотки анти- Co^a обследованы 1706 американских негров, все оказались Co^{a+} (Race, Sanger [45]). Среди 13 460 европейцев (жителей стран Северной Европы, США и Канады), обследованных разными авторами, выявлены 27 человек $Co(a-)$ (Heisto и соавт. [19], Lewis и соавт. [30], Race, Sanger [45]), Smith и соавт. [53], (Wray, Simpson [58]). Частота антигена Co^a , таким образом, составила 99,8 %.

Сыворотка анти- Co^b использована при обследовании 799 испанцев, проживающих в Майами (Issitt и соавт. [23]), 100 канадских индейцев племени кри (Lucciola и соавт. [31]) и 2244 японцев (Nagaо и соавт. [38]). Частота выявления антигена Co^b в указанных популяциях составила 4,6 %, 2 % и 0,22 % соответственно.

Из 5186 доноров, обследованных Giles и соавт. [18] в Англии, Lewis и соавт. [30] в Канаде, Case [7], Brackenridge и соавт. [5] в Австралии и Новой Зеландии, 443 (8,5 %) имели фенотип $Co(b+)$ (табл. 17.2).

Результаты посемейных исследований [19, 30, 45] свидетельствуют, что гены Co^a и Co^b наследуются кодоминантно.

Описаны две семьи с необычным характером наследования генов Co^a и Co^b (Moulds и соавт. [35], Swanson, Eckman [55]). Количественное исследование антигенов эритроцитов членов этих семей путем титрования антител

анти- Co^a и анти- Co^3 показало, что они несли по одной дозе указанных антигенов, что, по-видимому, было обусловлено передачей от одного из родителей молчащего аллеля Co .

Таблица 17.2

Частота признаков Colton у европейцев

Частота, %		
антигена	гена	генотипа
Co^a 99,8	Co^a 95,5	Co^a/Co^a 91,2 Co^a/Co^b 8,6
Co^b 8,5	Co^b 4,5	Co^b/Co^b 0,2

Антигенный полиморфизм Colton связан с заменой нуклеотидов С 134 Т в экзоне 1 гена CO . Аллель Co^a кодирует аланин в позиции 45, в то время как при наличии гена Co^b это положение занимает валин. Антигенные эпитопы Colton расположены на экстрацеллюлярной петле второго домена AQP-1 (см. рис. 17.1 и 17.2) вблизи участка N-гликозилирования Asn 42. Нарушение процесса гликозилирования влияет на экспрессию антигенов Colton (Smith и соавт. [52]).

Антигены Co^a и Co^b устойчивы к действию протеолитических ферментов: папаина, трипсина, химотрипсина, проназы, сиалидазы и сульфгидрильных реагентов.

Dunstan [15], используя метод проточной цитофлюориметрии, показал, что антиген Co^a отсутствует на лимфоцитах, моноцитах и гранулоцитах.

Антиген Co^b полностью развит на эритроцитах к моменту рождения (Henke и соавт. [20]).

Co3

В 1974 г. Rogers и соавт. [47] идентифицировали фенотип $Co(a-b-)$. Его обнаружение было ожидаемым. Указанная редкая группа крови была установлена у жительницы Канады французского происхождения и у 2 из ее 4 сибсов. Родители женщины и 2 других сибса имели фенотип $Co(a+b-)$. Сыворотка крови женщины содержала анти- Co^3 -антитела, которые реагировали со всеми образцами эритроцитов, за исключением собственных эритроцитов и 2 ее сибсов. Исследования методом адсорбции – элюции показали, что анти- Co^3 -антитела не являются простой смесью антител анти- Co^a и анти- Co^b , а представляют собой несепарируемый комплекс анти- Co^{ab} . Активность этих антител полностью истощалась посредством адсорбции эритроцитами как $Co(a+b-)$, так и $Co(a-b+)$. Элюаты с эритроцитов $Co(a+b-)$ реагировали перекрестно с эритроцитами $Co(a-b+)$ и, наоборот, элюаты с эритроцитов $Co(a-b+)$ реагировали с эритроцитами $Co(a+b-)$.

Вслед за Rogers и соавт. [47] другие исследователи описали 5 лиц с нулевым фенотипом $Co(a-b-)$, не состоявших в родстве. Все они были европейцами и были выявлены в связи с обнаружением у них анти- Co^3 -антител (Fuhrmann и соавт. [17], Theuriere и соавт. [56], Savona-Ventura и соавт. [49], Lacey и соавт. [27], Chretien и соавт. [9]).

Поиск других лиц с нулевым фенотипом Colton среди 40 тыс. американских, 9 тыс. австралийских и 2 тыс. финских доноров не дал положительного результата (Lacey и соавт. [27]).

Молекулярно-генетическое обследование лиц Co(a-b-) показало, что указанный редкий фенотип могут обуславливать четыре фактора:

1. Гомозиготность по полной или частичной делеции экзона 1 гена *CO* (Preston и соавт. [44]).
2. Гомозиготность по вставке одной пары нуклеотидов в позиции 307 экзона 1 (Preston и соавт. [44]). Оба фактора блокировали синтез аквапорина. Его не удавалось обнаружить на эритроцитах методом иммуноблоттинга (Preston и соавт. [44]).
3. Гомозиготность по мутации С 614 А в экзоне 3, которая приводит к аминокислотной замене Asn 192 Lys в экстрацеллюлярном участке третьего домена аквапорина с преобразованием аминокислотной последовательности Asn-Pro-Ala в Lys-Pro-Ala (Chretien и соавт. [9]). При таких изменениях протеин утрачивает способность транспортироваться к поверхности мембраны эритроцита. Двое детей пробанда Co(a-b-) были гетерозиготны по мутации С 614 А, в результате чего имели фенотип Co(a+b-).
4. Гомозиготность по мутации С 113 Т в экзоне 1 с аминокислотной заменой Pro 38 Leu (Preston и соавт. [44]). В этом случае на эритроцитах выявлялись следовые количества аквапорина. Эритроциты давали слабоположительные реакции с мощными (титр 1 : 32 000) анти-Co3-антителами (Lacey и соавт. [27]).

У лиц Co(a-b-) эритроциты были нормальными по физиологическим показателям, содержание гемоглобина и гематокрит были в пределах нормы, отмечено уменьшение продолжительности жизни эритроцитов *in vivo* (Mathaj и соавт. [33]).

Эритроциты одного ребенка с редкой формой конгенитальной дизэритропоэтической анемии без мутаций гена *AQP-1* содержали аквапорин-1 в количестве менее 10 % от нормы, были Co(a-b-), однако при этом реагировали с анти-Co3-антителами (Parsons и соавт. [41], Agre и соавт. [2]). Эритроциты ребенка, так же как и его родителей, были дефицитны по содержанию CD44, имели группу In(a-b-) AnWj- по системе Indian, слабый антиген LW^{ab} системы LW, обладали очень низкой проницаемостью для воды. Эритроциты больных с другими формами конгенитальной дизэритропоэтической анемии содержали нормально выраженные антигены Colton.

Антиген Co3, как и факторы Co^a и Co^b, устойчив к действию протеолитических ферментов и сульфгидрильных реагентов.

Антитела Colton

Большинство выявленных анти-Co^a-антител относилось к классу IgG. Реакции антител усиливались после энзимирования эритроцитов. Описаны также агглютинины анти-Co^a класса IgM (Kurtz и соавт. [26]).

Анти- Co^a -антитела вызывали тяжелые формы ГБН (Simpson [50]), острые посттрансфузионные осложнения (Covin и соавт. [10]) и замедленные гемолитические реакции (Kitzke и соавт. [25]).

Изучение приживаемости радиоактивно меченных эритроцитов $Co(a+b-)$ в кровяном русле реципиентов, имевших анти- Co^a -антитела, показало выраженное деструктивное действие этих антител на иногруппные эритроциты. Реципиентам с анти- Co^a -антителами при необходимости трансфузии эритроцитов в обязательном порядке следует подбирать донора редкой группы $Co(a-b+)$ (Kurtz и соавт. [26]).

Leo и соавт. [29] описали больного, имевшего генотип Co^a/Co^b по результатам ПЦР. В сыворотке крови больного присутствовали анти- Co^a -антитела. Высказано предположение, что столь необычный случай мог быть обусловлен двумя причинами: во-первых, больной мог обладать парциальным антигеном Co^a ; во-вторых, анти- Co^a -антитела могли иметь аутоиммунное происхождение.

Анти- Co^b -антитела встречаются редко. Они не были обнаружены среди 1430 больных, имевших гемотрансфузии. Семерым реципиентам была перелита кровь $Co(a-b+)$ (Heisto и соавт. [19]).

Анти- Co^b -антитела выявляли в полиспецифических сыворотках, анти- Co^a -антитела чаще встречались как моноспецифические (Daniels [11], Issitt, Anstee [22]).

В одном случае анти- Co^b -антитела вызвали острое гемолитическое посттрансфузионное осложнение (Lee, Bennett [28]). Описана также замедленная посттрансфузионная реакция, обусловленная этими антителами (Squires и соавт. [54]). Тесты на приживаемость меченых эритроцитов в кровотоке сенсibilизированных реципиентов показали ускоренную элиминацию клеток, обусловленную антителами анти- Co^b (Dzik, Blank [16], Hoffmann, Overbeeke [21]).

Случаи развития тяжелых форм ГБН, обусловленной анти- Co^b -антителами, не описаны, хотя, по мнению Issitt и Anstee [22], они не исключены.

Анти- $Co3$ -антитела вызывали тяжелые формы ГБН, в связи с чем потребовалось проведение обменных переливаний эритроцитов (Savona-Ventura и соавт. [49], Lacey и соавт. [27]).

Трансфузия крови $Co(a+b-)$ реципиенту с антителами анти- $Co3$ сопровождалась умеренно выраженной гемолитической реакцией. Функция почек при этом не нарушалась (Chretien и соавт. [9]), хотя антитела имели высокий титр, были представлены IgG1, IgG2 и IgG3, связывали комплемент и вызывали гемолиз эритроцитов *in vitro* (Lacey и соавт. [27]).

Moulds и соавт. [36] обнаружили у больного $Co(a-b-)Co3+$, страдавшего неходжкинской лимфомой, аутоантитела со специфичностью анти- $Co3$. Антитела можно было выявить только в непрямой антиглобулиновой пробе с папаинизированными эритроцитами.

Campbell и соавт. [6] нашли необычные антитела к Co -ассоциированному антигену, которые реагировали со всеми образцами эритроцитов $Co(a+b+)$,

большинством образцов Co(a+b-), но давали отрицательные реакции с эритроцитами Co(a-b+). Антитела присутствовали у больного, имевшего фенотип Co(a+b-). Полагают, что антиген, с которым реагируют указанные антитела, образован валином и аланином в одном и том же положении 45, но на различных молекулах тетрамеров аквапорина-1.

Роль в физиологии

Аквапорин участвует в регуляции осмотического давления внутри клетки. Согласно модели, предложенной Murata и соавт. [37], две трансмембранные петли аквапорина-1 образуют в мембране клетки канал с просветом около 3 ангстрем, чуть больше размера молекулы воды. Взаимодействия в участках NPA (см. рис. 17.2) усиливают перемещение молекул воды и в то же время препятствуют транспорту ионов водорода. Аквапорин-1 может, подобно аквапорину-3, участвовать в формировании каналов транспорта глицерина (Roudier и соавт. [48])

Помимо эритроцитов, аквапорин-1 присутствует в клетках почечного эндотелия и некоторых других эпителиальных и эндотелиальных клетках. Он участвует в реабсорбции воды в почечных клубочках и нисходящих участках петли Генле (Agre и соавт. [1], Borginia и соавт. [4]), способствует быстрой регидратации эритроцитов после их пребывания в высокоосмолярной среде, уменьшает сморщивание эритроцитов в мозговом слое почек, увеличивая проницаемость мембраны эритроцитов для мочевины (Smith и соавт. [51]).

Полагают, что аквапорин эритроцитов участвует в транспорте CO₂ (Nakhoul и соавт. [39], Yang и соавт. [59]). В легких он, возможно, поддерживает водный баланс, в мозговой ткани влияет на образование спинномозговой жидкости, в слизистых оболочках глаза регулирует влажность (Agre и соавт. [1], Borginia и соавт. [4]).

У 3 соматически здоровых индивидов Co(a-b-) проницаемость эритроцитов для воды была снижена на 80 %, аквапорин отсутствовал в почечных канальцах (Preston и соавт. [44]).

Мыши с неактивными генами аквапорина после лишения их воды на 36 ч были сильно обезвожены по сравнению с особями контрольной группы (Ma и соавт. [32]). В связи с этим представляется вполне обоснованным предположение, что аквапорин-1, имеющийся в клетках нисходящей петли Генле, участвует в процессе концентрирования мочи в условиях дефицита воды (Chou и соавт. [8]).

Поскольку аквапорин-1 участвует в выделительной функции почек, можно полагать, что аутоантитела Colton могут играть определенную роль в патогенезе хронической почечной недостаточности.

Моносомия по хромосоме 7

Утрата хромосомы 7 стволовыми гемопоэтическими клетками или моносомия клеток костного мозга по хромосоме 7 – редкая генетическая аномалия, наблюдаемая при миелолейкозе и предлейкемическом дизэритропоэтическом синдроме.

Моносомия по хромосоме 7 нередко сочетается с фенотипом Co(a-b-) Co3- или сниженной экспрессией антигенов Co^a и Co3 (De la Chapelle и соавт. [13], Voetius и соавт. [3]).

По наблюдениям Pasquali и соавт. [42], 8 из 35 пациентов с моносомией по хромосоме 7 имели фенотип Co(a-b-)Co3- и Co(a+w^b-)Co3+w. До исследования им не производили гемотрансфузий, в то время как другие больные (21 из 27), которым выполняли переливания крови, имели фенотип Co(a+b-). Возможно, гемотрансфузии усиливали экспрессию антигенов Colton.

Zelinski и соавт. [60] высказали предположение, что отсутствие антигенов Colton при моносомии по хромосоме 7 является результатом утраты одного из аллелей Co в сочетании с подавлением функции другого вследствие нарушений гемопоэза.

Список литературы

1. *Agre P., Bonhivers M., Borginia M.J.* The aquaporins, blueprints for cellular plumbing systems // *J. Biol. Chem.* – 1998. – V. 273. – P. 14659–14662.
2. *Agre P., Smith B.L., Baumgarten R.* et al. Human red cell Aquaporin CHIP. II. Expression during normal fetal development and in a novel form of congenital dyserythropoetic anemia // *J. Clin. Invest.* – 1994. – V. 94. – P. 1050–1058.
3. *Boetius G., Hustinx T.W.J., Smits A.P.T.* et al. Monosomy 7 in two patients with a myeloproliferative disorder // *Brit. J. Haemat.* – 1977. – V. 37. – P. 101–109.
4. *Borginia M., Nielsen S., Engel A., Agre P.* Cellular and molecular biology of the aquaporin water channels // *Annu. Rev. Biochem.* – 1999. – V. 68. – P. 425–458.
5. *Brackenridge C.J., Case J., Sheehy A.J.* Distribution, sex and age effects, and joint association between phenotypes of 14 genetic systems in an Australian population sample // *Hum. Hered.* – 1975. – V. 25. – P. 520–529.
6. *Campbell G., Williams E., Skidmore I., Poole J.* A novel Colton-related antibody reacting only with Co(a+b+) cells [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1999. – V. 9 (Suppl. 1). – P. 30.
7. *Case J.* A pure example of anti-Co^b and frequency of the Co^b antigen in New Zealand and Australian blood donors // *Vox Sang.* – 1971. – V. 21. – P. 447–450.
8. *Chou C.-L., Knepper M.A., van Hoek A.N.* et al. Reduced water permeability and altered ultrastructure in thin descending limb of Henle in aquaporin-1 null mice // *J. Clin. Invest.* – 1999. – V. 103. – P. 491–496.
9. *Chretien S., Cartron J.-P., de Figueiredo M.* A single mutation inside the MPA motif of aquaporin-1 found in a Colton-null phenotype // *Blood.* – 1999. – V. 93. – P. 4021–4023.
10. *Covin R.B., Evans K.S., Olshock R., Thompson H.W.* Acute hemolytic transfusion reaction caused by anti-Co^a // *Immunohematology.* – 2001. – V. 17. – P. 45–49.
11. *Daniels G.L.* Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
12. *De Groot B.L., Heymann J.B., Engel A.* et al. The fold of aquaporin 1 // *J. Mol. Biol.* – 2000. – V. 300. – P. 987–994.
13. *De la Chapelle A., Vuopio P., Sanger R., Teesdale P.* Monosomy-7 and the Colton blood groups // *Lancet.* – 1975. – ii. – P. 817.
14. *Denker B.M., Smith B.L., Kuhajda F.P., Agre P.* Identification, purification, and partial characterization of a novel M_r 28 000 integral membrane protein from erythrocytes and renal tubules // *J. Biol. Chem.* – 1988. – V. 263. – P. 15634–15642.
15. *Dunstan R.* Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes // *Brit. J. Haemat.* – 1986. – V. 62. – P. 301–309.
16. *Dzik W.H., Blank J.* Accelerated destruction of radiolabeled red cells due to anti-Colton^b // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 246–248.

17. *Fuhrmann U., Kloppenburg W., Kruger H.-W.* Delivery of a pregnant woman with a rare phenotype in the Colton-blood group system (author's transl) // *Geburtsh. Fraueheilk.* – 1979. – V. 39. – P. 66–67.
18. *Giles C.M., Darnborough J., Aspinall P., Fletton M.W.* Identification of the first example of anti-Co^b // *Brit. J. Haemat.* – 1970. – V. 19. – P. 267–269.
19. *Heisto H., van der Hart M., Madsen G.* et al. Three examples of new red cell antibody, anti-Co^a // *Vox Sang.* – 1967. – V. 12. – P. 18–24.
20. *Henke J., Basler M., Baur M.P.* Further data on the development of red blood cell antigens Lu^a, Lu^b and Co^b // *Forensic. Sci. Int.* – 1982. – V. 20. – P. 233–236.
21. *Hoffmann J.J.M.L., Overbeeke M.A.M.* Characteristics of anti-Co^b in vitro and in vivo: a case study // *Immunohematology.* – 1996. – V. 12. – P. 11–13.
22. *Issitt P.D., Anstee D.J.* *Applied Blood Group Serology.* – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
23. *Issitt P.D., Wren M.R., Rueda E., Maltz M.* Red cell antigens in Hispanic blood donors // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 117.
24. *Jung J.S., Preston G.M., Smith B.L.* et al. Molecular structure of the water channel through aquaporin CHIP: the hourglass model // *J. Biol. Chem.* – 1994. – V. 269. – P. 14648–14654.
25. *Kitzke H.M., Julius H., Delaney M.* et al. Anti-Co^a implicated in delayed hemolytic transfusion reaction [Abstract] // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 407.
26. *Kurtz S.R., Kuszaj T., Oueller R., Valeri C.R.* Survival of homozygous Co^a (Colton) red cells in a patient with anti-Co^a // *Vox Sang.* – 1982. – V. 43. – P. 28–30.
27. *Lacey P.A., Robinson J., Collins M.L.* et al. Studies on the blood of a Co(a-b-) proposita and her family // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 268–271.
28. *Lee E.L., Bennett C.* Anti-Co^b causing acute hemolytic transfusion reaction // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 159–160.
29. *Leo A., Cartron J.-P., Stittmatter M.* et al. Case report: anti-Co^a in a Co-(+)-typed patient with chronic renal insufficiency // *Betr. Infusionther. Transfusionsmed.* – 1997. – V. 34. – P. 185–189.
30. *Lewis M., Kaita H., Chown B.* et al. Colton blood groups in Canadian Caucasians: frequencies, inheritance and linkage analysis // *Vox Sang.* – 1977. – V. 32. – P. 208–213.
31. *Lucciola L., Kaita H., Anderson J., Emery S.* The blood groups and red cell enzymes of a sample of Cree Indians // *Can. J. Genet. Cytol.* – 1974. – V. 16. – P. 691–695.
32. *Ma T., Yang B., Gillespie A.* et al. Severely impaired urinary concentrating ability in transgenic mice lacking aquaporin-1 water channels // *J. Biol. Chem.* – 1998. – V. 273. – P. 4296–4299.
33. *Mathaj J.C., Mori S., Smith B.L.* et al. Functional analysis of aquaporin-1 deficient red cells: the Colton-null phenotype // *J. Biol. Chem.* – 1996. – V. 271. – P. 309–313.
34. *Moon C., Preston G.M., Griffin C.A.* et al. The human Aquaporin-CHIP gene: structure, organization, and chromosomal localization // *J. Biol. Chem.* – 1993. – V. 268. – P. 15772–15778.
35. *Moulds J.J., Dykes D., Polesky H.F.* A silent allele in the Colton blood group system [Abstract] // *Transfusion.* – 1974. – V. 14. – P. 508.
36. *Moulds M., Strohm P., McDowell M.A., Moulds J.* Autoantibody mimicking alloantibody in the Colton blood group system [Abstract] // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 36S.
37. *Murata K., Mitsuoaka K., Hirai T.* et al. Structural determinants of water permeation through aquaporin-1 // *Nature.* – 2000. – V. 407. – P. 599–605.
38. *Nagao N., Tomita T., Okubo Y., Yamaguchi H.* Low frequency antigen, Do^a, Co^b, Sc2, in Japanese [Abstract] // 24-th Congr. Int. Soc. Blood Transfus. – 1996. – P. 145.
39. *Nakhoul N.I., Davis B.A., Romero M.F., Boron W.F.* Effect of expressing the water channel aquaporin-1 on the CO₂ permeability of *Xenopus* oocytes // *Am. J. Physiol.* – 1998. – V. 274. – P. 543–548.
40. *Park J.H., Saier M.H. Jr.* Phylogenetic characterization of the MIP family of transmembrane channel proteins // *J. Membr. Biol.* – 1996. – V. 153. – P. 171–180.

41. *Parsons S.F., Jones J., Anstee D.J.* et al. A novel form of congenital dyserythropoetic anemia associated with deficiency of erythroid CD44 and a unique blood group phenotype [In(a-b-), Co(a-b-)] // *Blood*. – 1994. – V. 83. – P. 860–868.
42. *Pasquali F., Bernasconi P., Casalone R.* et al. Pathogenic significance of ‘pure’ monosomy 7 in myeloproliferative disorders: analysis of 14 cases // *Hum. Genet.* – 1982. – V. 62. – P. 40–51.
43. *Preston G.M., Agre P.* Isolation of the cDNA for erythrocyte integral membrane protein of 28 kilodaltons: member of an ancient channel family // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 1991. – V. 88. – P. 11110–11114.
44. *Preston G.M., Smith B.L., Zeidel M.L.* et al. Mutations in aquaporin-1 in phenotypically normal humans without functional CHIP water channels // *Science*. – 1994. – V. 265. – P. 1585–1587.
45. *Race R.R., Sanger R.* *Blood Groups in Man*. – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
46. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* *The Blood Group Antigen: FactsBook*. – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
47. *Rogers M.J., Stiles P.A., Wright J.* A new minus-minus phenotype: three Co(a-b-) individuals in one family [Abstract] // *Transfusion*. – 1974. – V. 14. – P. 508.
48. *Roudier N., Verbavatz J.-M., Maurel C.* et al. Evidence for the presence of aquaporin-3 in human red blood cells // *J. Biol. Chem.* – 1998. – V. 273. – P. 8407–8412.
49. *Savona-Ventura C., Grech E.S., Zieba A.* Anti-Co³ and severe hemolytic disease of the newborn // *Obstet. Gynecol.* – 1989. – V. 73. – P. 870–872.
50. *Simpson W.K.H.* Anti-Co^a and severe hemolytic disease of the newborn // *S. Afr. Med. J.* – 1973. – V. 47. – P. 1302–1304.
51. *Smith B.L., Baumgarten R., Nielsen S.* et al. Concurrent expression of erythroid and renal aquaporin CHIP and appearance of water channel activity in perinatal rats // *J. Clin. Invest.* – 1993. – V. 92. – P. 2035–2041.
52. *Smith B.L., Preston G.M., Spring F.* et al. Human red cell Aquaporin CHIP. I. Molecular characterization of the ABH and Colton blood group antigens // *J. Clin. Invest.* – 1994. – V. 94. – P. 1043–1049.
53. *Smith D.S., Stratton F., Howell P., Riches R.* An example of anti-Co^a found in pregnancy // *Vox Sang.* – 1970. – V. 18. – P. 62–66.
54. *Squires J.E., Larison P.J., Charles W.T., Milner P.F.* A delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-Co^b // *Transfusion*. – 1985. – V. 25. – P. 137–139.
55. *Swanson J.L., Eckman J.R.* Co(a-b+^w) phenotype in patient with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: association with unusual Colton phenotypes in other family members [Abstract] // *Transfusion*. – 1978. – V. 18. – P. 376.
56. *Theuriere M., de la Camara C., DiNapoli J., Oyen R.* Case report of the rare Co(a-b-) phenotype // *Immunohematology*. – 1985. – V. 2. – P. 16–17.
57. *Umenishi F., Verkman A.S.* Isolation of the human aquaporin-1 promoter and functional characterization in human erythroleukemia cell lines // *Genomics*. – 1998. – V. 47. – P. 341–349.
58. *Wray E., Simpson S.* A further example of anti-Co^a and two informative families with Co(a-) members // *Vox Sang.* – 1968. – V. 14. – P. 130–132.
59. *Yang B., Fukuda N., van Hoek A.* et al. Carbon dioxide permeability of aquaporin-1 null mice and in reconstituted proteoliposomes // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275. – P. 2686–2692.
60. *Zelinski T., Kaita H., Gilson T.* et al. Linkage between the Colton blood group locus and *A5SP11* on chromosome 7 // *Genomics*. – 1990. – V. 6. – P. 623–625.

Глава 18.

Система LW

Система LW (Landsteiner – Wiener) получила статус самостоятельной групповой системы лишь в 1982 г., хотя фактически она была открыта в начале 40-х годов.

Первый образец анти-LW-антител получили Landsteiner и Wiener [28] путем иммунизации кроликов и морских свинок эритроцитами обезьян *Macacus rhesus*. По характеру реагирования ($\approx 85\%$ положительных результатов, 15% отрицательных) эти ксеногенные антитела были близки аллогенным, которые годом раньше, в 1939 г., описали Levine и Stetson [36] (см. Система RH). Оба вида антител были обозначены как анти-Rh.

Однако уже в 1942 г. Fisk и Foord [16] показали, что антитела, вырабатываемые морскими свинками, отличаются от анти-Rh-антител человека. Сыворотки морских свинок агглютинировали эритроциты практически всех новорожденных, в то время как с помощью анти-Rh-антител аллогенного происхождения эритроциты новорожденных, так же как и взрослых, можно было разделить на Rh⁺ и Rh⁻. В 1952 г. Murray и Clark [40], иммунизируя морских свинок эритроцитами человека Rh⁺ и Rh⁻, получили антитела одинаковой специфичности. Аналогичные антитела были получены путем иммунизации животных экстрактами из эритроцитов Rh⁺ и Rh⁻.

Далее Levine и соавт. [30, 31] установили, что агглютинация эритроцитов аллогенными сыворотками не блокировалась, если эритроциты были предварительно нагружены антителами, полученными от животных. Путем адсорбции – элюции антител было показано, что анти-Rh-подобные антитела, полученные от животных, связывались с Rh-отрицательными эритроцитами, хотя в прямых агглютинационных тестах они реагировали только с Rh-положительными клетками.

Race и Sanger [48] нашли у 2 Rh-отрицательных женщин антитела, похожие по специфичности на анти-Rh, однако последние легко адсорбировались Rh-отрицательными эритроцитами и тем самым демонстрировали анти-Rh-подобную специфичность, аналогичную специфичности антител, полученных от животных.

Поскольку обозначение Rh было дано резус-антигену, Levine и соавт. [35] предложили обозначить антиген, открываемый ксеногенными анти-Rh-подобными антителами, буквами LW в честь Landstainer и Wiener.

Антигены D и LW фенотипически очень близки, хотя и представляют собой разные системы. Некоторые образцы анти-LW-антител ошибочно идентифицировались как анти-D, и их можно было отличить только при использовании эритроцитов D+LW⁻, с которыми они не реагировали.

На эритроцитах D+ антиген LW выражен сильнее, чем на эритроцитах D-, у лиц Rh_{null} антигены LW отсутствуют (Levine и соавт. [35]).

Фенотипы LW+D+ и LW+D- Levine и Celano [32] обозначили как LW₁ и LW₂.

Swanson и соавт. [60, 63] и DeVeber [14] показали, что анти-LW-антитела гетерогенны, в связи с чем Beck [3] подразделил LW-отрицательные эритроциты на LW₃ и LW₄. Эритроциты LW₃ не реагировали с анти-LW₃-антителами, но агглютинировались антителами, образовавшимися у лиц LW₄. Эритроциты LW₄ никакими сыворотками анти-LW не агглютинировались.

Giles и соавт. [18, 19] нашли лиц с транзиторным фенотипом LW-, который трудно было отличить от LW₃ и LW₄.

После обнаружения Sistonen и соавт. [51, 53] редко встречающегося антигена Ne^a система LW усложнилась.

Sistonen и Tippett [54] нашли, что антитела анти-Ne^a и анти-LW, образовавшиеся у лиц LW₃, выявляют антитетичные антигены. Это привело к изменению номенклатуры в системе LW: антиген, идентифицируемый сыворотками анти-LW от лиц LW₃, получил обозначение LW^a, антиген Ne^a – LW^b, фенотип LW₄ был переименован в LW(a-b-), антитела, продуцируемые индивидами LW₄, названы анти-LW^{ab} (табл. 18.1).

Таблица 18.1

Фенотипы и генотипы LW

Обозначение фенотипа			Генотип	Реакции с антителами		
старое	новое			LW ^a	LW ^b	LW ^{ab}
LW+	LW ₁ , LW ₂	LW(a+b-) LW(a+b+)	LW ^a /LW ^a или LW ^a /LW LW ^a /LW ^b	+	-	+
LW-	LW ₃	LW(a-b+)	LW ^b /LW ^b или LW ^b /LW	-	+	+
LW-	LW ₄	LW(a-b-)	LW/LW	-	-	-
LW ₀	Rh _{null}	LW(a-b-)		-	-	-

При включении системы LW в номенклатуру ISBT принято решение отказаться от старых обозначений: LW1, LW2, LW3 и LW4, чтобы избежать путаницы, и заменить их новыми (табл. 18.2).

Таблица 18.2

Современная номенклатура системы LW

Обозначение		Частота антигена	Особенности	Молекулярная основа
традиционное	ISBT			
LW ^a	LW5	Высокая	Антитетичен LW6	Gln70
LW ^b	LW6	Низкая	Антитетичен LW5	Arg70
LW ^{ab}	LW7	Высокая		

Биохимия и генетика

Антигены LW представляют собой гликопротеины с мол. массой около 40 кДа. Разрушение дисульфидных связей инактивирует вещество LW (Konigshaus, Holland [27]).

Ген LW картирован на коротком плече хромосомы 19 в позиции 19p13.3. Антигенный полиморфизм (LW^a/LW^b) обусловлен перемещением A 308 G в экзоне 1, что приводит к аминокислотной замене: глицин на аргинин в позиции 70 в первом IgSF-домене гликопротеина LW (Hernand и соавт. [21]).

Мол. масса гликопротеина, полученного посредством иммунопреципитации с использованием аллогенных анти- LW^{ab} -антител (от миссис Big.), соответствовала 37–47 кДа (Mallinson и соавт. [38], Bloy и соавт. [5, 6], Moore [39]). Субстрат, полученный при использовании моноклональных анти- LW^{ab} -антител, имел меньшую мол. массу – от 36 до 43 кДа.

Мол. масса гликопротеина снижалась до 2 и 17 кДа после обработки N- и O-гликаназами соответственно (Bloy и соавт. [5]). Добавление Na_2 -ЭДТА (трилон Б) к эритроцитам ингибировало антигены LW (Bloy и соавт. [6]). Ионы Mg^{2+} восстанавливали активность антигенов LW, ионы Mn^{2+} и Ca^{2+} были инертны.

Основываясь на результатах сравнительного исследования гликопротеина LW и протеина Rh с помощью химотриптического йодпептидного картирования, Bloy и соавт. [5, 7] высказали предположение, что гликопротеин LW может являться гликозилированной формой Rh-протеина или, иными словами, Rh-полипептид является субстанцией-предшественником гликопротеина LW. Протеин Rh с мол. массой 31 кДа преципитировался одновременно с гликопротеином LW, и это свидетельствовало, что указанные структуры эритроцитарной мембраны тесно связаны.

Bailly и соавт. [1] частично воспроизвели аминокислотную последовательность гликопротеина LW, что позволило создать олигонуклеотидные праймеры, исследовать кДНК и установить, что кодируемый пептид имеет мол. массу 26,5 кДа. Кроличьи антитела к синтетическому пептиду, состоящему из 15 аминокислот, реагировали в непрямой антиглобулиновой пробе со всеми образцами эритроцитов за исключением LW(a-b-). Эритроциты D+ реагировали интенсивнее, чем эритроциты D-. Эритроциты D+LW(a-b+) давали слабо выраженные реакции.

		MGSLFPLSLL	FFLAAAYPGV	GSALGRRTKR	-01
AQSPKGSPLA	PSGTSVPEWV	RMSPEFVAVQ	PGKSVQLNCS	NSCPQPQNSS	50
LRTPLRQGKT	LRGPGWVSYQ	LLDVRAWSSL	AHCLVTCAGK	TRWATSRITA	100
YKPPHSVILE	PPVLKGRKYT	LRCHVTQVFP	VGYLVVTLRH	GSRVIYSESL	150
ERFTGLDLAN	VTLTYEFAAG	PRDFWQPVIC	HARLNL DGLV	VRNSSAPITL	200
MLAWSPAPTA	LASGSIAALV	GILLTVGAAY	LCKCLAMKSO	A	241

Рис. 18.1. Аминокислотная последовательность протеина LW.

Как показали Bailly и соавт. [1], Hernand и соавт. [21], ген LW кодирует протеин, включающий 271 аминокислоту (рис. 18.1), в том числе сигнальный

пептид (30 аминокислот), экстрацеллюлярный N-терминальный домен (208 аминокислот), трансмембранный гидрофобный домен (21 аминокислота) и С-терминальный цитоплазматический домен (12 аминокислот). Имеется четыре потенциальных участка N-гликозилирования: 38, 48, 160 и 191, которые занимает аспарагин. N-гликозилирование этих участков приводит к формированию гликопротеина с мол. массой 38–46 кДа.

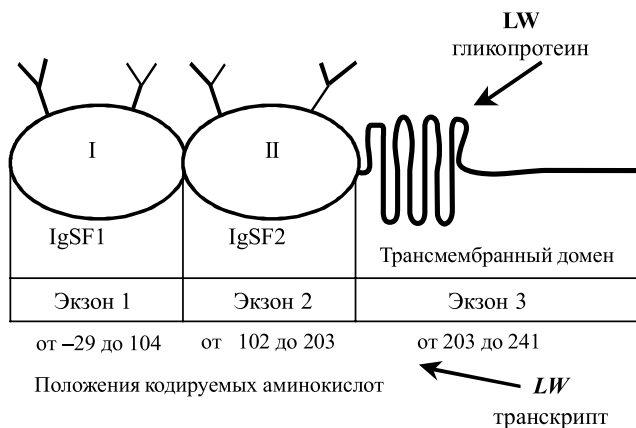


Рис. 18.2. Строение гликопротеина LW и транскрипта гена LW.

Гликопротеин LW включает два IgSF-домена (рис. 18.2) и структурно связан с молекулами межклеточной адгезии ICAM-1, ICAM-2 и ICAM-3. Предложена трехмерная модель гликопротеина LW (Hermand и соавт. [22], Spring и соавт. [59]).

Ген LW имеет величину 2,65 кб, организован в виде трех экзонов (см. рис. 18.2) Экзон 1 кодирует нетранслируемую последовательность из 96 кодонов, сигнальный пептид и первый IgSF-домен. Экзоны 1 и 2 отделены друг от друга интроном из 129 пар оснований. Еще один интрон (147 пар оснований) разделяет экзоны 2 и 3. Экзон 2 кодирует второй IgSF-домен. Экзон 3 кодирует трансмембранный и интрацеллюлярный домены и содержит в области 3' нетранслируемую последовательность. Промоторная область гена содержит участки, влияющие на экспрессию антигенов LW на других клетках (Hermand и соавт. [23]).

Фенотипы LW^a, LW^b и LW(a-b-)

В большинстве популяций антигены LW^a и LW^b имеют противоположный характер распределения: LW^a встречается часто, LW^b – редко. Наибольшая частота антигена LW^b зарегистрирована у латышей и литовцев, в связи с чем этот фактор относят к своеобразным балтийским маркерам (табл. 18.3) и его обнаружение в других популяциях, как полагают Sistonen и соавт. [55], отражает степень влияния прибалтийских народов.

У финнов частота генов, генотипов и фенотипов соответствует следующим величинам:

LW^a	0,971	LW^a/LW^a	LW(a+b-)	0,9429
		LW^a/LW^b	LW(a+b+)	0,0563
LW^b	0,029	LW^b/LW^b	LW(a-b+)	0,0008

До обнаружения антител анти- LW^b практически все индивиды с редким фенотипом LW(a-) выявлялись в связи с присутствием в сыворотке их крови анти-LW-антител. Посемейные исследования часто не подтверждали наследственную передачу гена LW (Race и Sanger [48], Beck [3], Giles [18]). Позднее было установлено, что LW^a и LW^b являются кодоминантными аллелями (Sistonen и соавт. [52, 54]) и не зависят от локуса RH (Levine и соавт. [35], Swanson и соавт. [60, 63], White и соавт. [67]). Обследование членов нескольких финских семей подтвердило это заключение.

Эксперименты по трансфекции кДНК LW^a и LW^b в клетки линии COS-7, выполненные Hermand и соавт. [21], показали, что моноклональные анти- LW^{ab} -антитела более интенсивно реагируют с антигеном LW(a+), чем с антигеном LW(b+).

Фенотип LW(a-b-) крайне редкий. DeVeber и соавт. [14] исследовали эритроциты 10 552 канадцев с использованием сывороток анти- LW^{ab} и не нашли ни одного с фенотипом LW(a-b-). Миссис Big., первая женщина, у которой были выявлены анти- LW^{ab} -антитела, и ее брат имели фенотип LW(a-b-). Эритроциты всех 5 ее детей реагировали с ее сывороткой (DeVeber и соавт. [14], Sistonen и Tippett [54]). Как установили Hermand и соавт. [23], фенотип миссис Big. был обусловлен делецией кодонов 86-89 в экзоне 1 гена LW , что приводило к синтезу укороченного протеина, лишённого трансмембранного и цитоплазматического домена.

Таблица 18.3

Частота аллеля LW^b у различных народов*

Популяция	Количество обследованных	Частота гена LW^b
Латыши	677	0,059
Литовцы	829	0,057
Эстонцы	800	0,040
Финны	6270	0,029
Русские (Вологодская область)	383	0,022
Поляки (Польша и США)	747	0,020
Шведы (Готланд)	199	0,010
Шведы (Лунд)	395	0,003
Венгры (Будапешт)	421	0,004
Швейцарцы	502	0,001
Бельгийцы (Льеж)	211	0
Японцы (Осака)	500	0
Африканцы (Сомали)	1020	0

*по Sistonen и соавт. [55].

Еще один человек с фенотипом LW(a-b-), житель Новой Гвинеи, выявлен Poole и соавт. [47]. В сыворотке его крови присутствовали анти-LW^{ab}-антитела. Его сестра имела такой же фенотип – LW(a-b-); эритроциты сына были LW(a+b-) с нормально выраженными антигенами LW^a и LW^{ab}; у дочери указанные антигены были выражены слабо.

Экспрессия антигенов LW

Измерение участков связывания антигена LW с анти-LW^{ab}-антителами показало, что на одном эритроците взрослого человека D+ присутствует 4400 LW^{ab}-эпитопов, на одном эритроците человека D- находится 2835 LW^{ab}-эпитопов. Для новорожденных D+ и D- эти показатели составили 5150 и 3620 соответственно (Mallinson и соавт. [38]).

Сообщалось, что антигены CcEe, а также гомозиготность по гену D не оказывают какого-либо влияния на экспрессию антигенов LW (Swanson и соавт. [61]). Однако имеются и прямо противоположные данные. Так, Gibbs [17] нашел, что эритроциты лиц DcE/DcE имели более сильные антигены D и LW, чем эритроциты лиц DcE/dce и DcE/dce. На эритроцитах лиц D^u антигены D и LW были выражены еще более слабо (Swanson и соавт. [61]).

Антигены системы LW лучше выражены на эритроцитах новорожденных, поэтому реакция ксеногенных антител с эритроцитами детей более сильная, чем с эритроцитами взрослых. В отличие от ксеногенных сывороток сыворотки анти-LW аллогенного происхождения реже выявляют это различие (Swanson и соавт. [61]).

В онтогенезе антигены LW формируются на стадии колониеобразующих предшественников (Southcott и соавт. [58]) или позднее, на стадии проэритробластов (Bony и соавт. [8], Hermand и соавт. [23]).

Антигены системы LW обладают некоторым эффектом дозы, который отметили Sistonen и соавт. [52], однако слабые реакции наблюдались с эритроцитами не только гетерозигот (LW^a/LW^b), но и гомозигот (LW^a/LW^a). При обследовании 10 014 финнов с фенотипом LW(a+) эти авторы наблюдали слабовыраженные реакции у 722 человек, из которых 348 были гомо- и 374 гетерозиготами. Daniels [13] полагает, что для экспрессии антигенов LW большее значение имеет выраженность антигена D, чем гомо- или гетерозиготность по генам LW^a и LW^b.

Антигены системы LW устойчивы к действию папаина, фицина, трипсина и химотрипсина, однако разрушаются проназой (Lomas, Tippet [37]). Эту особенность используют для дифференцировки антител системы LW и Rh.

Экспрессия антигенов LW обусловлена не только генетическими факторами. Описан транзиторный фенотип LW- с временной утратой эритроцитами всех антигенов LW. Этот фенотип диагностировался в связи с обнаружением антител к антигенам LW^a или LW^{ab}. Утрата антигенов часто имела обратимый характер. Первое описание транзиторного фенотипа LW- у Rh-отрицательной беременной опубликовали Giles и Lundsgaard [19]. Незадолго до родов эритроциты беременной были LW-, а сыворотка крови содержала антитела анти-D, анти-C и анти-LW; прямая

антиглобулиновая проба с ее эритроцитами была слабоположительной. Через 1 год после родов эритроциты женщины тестировались как LW+, антитела анти-LW не выявлялись. Позднее было описано еще три случая транзиторного фенотипа LW-с анти-LW-антителами: у двух беременных D- и одного реципиента D+ (Chown и соавт. [11]). Авторы полагали, что имела место утрата антигенов LW, которую нельзя было объяснить блокадой LW-эпитопов антителами анти-LW.

У 11 из 18 мужчин с D-, иммунизированных антигеном D, Chown и соавт. [11] наблюдали появление антител, напоминавших по специфичности анти-LW. Авторы предположили, что анти-LW-антитела, возможно, являются предвестником последующей выработки анти-D-антител.

Swanson и соавт. [62] наблюдали мальчика D+, которому была произведена трансплантация костного мозга от родной сестры D-. Через 3 мес. после трансплантации в сыворотке крови реципиента определялись антитела анти-D и анти-LW. Вероятно, они образовались в результате иммунного ответа трансплантированных лимфоцитов донора на антигены D и LW реципиента. Спустя 2 года после трансплантации у реципиента выявлялись только слабые анти-D-антитела, анти-LW-антитела исчезли.

Экспрессия антигенов LW может снижаться при некоторых заболеваниях и возвращаться к норме по мере выздоровления. Данный феномен описан у нескольких больных лимфомой, лейкемией, саркомой и другими злокачественными опухолями (Giles и соавт. [18], Perkins и соавт. [44], Villalba и соавт. [64], Komatsu и соавт. [26]). Нередко эти больные умирали до полного восстановления экспрессии указанных антигенов на эритроцитах.

Komatsu и соавт. [26] описали японца со злокачественной лимфомой, у которого во время двух рецидивов заболевания на фоне химиотерапии исчез антиген LW^a и появлялись анти-LW^a-антитела. Во время ремиссий указанные антитела отсутствовали, эритроциты больного были LW(a+).

Возникновение фенотипа LW- наблюдали во время беременности и иммунодефицитного состояния (Reid и соавт. [49], Devenish и соавт. [15]).

Эритроциты большинства людей с приобретенным фенотипом LW(a-b-) не реагируют с антителами анти-LW^{ab}.

Chown и соавт. [11] отметили связь между степенью экспрессии антигенов LW на эритроцитах и спектром антител в сыворотке крови. Некоторые больные LW(a-b-) содержали слабый антиген LW^{ab} и анти-LW^a-антитела. У других пациентов, утративших антигены LW, антитела имели направленность анти-LW^{ab}. Нередко направленность антител (анти-LW^a или анти-LW^{ab}) установить не удавалось.

Sistonen и соавт. [52] описали больного LW(a-)LW^{ab}+, у которого в терминальной фазе заболевания фенотип сменился на LW(a-)LW^{ab}-. Два его брата и две дочери имели фенотип LW(a-)LW^{ab}+. Больной был женат на двоюродной сестре. Впоследствии некоторые члены указанной семьи были обследованы на наличие антигена LW^b. Оказалось, что один из братьев больного и обе дочери имели фенотип LW(b+). Эритроциты больного, хранившиеся длительное время в замороженном состоянии, также были исследованы на наличие

антигена LW^b . Адсорбционные тесты показали следы антигена, из чего следовал вывод, что антиген LW^b мог быть утрачен вместе с другими антигенами этой системы.

Анти- LW -антитела

Сыворотки анти- LW^a и анти- LW^{ab} реагируют сильнее, если антигены LW^a и LW^{ab} находятся на эритроцитах $D+$. Те же антигены на эритроцитах $D-$ реагируют слабее (Levine и Celano [32], Swanson и соавт. [60], DeVeber и соавт. [14], White и соавт. [67]). В некоторых случаях эти различия настолько выражены, что антитела анти- LW^a ошибочно идентифицируют как анти- D .

Анти- LW^b -антитела проявляют себя в серологических реакциях с эритроцитами $D+$ и $D-$ так же, однако из-за низкой частоты открываемого ими LW^b -антигена их трудно принять за анти- D .

Аллоиммунные анти- LW^a -антитела обнаруживают у лиц, имеющих фенотип $LW(a-b+)$ и $LW(a-b-)$.

Большинство анти- LW^a -антител найдены у пациентов, которым производили гемотрансфузии, однако сенсбилизация может наступить вследствие беременности (Giles [18]).

Narier и Rowe [41] находили анти- LW^a -антитела у добровольцев $D-$, искусственно иммунизированных антигеном D .

Известно всего два случая образования анти- LW^{ab} -антител у лиц с генетически обусловленным (унаследованным от родителей) фенотипом $LW(a-b-)$ (DeVeber и соавт. [14], Poole и соавт. [47]). В одном из них упомянутая выше женщина (миссис Big.) имела три беременности и не подвергалась гемотрансфузиям. Сыворотка ее крови содержала сильные анти- LW^{ab} -антитела, которые реагировали с эритроцитами $LW^{ab}+D+$ в разведении 1 : 32 000 и с эритроцитами $LW^{ab}+D-$ в разведении 1 : 1000. При последующем наблюдении титр антител снизился, они перестали улавливать различия в экспрессии антигена LW^{ab} на эритроцитах $D+$ и $D-$ (DeVeber и соавт. [14]).

Perrault и соавт. [45] отделили анти- LW^{ab} -антитела IgM от анти- LW^{ab} -антител IgG и установили, что агглютинины IgM лучше выявляют различия в экспрессии антигена LW^{ab} на эритроцитах $D+$ и $D-$, чем антитела IgG.

Несколько образцов анти- LW^b -антител было найдено в Финляндии. Первый из них содержал моноспецифические анти- LW^b -антитела, последующие присутствовали в сочетании с антителами анти- K , анти- Kp^a и анти- $U1^a$. Все финны, имевшие анти- LW^b -антитела, были $D+$, у них наблюдались заболевания крови, и им многократно производили гемотрансфузии.

Антитела системы LW могут иметь аутоиммунное происхождение. Их обнаруживали у больных $LW+$, страдавших аутоиммунной гемолитической анемией. Эритроциты пациентов реагировали в прямой антиглобулиновой пробе, что свидетельствовало о присутствии на их поверхности аутоантител. Свободно циркулирующие аутоантитела, имевшиеся у больных, проявляли себя как

аллоиммунные, и их трудно было отличить от истинных аллоиммунных, особенно у больных с приобретенным фенотипом LW⁻.

Случаев развития ГБН или посттрансфузионных реакций, обусловленных LW-антителами, не зарегистрировано. Многим реципиентам, имевшим антитела анти-LW^a и анти-LW^{ab}, производили трансфузии эритроцитов, несовместимых по системе LW, без каких-либо проявлений (Perkins и соавт. [44], Komatsu и соавт. [26], Reid и соавт. [49], Devenish [15], Cummings и соавт. [12], Chaplin и соавт. [10]). Суперактивные анти-LW^{ab}-антитела, обнаруженные у миссис Big., не оказали влияния на здоровье родившегося у нее ребенка (DeVeber и соавт. [14]).

Антитела системы LW чаще относятся к IgG, а именно к IgG1-субклассу (Reid и соавт. [49], Napier и Rowe [41], Cummings и соавт. [12]). Один из описанных образцов анти-LW^{ab}-антител представлял собой смесь IgM и IgG, другой, не активный в антиглобулиновой пробе, содержал антитела только IgM-класса (Swanson и соавт. [63]).

Приживаемость несовместимых по LW-антигенам эритроцитов у большинства реципиентов, имевших анти-LW^a- и анти-LW^{ab}-антитела, существенно не отличалась от контрольных показателей (Komatsu и соавт. [26], Reid и соавт. [49], Napier и Rowe [41], Cummings и соавт. [12], Chaplin и соавт. [10]). Исключением явились два образца анти-LW^{ab}-антител, которые относились к IgG3-субклассу (Villalba и соавт. [64], Herron и соавт. [24]). В одном случае приживаемость эритроцитов LW+D⁻, меченных радиоактивными изотопами, составила 53 % уже через 1 ч после их введения.

У реципиентов, содержащих высокоактивные анти-LW^b-антитела, эритроциты LW(b⁺), введенные внутривенно, быстро исчезали из кровотока: полупериод их циркуляции составил от 2 до 5 ч (Sistonen и соавт. [53]).

По результатам экспериментов некоторые образцы антител LW могли быть отнесены к трансфузионно опасным, однако видимых реакций они не давали.

Perrault [45] при обследовании 45 000 доноров выявил 10 человек, имевших аутоантитела анти-LW. Восемь носителей аутоантител были здоровы, 2 больны (у одного был язвенный колит, у другого – опухоль слюнной железы). Аутоантитела выявлены с помощью автоматического анализатора в условиях низкоионной среды с полибренном, при использовании обычных методов исследования их обнаружить не удалось. Уменьшения продолжительности жизни эритроцитов *in vivo* аутоантитела не вызывали.

Levine [29] высказал суждение, что аутоантитела анти-LW у больных с аутоиммунной гемолитической анемией, у которых получены положительные результаты прямой пробы Кумбса, встречаются весьма часто. Celano и Levine [9], адсорбируя элюаты, снятые с эритроцитов 6 таких больных, эритроцитами LW(a-b⁺), нашли аутоантитела анти-LW^a во всех случаях, один элюат содержал только LW^a-аутоантитела.

Другие авторы (Vos и соавт. [65]) для адсорбции элюатов использовали эритроциты LW(a-b⁻)LW^{ab}- и выявили аутоантитела анти-LW у 6 из 8 больных

с аутоиммунной гемолитической анемией. Во всех элюатах аутоантитела анти-LW присутствовали с антителами другой специфичности.

Антитела системы LW были получены путем иммунизации кроликов и, гораздо успешнее, морских свинок. Для иммунизации использовали эритроциты обезьян *Macacus rhesus*, бабуинов, а также людей с различной Rh-принадлежностью (Fisk и Foord [16], Levine и соавт. [32, 36], Swanson и соавт. [61], Polesky и соавт. [46], Wiener и соавт. [68, 69]). Экстракты, полученные из эритроцитов человека путем подогрева, также стимулировали у животных образование анти-LW-антител (Murray и Clark [40], Levine и соавт. [30, 31]).

Антитела, вырабатываемые морскими свинками и кроликами, не реагируют с эритроцитами LW(a-b+), проявляя таким образом специфичность анти-LW^a. Данные о способности указанных животных вырабатывать анти-LW^{ab}-антитела отсутствуют.

Эритроциты LW(a-b+) и LW(a-b-) от миссис Big. стимулировали образование анти-LW-антител у морских свинок (Vos и соавт. [65], Polesky и соавт. [46]). По отношению к этим животным лишь эритроциты Rh_{null} не обладали иммуногенностью (Levine и соавт. [29, 34], Polesky и соавт. [46]). Иммунный ответ животных на введение эритроцитов LW(a-b-) от мисс Big. оказался полной неожиданностью, поскольку на указанных клетках LW-гликопротеины отсутствовали.

К настоящему времени имеется несколько серий моноклональных анти-LW^{ab}-антител, которые были получены путем иммунизации мышей эритроцитами человека и обезьян *Macacus rhesus* (Sonneborn и соавт. [56, 57], Oliveira и соавт. [42]). Антитела взаимодействуют со всеми образцами эритроцитов за исключением LW(a-b-). Некоторые образцы антител реагировали с папинизированными эритроцитами LW(a-b+) (Sonneborn и соавт. [56]).

Связывание мышинных моноклональных анти-LW^{ab}-антител полностью блокировалось после контакта эритроцитов с аллогенными антителами указанной специфичности. Частичный блокирующий эффект давали также человеческие анти-LW^a-сыворотки. Сыворотки анти-D реакцию анти-LW^{ab}-антител не блокировали, что свидетельствовало о разных качествах антигенов LW и RH.

Hernand и соавт. [22] полагают, что мышинные МКА распознают эпитопы, находящиеся на первом IgSF-домене LW-гликопротеина. Получены также мышинные МКА, распознающие антигенные участки на первом и втором IgSF-доменах (Blanchard и соавт. [4]). Иммунизацию мышей проводили рекомбинантным химерным протеином, состоящим из двух IgSF-доменов и Fc-фрагмента IgG1 человека.

Значение в биологии человека

Гликопротеин LW [CD242, или ICAM-4 (intercellular adhesion molecules)] вместе с другими дифференцировочными антигенами – CD54 (ICAM-1), CD102 (ICAM-2), CD50 (ICAM-3) – выполняет в организме функцию рецепторов клеточной адгезии (Wang и соавт. [66], Parsons и соавт. [43]), являясь лигандом более 20 различных типов интегринов, обеспечивающих межклеточное взаимодействие (Hynes [25], Spring и соавт. [59]).

Молекулы адгезии ICAM-1, ICAM-2 и ICAM-3 присутствуют на лимфоцитах, гранулоцитах и моноцитах, в то время как ICAM-4 (LW-антигены) свойственны эритроидным клеткам и тканям плаценты (Parsons и соавт. [43]).

Фиксация эритроцитов в селезенке макрофагами, распознающими адгезивные ICAM-4-молекулы, может служить одним из механизмов удаления из кровотока стареющих или, наоборот, атипично молодых форм.

Взаимодействие выделенного из эритроцитов ICAM-4-адгезинового вещества с моноцитами, Т-, В- и NK-клетками блокировалось антителами анти-CD18; взаимодействие с Т-клетками блокировалось также анти-CD11а-антителами (Bailly и соавт. [2]).

LW-гликопротеины эритроцитов связываются α_v -интегринами эндотелиальных клеток и тем самым способствуют закупорке мелких сосудов у больных с серповидно-клеточной анемией. Экспрессия LW-антигенов на эритроцитах этих больных может быть повышенной.

Антигены LW найдены в эритроцитах всех исследованных приматов: шимпанзе, горилл, орангутангов, бабуинов и многих других обезьян. Эти антигены отсутствуют у мышей, крыс, кроликов, кошек, коз, овец, лошадей (Levine, Celano [33], Shaw [50]).

Список литературы

1. *Bailly P., Hermand P., Callebaut I.* et al. The LW blood group glycoprotein is homologous to intercellular adhesion molecules // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – V. 91. – P. 5306–5310.
2. *Bailly P., Tontti E., Hermand P.* et al. The red cell LW blood group protein is an intercellular adhesion molecule which binds to CD11/CD18 leukocyte integrins // *Eur. J. Immunol.* – 1995. – V. 25. – P. 3316–3320.
3. *Beck M.L.* The LW system: a review and current concepts // *AABB: A Seminar on Recent Advances in Immunohematology.* – Arlington, 1973. – P. 83–100.
4. *Blanchard D., Hermand P., Petit-Le Roux Y.* et al. Preparation of monoclonal antibodies directed against the ICAM-4/LW blood group protein [Abstract] // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78 (Suppl.1). – P. 024.
5. *Bloy C., Blanchard D., Hermand P.* et al. Properties of the blood group LW glycoprotein and preliminary comparison with Rh proteins // *Mol. Immunol.* – 1989. – V. 26. – P. 1013–1019.
6. *Bloy C., Hermand P., Blanchard D.* et al. Surface orientation and antigen properties of Rh and LW polypeptides of the human erythrocyte membrane // *J. Biol. Chem.* – 1990. – V. 265. – P. 21482–21487.
7. *Bloy C., Hermand P., Cherif-Zahar B.* et al. Comparative analysis for two-dimensional iodopeptide mapping of the RhD protein and LW glycoprotein // *Blood.* – 1990. – V. 75. – P. 2245–2249.
8. *Bony V., Gane P., Bailly P., Cartron J.-P.* Time-course expression of polypeptides carrying blood group antigens during human erythroid differentiation // *Brit. J. Haemat.* – 1999. – V. 107. – P. 263–274.
9. *Celano M.J., Levine P.* Anti-LW specificity in autoimmune acquired hemolytic anemia // *Transfusion.* – 1967. – V. 7. – P. 265–268.
10. *Chaplin H., Hunter V.L., Rosche M.E., Shirey R.S.* Long-term in vivo survival of Rh(D)-negative donor red cells in a patient with anti-LW // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 39–43.
11. *Chown B., Kaita H., Lowen B., Lewis M.* Transient production of anti-LW by LW-positive people // *Transfusion.* – 1971. – V. 11. – P. 220–222.

12. *Cummings E., Pisciotto P., Roth G.* Normal survival of Rh₀(D) negative, LW(a+) red cells in a patient with allo-anti-LW^a // *Vox Sang.* – 1984. – V. 46. – P. 286–290.
13. *Daniels G.* Effect of enzymes and chemical modifications of high-frequency red cell antigens // *Immunohematology.* – 1992. – V. 11. – P. 220–222.
14. *DeVeber L.L., Clark D.W., Hunking M., Stroup M.* Maternal anti-LW // *Transfusion.* – 1971. – V. 11. – P. 33–35.
15. *Devenish A.* An example of anti-LW^a in a 10-month-old infant // *Immunohematology.* – 1994. – V. 10. – P. 127–129.
16. *Fisk R.T., Foord A.G.* Observations on the Rh agglutinin of human blood // *Amer. J. Clin. Path.* – 1942. – V. 12. – P. 545–552.
17. *Gibbs M.B.* The quantitative relationship of the Rh-like (LW) and D antigens of human erythrocytes // *Nature.* – 1966. – V. 210. – P. 642–643.
18. *Giles C.M.* The LW blood group: a review // *Immunol. Commun.* – 1980. – V. 9. – P. 225–245.
19. *Giles C.M., Lundsgaard A.* A complex serological investigation involving LW // *Vox Sang.* – 1967. – V. 13. – P. 406–413.
20. *Hernand P., Gane P., Lucien N.* et al. Erythrocyte restricted expression of the LW blood group antigens [Abstract] // *Transfus. Clin. Biol.* – 1996. – V. 3. – 52S.
21. *Hernand P., Gane P., Mattei M.G.* et al. Molecular basis and expression of the LW^a/LW^b blood group polymorphism // *Blood.* – 1995. – V. 86. – P. 1590–1594.
22. *Hernand P., Huet M., Callebaut I.* et al. Binding sites of leukocyte β₂ integrins (LFA-1, Mac-1) on the human ICAM-4/LW blood group proteins // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275. – P. 26002–26010.
23. *Hernand P., LePennec P.Y., Rouger P.* et al. Characterization of the gene encoding the human LW blood group protein in LW+ and LW– phenotypes // *Blood.* – 1996. – V. 87. – P. 2962–2967.
24. *Herron R., Bell A., Poole J.* et al. Reduced survival of isotope-labelled Rh(D)-negative donor red cells in a patient with anti-LW^{ab} // *Vox Sang.* – 1986. – V. 51. – P. 314–317.
25. *Hynes R.O.* Integrins: versality, modulation and signaling in cell adhesion // *Cell.* – 1992. – V. 69. – P. 11–25.
26. *Komatsu F., Kajiwara M.* Transient depression of LW^a antigen with coincident production of anti-LW^{ab} repeated in relapses of malignant lymphoma // *Transfus. Med.* – 1996. – V. 6. – P. 139–143.
27. *Konigshaus G.J., Holland T.I.* The effect of dithiothreitol on the LW antigen // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 536–537.
28. *Landsteiner K., Wiener A.S.* An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood // *Proc. Soc. Exp. Biol. NY.* – 1940. – V. 43. – P. 223.
29. *Levine P.* Rh and LW blood factors // *Int. Convoc. Immunol.*, – Buffalo, NY, 1968. – Basel: Karger 1969. – P. 140–143.
30. *Levine P., Celano M., Fenichel R.* et al. ‘D-like’ antigen in rhesus monkey, human Rh-positive and human Rh negative red blood cells // *J. Immunol.* – 1961. – V. 87. – P. 747–752.
31. *Levine P., Celano M., Fenichel R., Singher H.* A ‘D-like’ antigen in rhesus red blood cells and in Rh-positive and Rh-negative red cells // *Science.* – 1961. – V. 133. – P. 332–333.
32. *Levine P., Celano M.J.* Agglutinating specificity of LW factor in guinea pig and rabbit anti-Rh serums // *Science.* – 1967. – V. 156. – P. 1744–1746.
33. *Levine P., Celano M.J.* Presence of ‘D-like’ antigens on various monkey red blood cells // *Nature.* – 1962. – V. 193. – P. 184–185.
34. *Levine P., Celano M.J., Vos G.H., Morrison J.* The first human blood, – – –/– – –, which lacks the ‘D-like’ antigen // *Nature.* – 1962. – V. 194. – P. 304–305.
35. *Levine P., Celano M.J., Wallace J., Sanger R.* A human ‘D-like’ antibody // *Nature.* – 1963. – V. 198. – P. 596–597.

36. *Levine P., Stetson R.E.* An unusual case of intragroup agglutination // *J. AMA.* – 1939. – V. 113. – P. 126–127.
37. *Lomas C.G., Tippett P.* Use of enzymes in distinguishing anti-LW^a and anti-LW^{ab} from anti-D // *Med. Lab. Sci.* – 1985. – V. 42. – P. 88–89.
38. *Mallinson G., Martin P.G., Anstee D.J.* et al. Identification and partial characterization of the human erythrocyte membrane component(s) that express the antigens of the LW blood-group system // *Biochem J.* – 1986. – V. 234. – P. 649–652.
39. *Moore S.* Identification of red cell membrane components associated with rhesus blood group antigen expression // *Red Cell Membrane Glycoconjugates and Related Genetic Markers* / J.-P. Cartron, C. Rouger, C. Salmon eds. – Paris: Librairie Arnette, 1983. – P. 97–106.
40. *Murray J., Clark E.C.* Production of anti-Rh in guinea pigs from human erythrocyte extracts // *Nature.* – 1952. – V. 169. – P. 886–887.
41. *Napier J.A.F., Rowe G.P.* Transfusion significance of LW^a allo-antibodies // *Vox Sang.* – 1987. – V. 53. – P. 228–230.
42. *Oliveira O.L.P., Thomas D.B., Lomas C.G., Tippett P.* Restricted expression of LW antigen on subsets of human B and T lymphocytes // *J. Immunogenet.* – 1984. – V. 11. – P. 297–303.
43. *Parsons S.F., Spring F.A., Chasis J.A., Anstee D.J.* Erythroid cell adhesion molecules Lutheran and LW in health and disease // *Bailliere's Best Prac. Clin. Haemat.* – 1999. – V. 12. – P. 729–745.
44. *Perkins H.A., McIlroy M., Swanson J.* et al. Transient LW-negative red blood cells and anti-LW in a patient with Hodgkin disease // *Vox Sang.* – 1977. – V. 33. – P. 299–303.
45. *Perrault R.* 'Cold' IgG autologous anti-LW: an immunological comparison with immune anti-LW // *Vox Sang.* – 1973. – V. 24. – P. 150–164.
46. *Polesky H.F., Swanson J., Olson G.* Guinea pig antibodies to ? Rh-Hr precursor // *Proc. 11-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus.* – 1966 / *Bibl. Haemat.* – 1968. – V. 29(1). – P. 384–387.
47. *Poole J., Ford D., Tozer R.* et al. A case of LW(a-b-) in Papua New Guinea [Abstract] // *24-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus.* – 1996. – P. 144.
48. *Race R.R., Sanger R.* *Blood Groups in Man.* – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
49. *Reid M.E., O'Day T.M., Toy P.T.C.Y., Carlson T.* Anti-LW in a transient LW(a-b-) individual: serologic characteristics and clinical significance // *J. Med. Technol.* – 1996. – V. 3. – P. 117–119.
50. *Shaw M.A.* Monoclonal anti LW^{ab} and anti-D reagents recognize a number of different epitopes: use of red cells of non-human primates // *J. Immunogenet.* – 1986. – V. 13. – P. 377–386.
51. *Sistonen P.* A phenotypic association between the blood group antigen Ne^a and Rh antigen D // *Med. Biol.* – 1981. – V. 59. – P. 230–233.
52. *Sistonen P., Green C.A., Lomas C.G., Tippett P.* Genetic polymorphism of the LW blood group system // *Ann. Hum. Genet.* – 1983. – V. 47. – P. 277–284.
53. *Sistonen P., Nevanlinna H.R., Virtaranta-Knowles K.* et al. Ne^a, a new blood group antigen in Finland // *Vox Sang.* – 1981. – V. 40. – P. 352–357.
54. *Sistonen P., Tippett P.* A 'new' allele giving further insight into the LW blood group system // *Vox Sang.* – 1982. – V. 42. – P. 252–255.
55. *Sistonen P., Virtaranta-Knowles K., Denisova R.* et al. The LW^b blood group as a marker of prehistoric Baltic migrations and admixture // *Hum. Hered.* – 1999. – V. 49. – P. 154–158.
56. *Sonneborn H.-H., Ernst M., Voak D.* A new monoclonal anti-LW (BS 87) [Abstract] // *Vox Sang.* – 1994. – V. 67 (Suppl. 2). – P. 114.
57. *Sonneborn H.-H., Uthelmann H., Tills D.* et al. Monoclonal anti-LW^{ab} // *Biotest Bull.* – 1984. – V. 2. – P. 145–148.
58. *Southcott M.J.G., Tanner M.J.A., Anstee D.J.* The expression of human blood group antigens during erythropoiesis in a cell culture system // *Blood.* – 1999. – V. 93. – P. 4425–4435.

59. *Spring F.A., Parsons S.F., Ortlepp S.* et al. Intercellular adhesion molecule-4 binds $\alpha_4\beta_1$ and α_v -family integrins through novel integrin-binding mechanisms // *Blood.* – 2001. – V. 98. – P. 458–466.
60. *Swanson J., Matson G.A.* Third example of a human ‘D-like’ antibody or anti-LW // *Transfusion.* – 1964. – V. 4. – P. 257–261.
61. *Swanson J., Polesky H.F., Matson G.A.* The LW antigen of adult and infant erythrocytes // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P. 560–566.
62. *Swanson J., Scofield T., Krivit W.* et al. Donor-derived LW, Rh and M antibodies in post BMT chimera [Abstract] // *Joint. Congr. Int. Soc. Blood Transfus and AABB,* 1990. – P. 34.
63. *Swanson J.L., Azar M., Miller J., McCullough J.J.* Evidence for heterogeneity of LW antigen revealed in a family study // *Transfusion.* – 1974. – V. 14. – P. 470–474.
64. *Villalba R., Ceballos P., Fornes G.* et al. Clinically significant anti-LW^{ab} by monocyte assay // *Vox Sang.* – 1995. – V. 68. – P. 66–67.
65. *Vos G.H., Petz L.D., Garratty G., Fudenberg H.H.* Autoantibodies in acquired hemolytic anemia with special reference to the LW system // *Blood.* – 1973. – V. 42. – P. 445–453.
66. *Wang J., Springer T.A.* Structural specializations of immunoglobulin superfamily members for adhesoin to integrins and viruses // *Immunol. Rev.* – 1998. – V. 163. – P. 195–215.
67. *White J.C., Rolih S., Wilkinson S.L.* et al. A new example of anti-LW and further studies on heterogeneity of the system // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 368–372.
68. *Wiener A.S., Moor-Jankowski J., Brancato G.J.* LW factor // *Haematologia.* – 1969. – V. 3. – P. 385–393.
69. *Wiener A.S., Socha W.W., Gordon E.B.* Fractionation of human anti-Rh₀ sera by absorption with red cells of apes // *Haematologia.* – 1971. – V. 5. – P. 227–240.

Глава 19.

Система Chido/Rodgers

Антигены Chido/Rodgers (Чидо/Роджерс), подобно антигенам Lewis, не являются эритроцитарными, а адсорбируются на эритроциты из плазмы. Они, так же как и антигены Lewis, обнаружены с помощью реакции агглютинации эритроцитов, и лишь позднее было установлено, что эти антигены присущи не эритроцитам, а C4d-компоненту комплемента. Некоторое количество комплемента всегда присутствует на мембране эритроцитов, и соответствующие антикомплементарные антитела могут вызвать их агглютинацию.

Несмотря на то что антигены Chido и Rodgers являются гуморальной субстанцией, систему Chido/Rodgers классифицируют не с сывороточными, а с эритроцитарными антигенными системами. Ей присвоен номер ISBT 017.

В систему Chido/Rodgers входят шесть антигенов Chido (Ch1–Ch6), два антигена Rodgers (Rg1 и Rg2) и гибридный антиген WH, возникающий в случае сочетания антигенов Ch6 и Rg1 (Giles и соавт. [25, 34]) (табл. 19.1).

Таблица 19.1

Номенклатура антигенов системы Chido/Rodgers

Обозначение		Код ISBT
традиционное	ISBT	
Ch1	CH/RG1	017001
Ch2	CH/RG2	017002
Ch3	CH/RG3	017003
Ch4	CH/RG4	017004
Ch5	CH/RG5	017005
Ch6	CH/RG6	017006
WH	CH/RG7	017007
Rg1	CH/RG11	017011
Rg1	CH/RG12	017012

В номенклатуре ISBT антигены Ch1–Ch6 получили обозначения CH/RG1–CH/RG6, детерминанта WH обозначена как CH/RG7, антигенам Rg1 и Rg2 присвоены буквенно-цифровые обозначения: CH/RG11 и CH/RG12 (см. табл. 19.1). Символы CH/RG8–CH/RG10 оставили для антигенов Ch/Rg, которые могут быть открыты.

Частота антигена Ch1 у европеоидов составляет 96 %, у монголоидов – 100 % (табл. 19.2) (Giles [24], Middleton, Crookston [54]). Частота антигена WH более 15 %.

Посемейные исследования показали кодоминантный характер наследования гена *Ch* и его тесную взаимосвязь с локусом *HLA* (Awdeh и соавт. [3], Middleton и соавт. [55]).

Таблица 19.2

Распределение фенотипов Ch/Rg с англичан и японцев*

Фенотип	Частота (%) среди	
	англичан (n=309)	японцев (n=89)
Rg:1,2	95	100
Rg:1,-2	3	0
Rg:-1,-2	2	0
Ch:1,2,3	88	75
Ch:1,-2,3	5	24
Ch:1,2,-3	3	0
Ch:-1,-2,-3	4	1
Ch:-1,2,-3	Очень редко	
Ch:1,-2,-3	Очень редко	

* По Giles и соавт. [37].

C4-компонент комплемента

Компонент *C4* комплемента представляет собой полипептидную цепь с мол. массой 200 кДа, состоящую из трех фрагментов: α (95 кДа), β (75 кДа) и γ (30 кДа). Все три полипептида гликозилированы и связаны между собой дисульфидными мостиками (рис. 19.1). Цепи α C4A и C4B имеют мол. массу 96 и 94 кДа соответственно (Lundwall и соавт. [48], Roos и соавт. [78, 79]), обладают наибольшей биологической активностью и обуславливают антигенные различия C4-компонента комплемента. Они состоят из относительно большого фрагмента C4b и короткого N-терминального фрагмента C4a. Связанный с мембранной полипептид C4b под влиянием фактора I комплемента преобразуется в C4d. Сходное действие в отношении C4b оказывает трипсин (Law, Reid [45]).

Rosenfield и соавт. [80], используя метод электрофореза, установили, что компонент C4 комплемента неоднороден и состоит из отдельных фракций.

Последующие исследования с помощью иммуноэлектрофореза в геле позволили O'Neill и соавт. [67], Teisberg и соавт. [89] определить, что C4-компонент комплемента у большинства людей присутствует в виде одного из трех типов (рис. 19.2). Первый тип комплемента – C4A (acidic, кислый) – характеризуется четырьмя быстро мигрирующими полосами, второй – C4B (basic, щелочной) – четырьмя медленно мигрирующими полосами, третий (C4AB) имеет обе группы полос. Авторы различали также C4F (fast, быстрый) и C4S (slow, медленный) типы.

Основываясь на результатах посемейных исследований O'Neil и соавт. [67, 68] заключили, что протеины C4A и C4B являются продуктом не двух

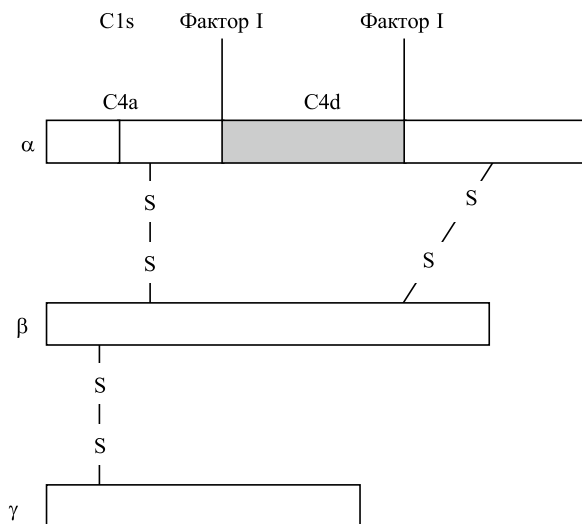


Рис. 19.1. Строение молекулы C4-компонента комплемента. Три цепи соединены дисульфидными связями. Темной штриховкой выделен участок C4d, в котором размещаются детерминанты Chido/Rodgers.

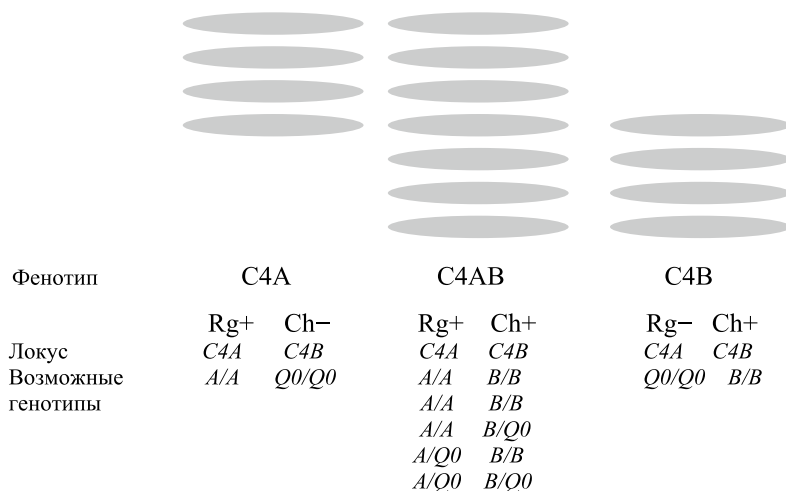


Рис. 19.2. Электрофоретические различия компонента C4 комплемента у лиц с разным фенотипом по системе Chido/Rodgers (по Law и соавт. [45], O'Neill и соавт. [68]).

кодминантных аллелей, а двух тесно связанных между собой локусов *C4A* и *C4B*, в каждом из которых нередко встречаются молчащие аллели. Последние получили обозначения *C4A*Q0* и *C4B*Q0* (*Q0* – аббревиатура от quantity null, ноль вещества). Небольшое число лиц с врожденным дефицитом C4 объясняли низкой частотой гаплотипа *C4A*Q0 C4B*Q0*. По этой причине гомозиготные по указанному гаплотипу C4-дефицитные индивиды встречаются крайне редко.

О'Neil и соавт. [67] показали, что антигены Ch и Rg связаны с C4-компонентом комплемента. Плазма лиц Ch+Rg+ имела оба изотипа (C4A и C4B) компонента C4, плазма индивидов Ch+Rg- содержала C4B-изотип, а плазма лиц Ch-Rg+ – изотип C4A (см. рис. 19.2). Таким образом, антигены Ch и Rg вели себя как производные локусов C4B и C4A соответственно. Дефицит C4-компонента наблюдали только у лиц Ch-Rg- (Atkinson и соавт. [2], Crookston и соавт. [14], Giles и соавт. [36], O'Neill и соавт. [66, 68]). Эритроциты C4-дефицитных лиц реагировали с некоторыми сыворотками анти-Ch и анти-Rg, однако, как было установлено позднее Giles и соавт. [36], положительные реакции были обусловлены присутствием в этих сыворотках сопутствующих анти-HLA-антител.

Как отмечалось выше, эритроциты, сенсibilизированные комплементом *in vitro*, приобретают фенотип донора плазмы, в которой они были инкубированы. Адсорбированный на эритроцитах компонент C4d устойчив к действию трипсина: выраженность эпитопов Ch и Rg на нем сохраняется (Tilley и соавт. [92]).

Двухлокусная генетическая модель протеина C4, предложенная O'Neil и соавт. [66], в целом подтвердилась, хотя последующие исследования показали, что антигены Ch и Rg более полиморфны, чем это должно быть при наличии только двух локусов.

Антигены Ch и Rg

Структурный полиморфизм

Широкие исследования компонента C4, в том числе субстратов, лишенных сиаловых кислот, показали, что указанный протеин полиморфен (Awdeh и соавт. [3], Bruun-Petersen и соавт. [9], Mauff и соавт. [51], Olaisen и соавт. [69]). К настоящему времени известно более 50 его разновидностей, отличающихся электрофоретической подвижностью: 24 разновидности компонента C4A и 27 разновидностей компонента C4B, включая нулевые фенотипы C4A*Q0 и C4B*Q0 (Mauff и соавт. [49, 50, 52]).

Изотипы компонента C4, богатые сиаловыми кислотами и движущиеся к аноду при проведении электрофореза, обозначены C4A, изотипы, движущихся к катоду, – C4B.

Вариантам C4-компонента комплемента и образующим их генам присвоены идентификационные номера [95].

Для европеоидов характерны четыре фенотипа C4A (C4A2, C4A3, C4A4 и C4A6) и три фенотипа C4B (C4B1, C4B2 и C4B3). Наиболее частые варианты C4A3 и C4B1.

Установлено, что C4A эффективнее связывается с аминокислотными остатками, в то время как C4B лучше взаимодействует с гидроксильными группами (Dodds и соавт. [16]). C4B более активен по сравнению с C4A в реакции опосредованного антителами гемолиза эритроцитов (Awdeh и соавт. [3]).

Протеин C4A экспрессирует антигены Rg, протеин C4B – антигены Ch. Существуют исключения из этого правила в виде так называемой обратной антигенности. Так, протеин C4A1 реагирует с анти-Ch-антителами, но не реагирует с антителами анти-Rg, а протеин C4B5 взаимодействует с анти-Rg-антителами и некоторыми образцами анти-Ch (Rittner [75], Roos и соавт. [78]).

Генетический полиморфизм

Гены, кодирующие антигены Ch1 и Rg1, идентифицированы Varba и соавт. [5], Schneider и соавт. [82] посредством ПЦР.

Локус *C4A* имеет величину 22 кб и состоит из 41 экзона; *C4B* имеет протяженность 16 или 22 кб, возникновение укороченного варианта связано с утратой интрона величиной 6,8 кб (Carroll и соавт. [10], Yu [98]).

Гены *C4A* и *C4B* весьма консервативны. При секвенировании ДНК и определении аминокислотных последовательностей выявлено сходство обоих протеинов, превышающее 99 % (Belg и соавт. [6]). Восемь аминокислотных различий внутри α -цепи C4d-фрагмента определяют различия аллотипов C4A и C4B (Belg и соавт. [6, 7], Moulds [58]). Четыре аминокислотных остатка, кодируемых экзоном 26, определяют изотип внутри группы. Так, C4A имеет последовательность Pro-Cys-Pro-Val-Leu-Asp в позициях 1101–1106, для C4B характерна последовательность Leu-Ser-Pro-Val-Ile-His в тех же позициях (Yu и соавт. [101]). Аминокислотные замены в положениях 1054, 1157, 1188 и 1191, кодируемые экзонами 25 и 28, определяют специфичность антигенных детерминант Ch и Rg.

Изменения *C4*-гаплотипов могут быть обусловлены дубликацией генов *C4A* и *C4B*. Некоторые из удвоенных генов (*C4A*3A*2* и *C4B*2B*1*) встречаются с частотой около 1 % среди европеоидов (Bruun-Petersen и соавт. [9], Carroll и соавт. [11], Giles и соавт. [38], Nordhagen и соавт. [62], Raum и соавт. [73]).

Примерно половина молчащих аллелей обусловлена делецией участка ДНК протяженностью 28 кб (Schneider и соавт. [81]).

Carroll и соавт. [12] предположили, что дубликация и делеции приводят к неэквивалентному кроссинговеру. Молчащий аллель *C4A*Q0* может возникать в результате встраивания участка ДНК величиной 2 пн в экзоне 29. Это приводит к формированию стоп-кодона в следующем за ним экзоне 30 (Varba и соавт. [4]). Локус *C4B* может быть полностью заменен копией *C4A* в случае генной конверсии (Braun и соавт. [8], Palsdottir и соавт. [70]). Неэквивалентный кроссинговер с образованием гибридных генов *C4A/B* объясняет возникновение обратной антигенности. При этом возникают протеины C4A и C4B, экспрессирующие необычные антигенные детерминанты Ch и Rg (Giles и соавт. [28], Roos и соавт. [78]).

Молекулярно-генетический анализ 76 гаплотипов показал, что в 58 случаях присутствовало два *C4*-локуса, в 12 – один, в 6 – сразу четыре (Teisberg и соавт. [90]).

Локус *C4B* фланкирован геном *CYP21B* (ген стероидной 21-гидроксилазы), а локус *C4A* – псевдогеном *CYP21A*. Указанные генетические структуры тесно

связаны между собой на хромосоме 6 в регионе III большого комплекса гисто-совместимости. Некоторые гаплотипы *C4A* и *HLA* показывают высокую степень неравновесного сцепления. Так, гаплотип *C4A*Q0* у европеоидов ассоциирован с фенотипом HLA-A1,B8,DR3, у негроидов – с фенотипом HLA-B44,DR2, гаплотип *C4B*Q0* чаще встречается у лиц HLA-B5,B12.

Серологический полиморфизм

С помощью реакции нейтрализации специфических антител выявлено три фенотипа Rodgers: Rg⁺, Rg⁻ и частично ингибирующий Rg⁺ (Longster, Giles [47]), а также четыре фенотипа Chido: Ch⁺, Ch⁻ и два частично ингибирующих Ch⁺ (Giles и соавт. [24], Nordhagen и соавт. [63]).

Идентифицированы две разновидности антител анти-Rodgers (анти-Rg1 и анти-Rg2) и три разновидности антител анти-Chido (анти-Ch1, анти-Ch2 и анти-Ch3), распознающих антигены, имеющие высокую частоту (Giles и соавт. [24, 22, 23]).

Плазма Rg⁺, полностью ингибирующая анти-Rodgers-антитела, была получена от лиц с фенотипом Rg:1,2. Плазма Rg⁻, не ингибирующая указанные антитела, принадлежала индивидам Rg:-1,-2. Частичную ингибицию анти-Rodgers-антител вызывала плазма лиц Rg:1,-2. Фенотип Rg:-1,2 не найден.

Плазма, ингибирующая активность анти-Chido-антител, получена от лиц Ch:1,2,3, плазма, не обладающая такой способностью, – от индивидов Ch:-1,-2,-3. Плазма лиц Ch:1,-2,3, Ch:1,2,-3 и Ch:1,-2,3 вызывала частичную ингибицию антител анти-Chido. Три последних фенотипа встречаются редко (Giles и соавт. [38], Skanes и соавт. [85]). Фенотипы Ch:-1,2,3 и Ch:-1,-2,3 не найдены (Yu и соавт. [100]).

Молекулы C4 экспрессируют антиген Rg1 или Ch1. Оба антигена вместе на эритроцитах не присутствуют.

Частично ингибирующий фенотип Rg:1,-2 находят преимущественно у лиц, наследующих гаплотип *C4A*3A*2B*Q0*. Отмечена выраженная ассоциация фенотипа Ch:1,-2,3 с гаплотипом *C4B*2*, фенотипа Ch:1,2,-3 с гаплотипами *C4A*6B*1* и *C4A*3B*1*. В остальном фенотипы Ch и Rg не коррелируют с аллотипами C4 (Giles и соавт. [28]).

Серология системы Ch/Rg еще более усложнилась после открытия Giles [27] трех новых часто встречающихся антигенов: Ch4, Ch5 и Ch6. Антитела к этим детерминантам могут быть выявлены только с использованием эритроцитов Ch:-1,-2,-3, нагруженных компонентом C4 различных аллотипов, в том числе с обратной антигенностью Ch/Rg.

Антиген Ch4 свойствен всем C4B-аллотипам, но не встречается при наличии нулевых гаплотипов: *C4B*Q0* и *C4A*1B*Q0*. Последний кодирует антигены Ch1 и Ch3 в отсутствие Rg1 и Rg2.

Антиген Ch5 ассоциирован с Ch2 на протеине C4B, но может присутствовать на C4A1 без Ch2.

Антиген Ch6 ассоциирован с Ch3 на протеине C4B, однако в отличие от Ch3 всегда присутствует у лиц Rg:1,-2.

Еще один антиген системы Ch/Rg – WH – был выявлен Giles, Jones [34] у мужчины, получавшего множественные гемотрансфузии. Сыворотка реципиента содержала также антитела анти-Ch1 и анти-Ch4.

Антиген WH экспрессируется в том случае, если присутствуют антигены Ch6 и Rg1 одновременно, а антиген Rg2 отсутствует (Giles, Jones [34], Moulds и соавт. [59]).

Yu и соавт. [99, 100, 101] предложили модель, объясняющую формирование антигенных детерминант Ch/Rg (рис. 19.3). Согласно этой модели, антигены системы Ch/Rg разделяются на два типа.

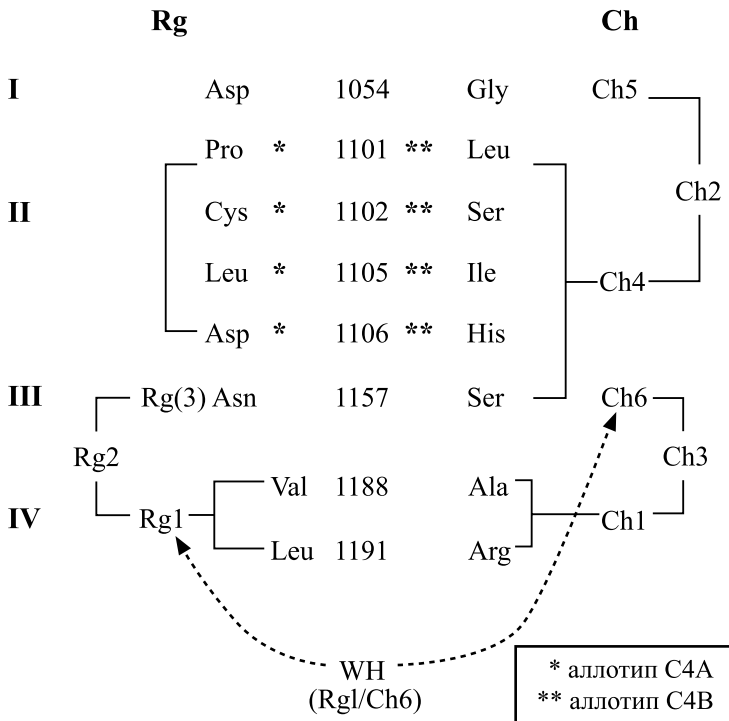


Рис. 19.3. Антигенная модель системы Chido/Rodgers (по Giles и соавт. [39], Yu и соавт. [100]).

Первый тип – мутационные антигены (антигены последовательностей), то есть антигены, специфичность которых обусловлена разной последовательностью (заменами) аминокислот в одних и тех же позициях протеина. К этому типу относятся антигены Ch1, Ch4, Ch5, Ch6 и Rg1.

Второй тип – конформационные антигены. Их экспрессия зависит от того или иного сочетания мутационных антигенов. К конформационным антигенам относятся Ch2, Ch3 и Rg1.

Молекулярная основа мутационных антигенов:

для экспрессии антигена Ch1 необходимо присутствие Ala 1188 и Arg 1191, для экспрессии антигена Ch6 необходимо присутствие Ser 1157, эпитоп Ch4 формируется Leu 1101, Ser 1102, Ile 1105 и His 1106, эпитоп Ch5 формируется Gly 1054, антиген Rg1 присутствует при последовательности Val 1188 и Leu 1191.

Молекулярная основа конформационных антигенов:

эпитоп Ch2 формируется при одновременном присутствии антигенов Ch4 и Ch5, для эпитопа Ch3 необходимо присутствие антигенов Ch1 и Ch6, антиген Rg2 требует присутствия антигена Rg1 и последовательности Asn 1157.

Полагают, что должен существовать еще один мутационный антиген – Rg3, необходимый для конформационного эпитопа Rg2. Одной из его предполагаемых характеристик должна быть последовательность Asn 1157.

Конформационным по своей природе является антиген WH. Он возникает при наличии Val 1188 и Leu 1191 (эпитопа Rg1), а также Ser 1157 (эпитопа Ch6) (Giles, Jones [34], Hellman и соавт. [41]).

Результаты исследования, проведенные Giles и соавт. [37, 39] в 325 семьях, полностью согласуются с моделью, предложенной Yu и соавт. [99, 100, 101].

Методы определения

Эритроциты, сенсibilизированные *in vitro* протеином C4, непосредственно агглютинируются антителами анти-Ch и анти-Rg. Нативные эритроциты реагируют с указанными антителами только в непрямой антиглобулиновой пробе (Tilley и соавт. [92]). Эта особенность связана с низким уровнем адсорбции эритроцитами протеина C4 *in vivo* (Atkinson и соавт. [2]).

Сенсibilизацию эритроцитов комплементом *in vitro* проводят посредством их инкубации со свежей нативной сывороткой в 10% сахарозе. При этом клетки могут быть сенсibilизированы как собственным комплементом, так и привнесенным с плазмой другого АВО-совместимого лица (Giles [26], Tilley и соавт. [92]). Этот методический прием используют при определении группы Ch/Rg, а также при стандартизации антиглобулиновых реагентов (для выявления антикомплемментарных анти-C4-антител, которые считаются нежелательными при выполнении непрямой антиглобулиновой пробы).

Антигены Ch/Rg на нативных эритроцитах, не сенсibilизированных комплементом в 10% сахарозе, разрушаются трипсином, химо трипсином, папаином, фицином и проназой (Atkins [1], Longster, Giles [47], Middleton, Crookston [54], Nordhagen и соавт. [61], Tilley и соавт. [92]). Путем подсчета молекул C4d, связанных с эритроцитами, было показано, что их количество уменьшается в 2 раза после обработки трипсином (Giles и соавт. [29]). Антигены Ch/Rg устойчивы к действию сульфгидрила и сиалидазы, однако эритроциты, обработанные сиалидазой, утрачивают способность адсорбировать комплемент в растворе сахарозы (Wilfert и соавт. [97]). На этом основании полагают, что связывание компонента C4 с

эритроцитами отчасти зависит от сиаловых кислот. В эритроцитах лиц, имеющих редкие группы крови Еп(а-) и М^k по системе MN, содержание сиаловой кислоты низкое, и антигены Ch/Rg на них также слабо выражены (Tippett и соавт. [93]).

Отмечена низкая экспрессия указанных детерминант на эритроцитах пуповинной крови, однако сыворотки крови новорожденных ингибировали антитела анти-Ch и анти-Rg так же активно, как и плазма взрослых людей (Atkins [1], Middleton, Crookston [54], Nordhagen и соавт. [61]).

Существуют 4 основных серологических метода для определения фенотипа Ch/Rg (Daniels [15]).

- прямая агглютинация исследуемых эритроцитов реагентами анти-Ch и анти-Rg;
- нейтрализация активности стандартных реагентов анти-Ch и анти-Rg плазмой обследуемого лица с последующим учетом результатов по пассивной агглютинации стандартных эритроцитов;
- агглютинация эритроцитов, сенсibilизированных собственным компонентом;
- агглютинация аллогенных эритроцитов, сенсibilизированных компонентом обследуемого индивида.

Антигены Ch1, Ch2 и Ch3 выявляют используя нативные эритроциты, без предварительной сенсibilизации компонентом (Atkins [1]).

Предложено несколько методов определения аллотипов C4: иммунофиксация десалилированной плазмы, электрофорез в полиакриламидном геле (SDS-PAGE), иммуноблоттинг с антителами анти-C4, анти-Ch и анти-Rg (Giles, Robson [35], Roos и соавт. [78, 79]).

Антитела анти-Ch и анти-Rg

Антитела анти-Ch обнаружили Harris, Tegoli, Swanson и соавт. в 1967 г. [40]. Все образцы сывороток анти-Ch, имевшихся в распоряжении авторов, были получены от реципиентов, которым производили гемотрансфузии. Шесть из 7 сывороток содержали моноспецифические анти-Ch-антитела. Авторы квалифицировали их как нечеткие из-за низкой avidности положительных реакций. Выраженность антигена, открываемого антителами анти-Ch, сильно варьировала. В некоторых случаях слабopоложительные пробы трудно было отличить от отрицательных. Пробы с адсорбцией антител на эритроцитах также не давали стабильных результатов.

Позднее Middleton и Crookston [54] обнаружили, что активность анти-Ch-антител ингибируется плазмой крови, полученной от лиц Ch+. Плазма лиц Ch- анти-Ch-антитела не ингибировала.

Atkins [1] отметил, что выраженной ингибирующей способностью обладает плазма лиц и со слабоэкспрессированным на эритроцитах антигеном Ch. Таким образом было показано, что реакция нейтрализации специфических анти-Ch-антител плазмой исследуемого лица более приемлема для определения антигенов Chido, чем прямая реакция гемагглютинации.

Molthan [56] и Swanson [87] установили, что эритроциты Ch⁻ можно преобразовать в Ch⁺ путем инкубации в плазме лиц Ch⁺, что еще раз подчеркивает происхождение этого антигена из плазмы.

В 1976 г. Longster и Giles [47] описали анти-Rg-антитела, напоминавшие анти-Ch. Они выявляли антиген, имевший частоту приблизительно 97 %, ингибировались плазмой от лиц Rg⁺. Экспрессия антигена, подобно Ch, также варьировала в широких пределах. Около 3 % обследованных имели фенотип Ch⁻Rg⁻. Оказалось, что этот фенотип ассоциирован с наличием у таких лиц антигена HLA-B8 системы HLA (Giles и соавт. [32], James и соавт. [43]). Ген Rg наследовался кодоминантно.

Образцы плазмы лиц Rg⁺ проявляли неодинаковую активность в реакции ингибции специфических антител. Как было установлено Giles и соавт. [22, 23, 24], Nordhagen и соавт. [62, 63, 64], неполная ингибция антител обусловлена присутствием в сыворотках нескольких разновидностей антител анти-Ch и анти-Rg. Использование стандартизированных реагентов давало более удовлетворительные результаты (Lomas и соавт. [46], Rittner и соавт. [76]).

Особенностью антител системы Chido/Rodgers является их низкая avidность в реакции с нативными эритроцитами, даже если антитела имеют высокий титр. Эритроциты, предварительно сенсibilизированные комплементом в растворе сахарозы, приобретают способность непосредственно агглютинироваться указанными антителами. Этот методический прием часто используют при фенотипировании по Chido/Rodgers и скрининге антител этой системы.

При установлении специфичности антител большое значение придают тестам на ингибцию активности антител смесями сывороток от нескольких лиц. Для ее проведения достаточно 30-минутной экспозиции тестовой сыворотки с исследуемой смесью при комнатной температуре (Issitt, Anstee [42]). Далее активность антител исследуется повторно с эритроцитами, сенсibilизированными комплементом. Исчезновение активности указывает на присутствие антигенов системы Chido/Rodgers.

Практически все сыворотки анти-Rg содержат антитела анти-Rg1 и анти-Rg2. Все сыворотки анти-Ch содержат анти-Ch1-антитела, которые часто оказываются моноспецифическими (Giles и соавт. [22, 23, 33]).

Частота антител в анти-Ch-сыворотках составила: анти-Ch4 – 75 %, анти-Ch2 – 25 %, анти-Ch5 – 16 %, анти-Ch3 – 10 %.

Обнаружено всего по два образца сывороток с антителами анти-Ch6 и анти-WH.

Антитела анти-Ch обычно находили у лиц с нулевым фенотипом – Ch: -1, -2, -3, -4, -5, -6. Антитела анти-Rg присутствовали у индивидов Rg: -1, -2.

Описаны анти-Ch2 + Ch5-антитела у человека, имевшего фенотип Ch: 1, -2, 3, 4, -5, 6 (Giles и соавт. [33]). Анти-Ch2 + Ch4-антитела найдены у индивида Ch: 1, -2, 3, -4, 5, 6 (Fisher и соавт. [21]), анти-Ch1-антитела – у лица группы Ch: -1, -2, -3, -4, 5, 6 (Poole и соавт. [71]). Комбинированные анти-Ch1 + Ch3 + Ch4-антитела присутствовали у индивида Ch: -1, -2, -3, -4, 5 (Poole и соавт. [71]).

В сыворотках крови лиц Ch-Rg- (C4-дефицитных) найдены антитела, которые отличались от всех других антител системы Ch/Rg (Giles, Swanson [36]).

В двух сыворотках анти-Rg, содержавших антитела анти-Rg1 и анти-Rg2, были найдены сопутствующие антитела, открывающие антигенные детерминанты на β -цепях компонента C4 (Robson и соавт. [77]). Антитела не удалось отделить путем адсорбции от анти-Rg2, что указывает на определенную связь между антигеном Rg2 и антигенами β -цепи C4.

К настоящему времени получено большое количество мышинных моноклональных антител к C4-компоненту комплемента человека. Некоторые из них обладают специфичностью анти-Ch1, анти-Rg1 и анти-Ch3 (Chrispeels и соавт. [13], Giles и соавт. [30, 31]).

Клиническое значение

Антитела системы Chido/Rodgers чаще представлены иммуноглобулинами субклассов IgG2 и IgG4 (Szymanski и соавт. [88]), в связи с чем их не относят к трансфузионно опасным. Указанные антитела ни разу не описаны в качестве причины посттрансфузионных осложнений и ГБН.

Тесты с радиоактивной меткой показали, что сроки циркуляции эритроцитов Ch+, введенных реципиентам, имеющим анти-Ch-антитела, не отличаются от контрольных (Harris и соавт. [40], Middleton [53], Moore и соавт. [57], Nordhagen, Aas [60], Silvergleid и соавт. [84], Strohm, Molthan [86], Tilley и соавт. [91]).

Антитела указанной системы описаны как причина анафилактических реакций, которые развились после переливания свежезамороженной плазмы (Lambin и соавт. [44], Westhoff и соавт. [94], Wibaut и соавт. [96]).

Биологическая роль

Компонент C4, как и другие факторы комплемента, участвует в системе иммунологического надзора, обеспечивая постоянство внутренней среды организма, элиминацию стареющих и перерождающихся клеток.

Каскадная активация факторов 1–9 комплемента во взаимодействии с антителами приводит к разрыву мембраны клеток-мишеней и их гибели.

Связь с заболеваниями

Дефицит C4-компонента комплемента и сопровождающий его нулевой фенотип Ch-Rg- наблюдают при системной красной волчанке (СКВ). Одной из причин этого заболевания является неэффективная элиминация аутоиммунных комплексов из-за отсутствия компонента C4 (Moulds [58], Porter [72]).

У больных СКВ наблюдалась делеция гена, контролирующего синтез C4A (Dunkley и соавт. [17], Fan и соавт. [19], Fielder и соавт. [20], O'Neill и соавт. [65], Reveille и соавт. [74]).

Симптомы СКВ существенно чаще проявлялись у лиц Rg-, гомозиготных по гаплотипу C4A*Q0, чем у индивидов Rg+ (Edwards-Moulds и соавт. [18]).

Выявлена также корреляция между гаплотипом *C4A*Q0* и другими видами аутоиммунной патологии: ревматоидным артритом, подострым склерозирующим панэнцефалитом, хроническим активным гепатитом и инсулин-зависимым диабетом (Schenkel-Brunner [83]).

Список литературы

1. *Atkins C.J.* Chido and Rodgers: a serological study of their variations on the red cells and plasma // MSc thesis. – Brunel University, 1985.
2. *Atkinson J.P., Chan A.C., Karp D.R.* et al. Origin of the fourth component of complement related Chido and Rodgers blood group antigens // *Complement.* – 1988. – V. 5. – P. 65–76.
3. *Awdeh Z.I., Alper C.A.* Inherited structural polymorphism of the fourth component of human complement // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1980. – V. 77. – P. 3576–3580.
4. *Barba G., Rittner C., Schneider P.M.* Genetic basis of human complement C4A deficiency: detection of a point mutation leading to nonexpression // *J. Clin. Invest.* – 1993. – V. 91. – P. 1681–1686.
5. *Barba G.M.R., Braun-Heimer L., Rittner C., Schneider P.M.* A new PCR-based typing of the Rodgers and Chido antigenic determinants of the fourth component of human complement // *Eur. J. Immunogenet.* – 1994. – V. 21. – P. 325–339.
6. *Belr K.T., Carroll M.C., Porter R.R.* The structural basis of the multiple forms of human complement component C4 // *Cell.* – 1984. – V. 36. – P. 907–914.
7. *Belr K.T., Yu C.Y., Carroll M.C., Porter R.R.* Polymorphism of human component complement C4 // *Immunogenetics.* – 1985. – V. 21. – P. 173–180.
8. *Braun L., Schneider P.M., Giles C.M.* et al. Null alleles of human complement C4: evidence for pseudogenes at the *C4A* locus and for gene conversion at the *C4B* locus // *J. Exp. Med.* – 1990. – V. 171. – P. 129–140.
9. *Bruun-Petersen G., Lamm L.U., Jakobsen B.K., Kristensen T.* Genetics of complement C4: two homoduplication haplotype *C4S C4S* and *C4F C4F* in a family // *Hum. Genet.* – 1982. – V. 61. – P. 36–38.
10. *Carroll M.C., Alper C.A.* Polymorphism and molecular genetics of human C4 // *Brit. Med. Bull.* – 1987. – V. 43. – P. 50–65.
11. *Carroll M.C., Belt T., Palsdottir A., Porter R.R.* Structure and organization of *C4* genes // *Phil. Trans. R. Soc. London B.* – 1984. – V. 306. – P. 379–388.
12. *Carroll M.C., Palsdottir A., Belt K.T., Porter R.R.* Deletion of complement C4 and steroid 21-hydroxylase genes in the HLA class III region // *EMBO J.* – 1985. – V. 4. – P. 2547–2552.
13. *Chrispeels J., Grabbe J., Stradmann B.* et al. Rapid purification of the fourth component of human complement and production of C4-specific monoclonal antibodies including isotype-specific ones [Abstract] // *Complement.* – 1987. – V. 4. – P. 142.
14. *Crookston M.C., Tilley C.A.* Antigens acquired from plasma by red blood cells and lymphocytes: ABH, Lewis, and C4 (Chido and Rodgers) // *Blood Groups and Other Red Cell Surface Markers in Health and Disease* / C. Salmon, ed. – N.Y: Masson, 1982. – P. 111–123.
15. *Daniels G.L.* Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
16. *Dodds A.W., Law S.-K.A., Porter R.R.* The purification and properties of some less common allotypes of the fourth component of human complement // *Immunogenetics.* – 1986. – V. 24. – P. 279–285.
17. *Dunckley H., Gatenby P.A., Hawkins B.* et al. Deficiency of CA is a genetic determinant of systemic lupus erythematosus // *J. Immunogenet.* – 1987. – V. 14. – P. 209–218.
18. *Edwards-Moulds J., Arnett F.C., Moulds J.J.* Increased incidence of Rodgers negative individuals observed in systemic lupus erythematosus patients [Abstract] // *Transfusion.* – 1989. – V. 29. – 16S.

19. *Fan Q., Uring-Lambert B., Weill B.* et al. Complement component C4 deficiencies and gene alterations in patient with systemic lupus erythematosus // *Eur. J. Immunogenet.* – 1993. – V. 20. – P. 11–21.
20. *Fielder A.H.L., Walport M.J., Batchelor J.R.* et al. Family study of the major histocompatibility complex in patients with systemic lupus erythematosus: importance of null alleles of C4A and C4B in determining disease susceptibility // *Brit. Med. J.* – 1983. – V. 286. – P. 425–428.
21. *Fisher B., Laycock C., Poole J., Powell H.* A new allo anti-Ch specificity in a patient with a rare Ch positive phenotype [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1993. – V. 3 (Suppl.). – P. 84.
22. *Giles C.M.* «Partial inhibition» of anti-Rg and anti-Ch reagents. I. Assessment for Rg/Ch typing by inhibition // *Vox Sang.* – 1985. – V. 48. – P. 160–166.
23. *Giles C.M.* «Partial inhibition» of anti-Rg and anti-Ch reagents. II. Demonstration of separable antibodies for different determinants // *Vox Sang.* – 1985. – V. 48. – P. 167–173.
24. *Giles C.M.* A new genetic variant for Chido // *Vox Sang.* – 1984. – V. 46. – P. 149–156.
25. *Giles C.M.* Antigenic determinants of human C4, Rodgers and Chido // *Exp. Clin. Immunogenet.* – 1988. – V. 5. – P. 99–114.
26. *Giles C.M.* Antigens in plasma // *AABB: A Seminar on Antigens on Blood Cells and Body Fluids.* – Arlington, 1980. – P. 33–49.
27. *Giles C.M.* Three Chido determinants detected on the B5Rg⁺ allotype of human C4: their expression in Ch-typed donors and families // *Hum. Immunol.* – 1987. – V. 18. – P. 111–122.
28. *Giles C.M., Batchelor J.R., Dodi I.A.* et al. C4 and HLA haplotypes associated with partial inhibition of anti-Rg and anti-Ch // *J. Immunogenet.* – 1984. – V. 11. – P. 305–317.
29. *Giles C.M., Davies K.A., Walport M.J.* In vivo and in vitro binding of C4 molecules and agglutination // *Transfusion.* – 1991. – V. 31. – P. 222–228.
30. *Giles C.M., Fielder A.H.L., Lord D.K.* et al. Two monoclonal anti-C4d reagents reacts with epitopes closely related to Rg:1 and Ch:1 // *Immunogenetics.* – 1987. – V. 26. – P. 309–312.
31. *Giles C.M., Ford D.S.* A monoclonal anti-C4d that demonstrates a specificity related to anti-Ch // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 370–374.
32. *Giles C.M., Gedde-Dahl T., Robson E.B.* et al. Rg^a (Rodgers) and HLA region: linkage and associations // *Tissue Antigens.* – 1976. – V. 8. – P. 143–149.
33. *Giles C.M., Hoffman M., Moulds M.* et al. Allo-anti-Chido in a Ch-positive patient // *Vox Sang.* – 1987. – V. 52. – P. 129–133.
34. *Giles C.M., Jones J.W.* A new antigenic determinant for C4 of relatively low frequency // *Immunogenetics.* – 1987. – V. 26. – P. 392–394.
35. *Giles C.M., Robson T.* Immunoblotting human C4 bound to human erythrocytes in vivo and in vitro // *Clin. Exp. Immunol.* – 1991. – V. 84. – P. 263–269.
36. *Giles C.M., Swanson J.L.* Anti-C4 in the serum of transfused C4-deficient patient with systemic lupus erythematosus // *Vox Sang.* – 1984. – V. 46. – P. 291–299.
37. *Giles C.M., Tokunaga K., Zhang W.J.* et al. The antigenic determinants Rg/Ch/H, expressed by Japanese C4 allotypes // *J. Immunogenetics.* – 1988. – V. 15. – P. 267–275.
38. *Giles C.M., Uring-Lambert B., Boks W.* et al. The study of a French family with two duplicated C4A haplotypes // *Hum. Genet.* – 1987. – V. 77. – P. 359–365.
39. *Giles C.M., Uring-Lambert B., Goetz J.* et al. Antigenic determinants expressed by human C4 allotypes: a study of 325 families provides evidence for structural antigenic model // *Immunogenetics.* – 1988. – V. 27. – P. 442–448.
40. *Harris J.P., Tegoli j., Swanson J.* et al. A nebulous antibody responsible for cross-matching difficulties (Chido) // *Vox Sang.* – 1967. – V. 12. – P. 140–142.
41. *Hellman U., Eggersten G., Lundwall A.* et al. Primary sequence differences between Chido and Rodgers variants of tryptic C4d on the human complement system // *FEBS. Lett.* – 1984. – V. 170. – P. 254–258.
42. *Issitt P.D., Anstee D.J.* *Applied Blood Group Serology.* – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.

43. James J., Stiles P., Boyce F., Wright J. The HL-A type of Rg(a⁻) individuals // *Vox Sang.* – 1976. – V. 30. – P. 214–216.
44. Lambin P., LePennec P.Y., Hauptmann G. et al. Adverse transfusion reactions associated with a precipitating anti-C4 antibody of anti-Rodgers specificity // *Vox Sang.* – 1984. – V. 47. – P. 242–249.
45. Law S.K.A., Reid K.B.M. Complement. – 2-nd ed. – Oxford: IRL Press, 1995.
46. Lomas C.G., Green C.A., Akins C., Daniels G.L., Tippett P. A simple method for Ch and Rg testing // *Med. Lab. Sci.* – 1983. – V. 40. – P. 65–66.
47. Longster G., Giles C.M. A new antibody specificity, anti-Rg^a, reacting with a red cell and serum antigen // *Vox Sang.* – 1976. – V. 30. – P. 175–180.
48. Lundwall A., Hellman U., Eggersten G., Sjoquist J. Isolation of tryptic fragments of human C4 expressing Chido and Rodgers antigens // *Mol. Immunol.* – 1982. – V. 19. – P. 1655–1665.
49. Mauff G., Alper C.A., Awdeh Z. et al. Statement on the nomenclature of human C4 allotypes // *Immunology.* – 1983. – V. 164. – P. 184–191.
50. Mauff G., Alper C.A., Dawkins R. et al. C4 nomenclature statement (1990) // *Complement Inflamm.* – 1990. – V. 7. – P. 261–268.
51. Mauff G., Bender K., Giles C.M. et al. Human C4 polymorphism: pedigree analysis of qualitative, quantitative, and functional parameters as a basis for phenotype interpretations // *Hum. Genet.* – 1984. – V. 65. – P. 362–372.
52. Mauff G., Luther B., Schneider P.M. et al. Reference report for complement component C4 // *Exp. Clin. Immunogenet.* – 1998. – V. 15. – P. 249–260.
53. Middleton J. Anti-Chido: a crossmatching problem // *Can. J. Med. Technol.* – 1972. – V. 34. – P. 41–62.
54. Middleton J., Crookston M.C. Chido-substance in plasma // *Vox Sang.* – 1972. – V. 23. – P. 256–261.
55. Middleton J., Crookston M.C., Falk J.A. et al. Linkage of Chido, HL-A // *Tissue Antigens.* – 1974. – V. 4. – P. 366–373.
56. Molthan L. The Chido antigen: some developments [Abstract] // *Joint. Mtg. Am. Assoc. Blood Banks and Int. Soc. Haematol.* – 1972. – P. 57.
57. Moore H.C., Issitt P.D., Pavone B.G. Successful transfusion of Chido-positive blood to two patients with anti-Chido // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 266–269.
58. Moulds J.M. Association of blood group antigens with immunologically important proteins // *Immunobiology of Transfusion Medicine* / G. Garratty, ed. – N.Y.: Dekker, 1994. – P. 273–297.
59. Moulds J.M., Roberts S.L., Wells T.D. DNA sequence analysis of the C4 antigen WH: evidence for two mechanisms of expression // *Immunogenetics.* – 1996. – V. 44. – P. 104–107.
60. Nordhagen R., Aas M. Survival studies of ⁵¹Cr Ch(a⁺) red blood cells in a patient with anti-Ch^a, and massive transfusion of incompatible blood // *Vox Sang.* – 1979. – V. 37. – P. 242–249.
61. Nordhagen R., Heier Larsen A.M., Beckers D. Chido, Rodgers and C4: in vivo and in vitro coating of red blood cells, grouping and antibody detection // *Vox Sang.* – 1979. – V. 37. – P. 170–178.
62. Nordhagen R., Olaisen B., Teisberg P. et al. C4 haplotype products and partial inhibition of anti-Rodgers sera // *J. Immunogenet.* – 1981. – V. 8. – P. 485–491.
63. Nordhagen R., Olaisen B., Teisberg P., Gedde-Dahl T. Association between the electrophoretically-determined C4M haplotype product and partial inhibition of anti-Ch^a // *J. Immunogenet.* – 1980. – V. 7. – P. 301–306.

64. Nordhagen R., Olaisen B., Teisberg P., Gedde-Dahl T. Heterogeneity of the Chido and Rodgers antigens // Proc. 9 Int. Tagung. Gesellschaffr. Forens. Blutgruppenkunde, 1981. – P. 507–517.
65. O'Neill G.J., Berger R., Ballow M. et al. Chido, Rodgers and C4 deficiency // Transplant. Proc. – 1979. – V. 11. – P. 1941–1943.
66. O'Neill G.J. The genetic control of Chido and Rodgers blood groups substances // Semin. Hematol. – 1981. – V. 18. – P. 32–38.
67. O'Neill G.J., Yang S.Y., Dupont B. Two HLA-linked loci controlling the fourth component of complement // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1978. – V. 75. – P. 5165–5169.
68. O'Neill G.J., Yang S.Y., Tegoli J., Berger R., Dupont B. Chido and Rodgers blood groups are distinct antigenic components of human complement C4 // Nature. – 1978. – V. 273. – P. 668–670.
69. Olaisen B., Teisberg P., Gedde-Dahl T. The C4 system: formal and popular genetics // Hum. Genet. – 1979. – V. 50. – P. 187–192.
70. Palsdottir A., Arnason A., Fossdal R., Jensson O. Gene organization of haplotypes expressing two different C4A allotypes // Hum. Genet. – 1987. – V. 76. – P. 220–224.
71. Poole J., Moulds J.M., Fisher B. et al. Two Ch⁺ individuals with allo anti-Ch [Abstract] // Transfusion. – 1996. – V. 36. – 55S.
72. Porter R.R. Complement polymorphism, the major histocompatibility complex and associated diseases: a speculation // Mol. Biol. Med. – 1983. – V. 1. – P. 161–168.
73. Raum D., Awdeh Z., Andersen J. et al. Human C4 haplotypes with duplicated C4A of C4B // Amer. J. Hum. Genet. – 1984. – V. 36. – P. 72–79.
74. Reveille J.D., Arnett F.C., Wilson R.W. et al. Null alleles of the fourth component of complement and HLA haplotypes in familial systemic lupus erythematosus in three ethnic groups // J. Immunogenet. – 1985. – V. 21. – P. 299–311.
75. Rittner C., Gils C.M., Roos M.H. et al. Genetics of human C4 polymorphism: detection and segregation of rare and duplicated haplotypes // Immunogenetics. – 1984. – V. 19. – P. 321–333.
76. Rittner Ch., Tippett P., Giles C.M. et al. An international reference typing for Ch and Rg determinants on rare human C4 allotypes // Vox Sang. – 1984. – V. 46. – P. 224–234.
77. Robson T., Heard R.N.S., Giles C.M. An epitope on C4 β light (L) chains detected by human anti-Rg; its relationship with β chain polymorphism and MHC associations // Immunogenetics. – 1989. – V. 30. – P. 344–349.
78. Roos M.H., Giles C.M., Demant P. et al. Rodgers (Rg) and Chido (Ch) determinants of human C4: characterization of two C4 B5 subtypes, one of which contains Rg and Ch determinants // J. Immunol. – 1984. – V. 133. – P. 2634–2640.
79. Roos M.H., Mollenhauer E., Demant P., Rittner C. A molecular basis for the two locus model of human complement component 4 // Nature. – 1982. – V. 29. – P. 854–856.
80. Rosenfield S.I., Ruddy S., Austen K.F. Structural polymorphism of the fourth component of human complement // J. Clin. Invest. – 1969. – V. 48. – P. 2283–2292.
81. Schneider P.M., Carroll M.C., Alper C.A. et al. Polymorphism of the human complement C4 and steroid 21-hydroxylase genes: restriction fragment length polymorphisms revealing structural deletions, homoduplications, and size variants // J. Clin. Invest. – 1986. – V. 87. – P. 650–657.
82. Schneider P.M., Stradman-Bellinghausen B., Rittner C. Genetic polymorphism of the fourth component of human complement: Population study and proposal for a revised nomenclature based on genomic PCR typing of Rodgers and Chido determinants // Eur. J. Immunogenet. – 1996. – V. 23. – P. 335–344.
83. Schenkel-Brunner H. Human Blood Groups. Chemical and Biochemical Basis of Antigen Specificity. – 2-nd. ed. – Wien, NY: Springer-Verlag, 2000. – 637 p.
84. Silvergield A.J., Wells R.F., Haffleigh E.B. et al. Compatibility test using ⁵¹Chromium-labeled red blood cells in cross-match positive patient // Transfusion. – 1978. – V. 18. – P. 8–14.

85. Skanes V.M., Larsen B., Giles C.M. C4B3 allotype with a novel Ch phenotype // Immunogenet. – 1985. – V. 22. – P. 609–616.
86. Strohm P.L., Molthan L. Successful transfusion results using Rg(a+) blood in four patients with anti-Rg^a // Vox Sang. – 1983. – V. 45. – P. 48–52.
87. Swanson J.L. Laboratory problems associated with leukocyte antibodies // AABB: A Seminar on Recent Advances in Immunohematology. – Arlington, 1973. – P. 121–153.
88. Szymanski I.O., Huff S.R., Delsignore R. An autoanalyzer test to determine immunoglobulin class and IgG subclass of blood group antibodies // Transfusion. – 1982. – V. 22. – P. 90–95.
89. Teisberg P., Akeson I., Olaisen B. et al. Genetic polymorphism of C4 in man and localization of a structural C4 locus to the HLA gene complex of chromosome 6 // Nature. – 1976. – V. 264. – P. 253.
90. Teisberg P., Jonassen R., Mevag B. et al. Restriction fragment length polymorphisms of the complement component C4 loci on chromosome 6: studies with emphasis on the determination of gene number // Ann. Hum. Genet. – 1985. – V. 52. – P. 77–84.
91. Tilley C.A., Crookston M.C., Haddad S.A., Shumak K.H. Red blood cell survival studies in patients with anti-Ch^a, anti-Yk^a, anti-Ge, and anti-Vel // Transfusion. – 1977. – V. 17. – P. 169–172.
92. Tilley C.A., Romans D.G., Crookston M.C. Localisation of Chido and Rodgers determinants to the C4d fragment of human C4 // Nature. – 1978. – V. 276. – P. 713–715.
93. Tippett P., Storry J.R., Walker P.S. et al. Glycophorin A-deficient red cells may have a weak expression of C4-bound Ch and Rg antigens // Immunohematology. – 1996. – V. 12. – P. 4–7.
94. Westhoff C.M., Sipherd B.D., Wylie D.E., Toalson L.D. Severe anaphylactic reactions following transfusions of platelets to a patient with anti-Ch // Transfusion. – 1992. – V. 32. – P. 576–579.
95. WHO-IUIS Nomenclature Sub-Committee. Revised nomenclature for human complement component C4 // Eur. J. Immunogenet. – 1993. – V. 20. – P. 301–305.
96. Wibaut B., Mannessier L., Horbez C. et al. Anaphylactic reactions associated with anti-Chido antibody following platelet transfusions // Vox Sang. – 1995. – V. 69. – P. 150–151.
97. Wilfert K., Atkins C.J., Tippett P. Ch and Rg antigens on sialidase treated red cells [Abstract] // Transfus. Med. – 1991. – V. 1 (Suppl.). – P. 57.
98. Yu C.Y. The complete exon - intron structure of a human complement component *C4A* gene: DNA sequences, polymorphism, and linkage to the 21-hydroxylase gene // J. Immunol. – 1991. – V. 146. – P. 1057–1066.
99. Yu C.Y., Belr K.T., Giles C.M. et al. Structural basis of the polymorphism of human complement components C4A and C4B: gene size, reactivity and antigenicity // EMBO J. – 1986. – V. 5. – P. 2873–2881.
100. Yu C.Y., Campbell R.D., Porter R.R. A structural model for the location of the Rodgers and Chido antigenic determinants and their correlation with the human complement component C4A/C4B isotypes // Immunogenetics. – 1988. – V. 27. – P. 399–405.
101. Yu C.Y., Campbell R.D., Porter R.R. Definitive RFLPs to distinguish between human complement components C4A/C4B isotypes and the major Rodgers/Chido determinants: application to the study of *C4* null alleles // Immunogenetics. – 1987. – V. 25. – P. 383–390.

Глава 20.

Система Gerbich

В систему Gerbich (Гербич) входят 8 антигенов, 3 из них – часто встречающиеся, 5 встречаются редко (табл. 20.1). Они располагаются в сиалогликопротеинах мембраны эритроцитов, получивших название гликофорин С (GPC) и гликофорин D (GPD). Гликофорин D представляет собой укороченный вариант гликофорина С.

Синтез указанных двух гликофоринов контролируется одним геном – *GYPC*. В нем имеются два иницирующих участка, обеспечивающих синтез длинных и укороченных цепей, – GPC и GPD соответственно. Ген *GYPC* в составе четырех экзонов размещен на хромосоме 2 в позиции q14–q21.

Часто встречающиеся антигены Gerbich (Ge2, Ge3 и Ge4) представлены соответствующими аминокислотными последовательностями. Редко встречающиеся антигены (Wb, An^a и Dh^a) являются результатом отдельных точковых мутаций в различных участках гена *GYPC*. Редкий антиген Ls^a возникает вследствие дупликации экзона 3 указанного гена (см. табл. 20.1).

Таблица 20.1

Антигены Gerbich*

Обозначение		Относительная частота, %	Локализация на гликофоре
традиционное	ISBT		
Ge2	GE2	> 99	N-терминальный участок GPD
Ge3	GE3	> 99	Аминокислоты в позициях 42–50 GPC и 21 – 29 GPD
Ge4	GE4	> 99	N-терминальный участок GPC
Webb	GE5	< 1	Asn 8 Ser GPC
Ls ^a	GE6	< 1	GPC и GPD, кодируемый <i>GYPC</i> с дупликацией экзона 3
An ^a	GE7	< 1	Ala 2 Ser GPD
Dh ^a	GE8	< 1	Leu 14 Phe GPC
GEIS	GE9	< 1	Thr 32Asn GPC и Thr 11 Asn GPD

* Daniels [24], Issitt, Anstee [41], Reid и соавт. [97, 99].

Выделяют 3 редких фенотипа Gerbich, для которых характерно отсутствие одного антигена и более: Ge:–2,3,4 (фенотип Yussef, сокращенно Yus), Ge:–2,–3,4 (фенотип Gerbich) и Ge:–2,–3,–4 (фенотип Leach). Указанные три фенотипа являются следствием трех вариантов делеций: экзона 2, экзона 3, экзона 3 и 4 одновременно.

Лица, не содержащие антигенов Ge2, Ge3 и Ge4, встречаются, в основном, среди аборигенов Меланезии и Австралии. Редкие антигены обнаружены у представителей всех рас. Большинство антител системы Gerbich – IgM естественного происхождения, некоторые из них (анти-Ge2 и анти-Ge3) относятся к IgG. Трансфузионных осложнений и ГБН антитела Gerbich не вызывают.

Гликофорины С и D

К гликофоринам относят гликопротеины с высоким содержанием сиаловых кислот. Они идентифицируются посредством электрофореза в додецилсульфатном полиакриламидном геле (SDS-PAGE). Большая часть гликофоринов мембраны эритроцитов (более 90 %) представлена вариантами А и В. Эти гликофорины несут антигены системы MNS.

Меньшую по величине долю (около 7 %) составляют два других высокомолекулярных варианта гликофорина – С и D. Их представительство в мембране эритроцитов составляет 6 и 1 % соответственно (Furthmayr [33]). Гликофорины С и D несут антигены Gerbich.

Гликофорины А и В не связаны с гликофоринами С и D. Их синтез контролируют гены, расположенные на разных хромосомах.

Гликофорин С известен как протеин CD236С, β- и γ-сиалогликопротеин, PAS-2'. Гликофорин D имеет синонимы: компонент D и компонент E.

Мол. масса гликофоринов С и D 40 и 30 кДа соответственно (Reid [92], Colin, Le Van Kim [17], King [46]). Исследования с использованием Fab-фрагментов МКА к антигенам Gerbich показали, что один эритроцит содержит 143 тыс. молекул гликофорина С и 82 тыс. молекул гликофорина D (Smythe и соавт. [115]).

Расшифрована аминокислотная последовательность гликофоринов С и D (рис. 20.1) (Colin и соавт. [19], Dahg и соавт. [20]).

	* * * ♦ *	*	* * * *	* * * *	
NH ₂	MWSTRSPNST	AWPLSLEPDP	GMA SASTTMH	TTTIAEPDPG	MSGWPDGRME
GPC	1		22		50
GPD	1		29		
	<u>TSTPTIMDIV</u>	VIAGVIAAVA	IVLVSLLFVM	<u>LRYMYRHKGT</u>	YHTNEAKGTE
GPC	51				100
GPC	30		79		
	FAESADAALQ	GDPALQDAGD	SSRKEYFI	COOH	
GPC	101			128	
GPD	80			107	

Рис. 20.1. Аминокислотная последовательность гликофоринов С и D.

* участки O-гликозилирования; ♦ участок N-гликозилирования; одной линией выделены аминокислотные последовательности трансмембранного домена, двумя линиями – участки связывания для протеинов 4.1R и p55 соответственно.

Гликофорин С имеет три домена. Первый из них, экстрацеллюлярный N-терминальный гликозилированный (позиции 1–57) содержит N-связанный

олигосахарид в положении Asn 8 и 12 участков О-гликозилирования. Второй домен – трансмембранный гидрофобный (позиции 58–81), третий домен – цитоплазматический С-терминальный (позиции 82–128) (Colin и соавт. [19], High, Tanner [38]). Цитоплазматический домен гликофорина С связан с цитоскелетоном. N-терминальный участок ассоциирован с трансмембранными гликофоридами А и В.

Аминокислотная последовательность гликофорина D определена частично, поскольку N-терминальный участок его блокирован (El-Maliki и соавт. [32]). Гликофорин D представляет собой укороченный вариант гликофорина С без N-терминальной последовательности из 21 аминокислоты. Он идентичен гликофору С по аминокислотам в позициях 22–128.

Гликофорин D не имеет участков N-гликозилирования, поскольку не содержит N-терминального домена (Dahr и соавт. [21]). Антиген Ge3, представленный аминокислотной последовательностью в позициях 40–50 на гликофоре С, присутствует также на гликофоре D (High и соавт. [39]);

Антигенные детерминанты, распознаваемые ксеногенными моно- и поликлональными антителами, расположены на цитоплазматических доменах гликофоринов С и D (El-Maliki и соавт. [32], King и соавт. [48], Reid и соавт. [94]).

Структура гена *GYPC*

Несмотря на высокую степень гомологии гликофоринов С и D, гомолог гена *GYPC* на уровне кДНК идентифицировать не удалось. Это свидетельствует о том, что самостоятельного гена, контролирующего синтез гликофорина D, не существует. Оба типа гликофоринов кодирует один и тот же ген *GYPC* (Le Van Kim и соавт. [52], Tanner и соавт. [120]). Как установили Таннер и соавт., различия гликофоринов С и D обусловлены мутацией иРНК гена *GYPC*, в результате чего трансляция начинается с двух разных точек, соответственно, синтезируются два гомологичных полипептида разной длины.

Структура гена *GYPC* и схема его функционирования исследованы (рис. 20.2–20.5, табл. 20.2).

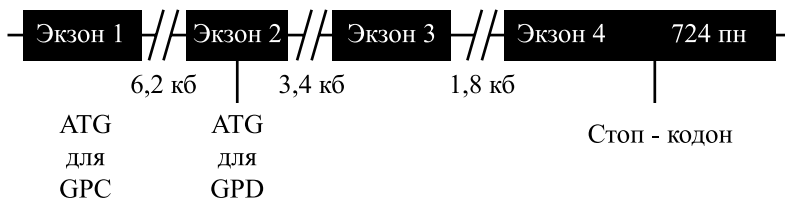


Рис. 20.2. Генетическая карта локуса *GYPC* (по Reid, Lomas-Francis [97]).

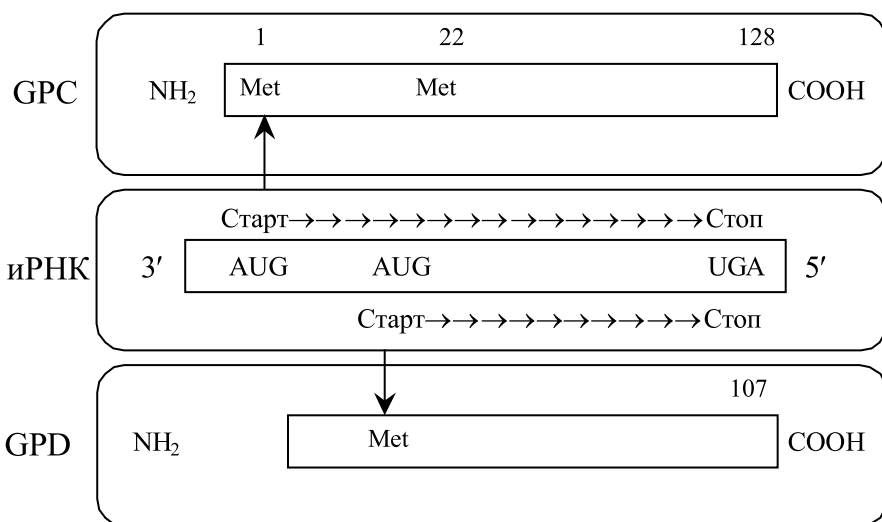


Рис. 20.3. Схема синтеза гликофоринов С и D геном GYPC из двух стартовых точек (по Daniels [24]).

Таблица 20.2

Организация гена GYPC

Экзон	Позиции кодируемых аминокислот в гликофореине		Локализация и специфичность антигена
	GPC	GPD	
1	1–16		N-терминальный участок и часть экстрацеллюлярного домена GPC; N-гликан; Ge4
2	17–35	1–14	Met 22 на GPC, часть экстрацеллюлярного домена GPC и GPD, включая его N-терминальный участок, Ge2 на GPD
3	36–63	15–42	Часть экстрацеллюлярного домена GPC и GPD, участок расщепления для трипсина на обоих гликофориных, Ge3
4	64–128	43–107	Трансмембранный и цитоплазматические домены обоих гликофоринов

Трансляция начинается с AUG-кодона (метионина), представленного в ДНК триплетом AEG. Вновь синтезированные полипептиды имеют метионин в N-области, хотя последний отщепляется от зрелого протеина. Последовательность РНК вблизи стартового кодона гликофорина С (CCAGGAAUGU) отдалена от стартовой последовательности (CC(A/G)SSAUGG). Последовательность (CCGGGGAUGG) кодона метионина в позиции 22 на гликофореине С находится ближе к стартовому участку (Tanner и соавт. [120]). Таким образом, первая стартовая точка (для метионина в позиции 1),

с которой начинается трансляция, иногда не считывается. Второй участок, с которого может начаться трансляция, кодирует метионин в позиции 22. В этом случае синтезируется гликофорин D, который, как отмечалось выше, идентичен гликофоруину С в позициях 22–128 (см. рис. 20.3). Возможность двух вариантов трансляции одного и того же гена подтверждена экспериментами с трансфекцией кДНК *GYPC* в клетки COS-7. Указанные клетки продуцировали оба типа гликофоринов. Трансфекция этой линии кДНК с делециями ATG (кодона метионина) приводила к продукции только гликофорина D. В случае замены ATG на ACG в позиции 22 синтезировался гликофорин С. В случае замены обоих кодонов ATG в позициях 1 и 22 гликофорины не синтезировались. Мутация в нуклеотиде 4 (ATG Т → ATG G) повышала экспрессию гликофорина С в 2 раза по сравнению с выраженностью гликофорина D (Le Van Kim и соавт. [54]).

Ген *GYPC* представлен четырьмя экзонами общей протяженностью 13,5 кб (см. табл. 20.2, рис. 20.2) (Colin и соавт. [18], High и соавт. [39]).

Эзоны 1–3 кодируют экстрацеллюлярные домены гликофоринов С и D, экзон 4 – трансмембранный и цитоплазматический домены. Экзоны 2 и 3 имеют высокую степень сходства, что объясняется происхождением экзонов путем дупликации, хотя при этом экзон 3 содержит вставочную последовательность из 27 пар нуклеотидов, которой нет в экзоне 2. Указанная вставка кодирует аминокислоты в позициях 42–50 гликофорина С (Colin и соавт. [16]), Le Van Kim и соавт. [53]).

На рис. 20.4 и 20.5 представлена схема неравновесного кроссинговера и варианты гена *GYPC*, приводящие к возникновению редких антигенов и фенотипов Gerbich.

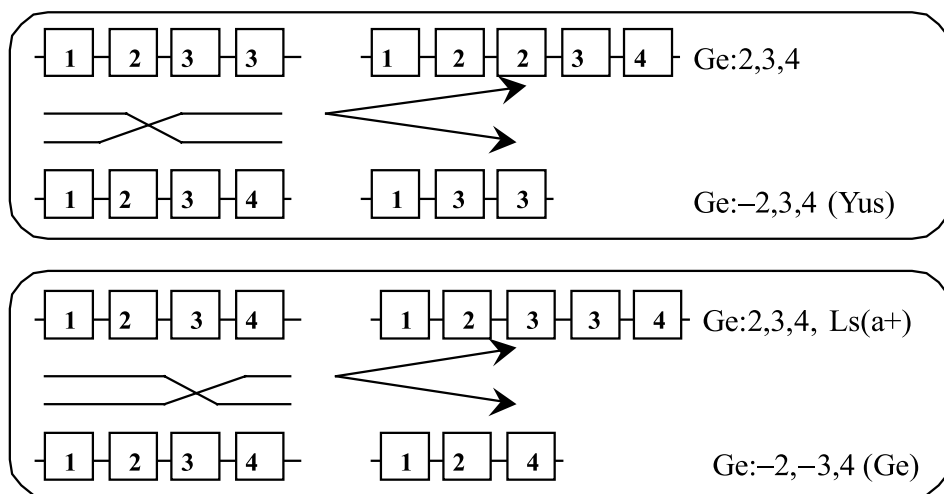


Рис. 20. 4. Неравновесный кроссинговер, приводящий к возникновению необычных вариантов гена *GYPC* (по Daniels [24]).

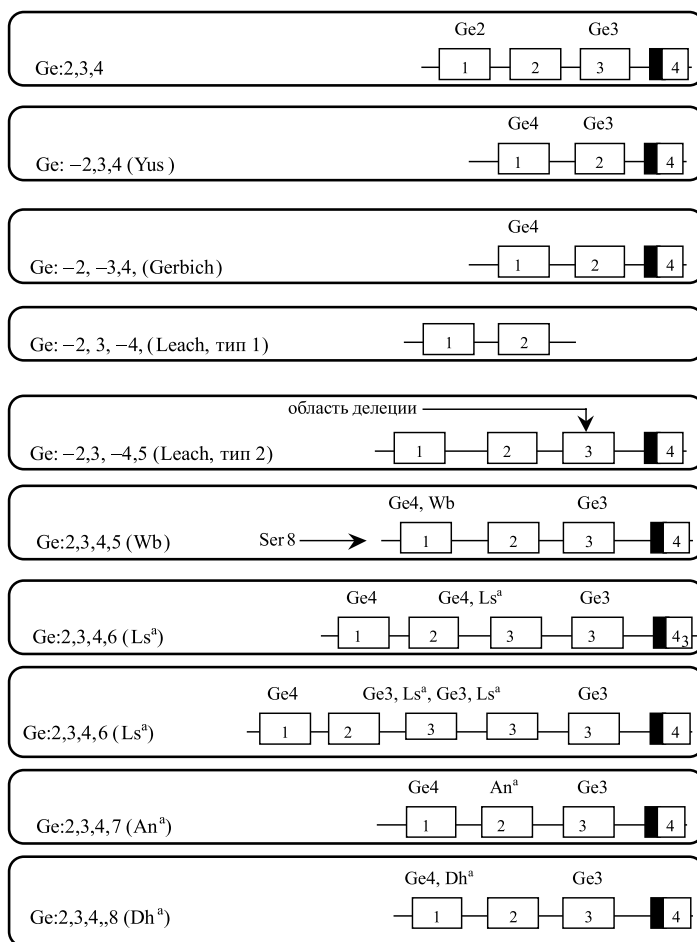


Рис. 20.5. Организация редких вариантов гена *GYPC* (по Daniels [24]).

Часто встречающиеся антигены Gerbich

В 1960-х годах полагали, что существует один антиген Gerbich, выявляемый сывороткой миссис Gerbich и двумя другими однотипно реагирующими сыворотками. Этот антиген был описан Rosenfield и соавт. [106] и позднее получил обозначение Ge3. В 1961 г. Barnes и Lewis [6] нашли еще один антиген этой системы – Ge2, выявляемый сывороткой миссис Yussef. И наконец, в середине 80-х годов Anstee и соавт. [5], Daniels и соавт. [26], McShane и Chung [67] обнаружили антитела, идентифицирующие третий часто встречающийся антиген – Ge4.

Ge2, Ge3 и Ge4

Как установили Barnes и Lewis [6], эритроциты миссис Yussef, жительницы Кипра турецкого происхождения, агглютинировались сывороткой Gerbich, но не реагировали с сыворотками анти-Ge, полученными от других лиц Ge-. Сыворотка миссис Yussef содержала антитела, реагировавшие со всеми

образцами эритроцитов за исключением собственных эритроцитов и эритроцитов трех ранее найденных Ge-отрицательных лиц. Адсорбция сыворотки Gerbich эритроцитами Yussef полностью устраняла ее активность. Таким образом, с помощью двух разнореагирующих сывороток (Gerbich и Yussef) были идентифицированы два антигена системы Gerbich.

Обследование жителей Папуа – Новой Гвинеи позволило получить новые данные об этой системе. Booth и соавт. [10, 11] нашли Gerbich-ассоциированные антитела у меланезийца Ge⁺, которые не реагировали с эритроцитами лиц, имевших фенотип Gerbich и Yus, а также с эритроцитами 15 % меланезийцев Ge⁺. Стало очевидным, что существует третья разновидность анти-Ge-антител, с помощью которой можно идентифицировать три Ge-отрицательных фенотипа, каждый из которых лишен одного из трех антигенов, составляющих систему Gerbich (табл. 20.3).

Таблица 20.3

Редкие фенотипы Gerbich

Носительница антител	Фенотип	Специфичность антител
Mrs. Yussef	Ge:-2,3,4	анти-Ge2
Mrs. Gerbich	Ge:-2,-3,4	анти-Ge3
Mrs. Leach	Ge:-2,-3,-4	анти-Ge4

Однако эритроциты меланезийца Ge:-1,2,3 и его анти-Ge1-сыворотка вскоре стали недоступны. Соответственно, меланезийский вариант Gerbich-отрицательного фенотипа (Ge:-1,2,3) и анти-Ge1-антитела не вошли в классификацию и больше не используются (Booth и соавт. [11, 61], Daniels [24]).

Anstee и соавт. [5] и Daniels и соавт. [26] обнаружили, что некоторые исследованные ими моноклональные антитела обладали Gerbich-ассоциированной специфичностью. Эти антитела реагировали со всеми образцами эритроцитов Ge⁺ и Ge⁻, включая эритроциты Ge:-2,-3. В то же время были найдены образцы эритроцитов Ge:-2,-3, которые не реагировали с Gerbich-ассоциированными МКА (Anstee и соавт. [4, 5]). Этот Gerbich-отрицательный фенотип получил название Leach. Антитела, имевшиеся у миссис Leach, давали реакции, сходные с реакциями Gerbich-ассоциированных МКА. Антиген, открываемый ими, получил обозначение Ge4 (McShane, Chung [67]). Фенотип Leach обозначен в цифровой номенклатуре как Ge:-2,-3,-4. Все другие образцы эритроцитов содержат антиген Ge4 (см. табл. 20.3).

Посредством иммуноблоттинга с использованием нескольких образцов анти-Ge2-антител показано, что антиген Ge2 располагается на гликофоре D (рис. 20.6). Гликофорин С не содержит этот антиген (Dahr и соавт. [22], Reid и соавт. [94]). Эпитопы Ge2 расположены на N-терминальном пептиде гликофорина D (аминокислоты в позициях 1–27) (Dahr и соавт. [22]). Обработка эритроцитов трипсином или папаином разрушает антиген Ge2, в то время как химотрипсин и проназа на него не действуют (Daniels [25]). Примерно половина образцов анти-Ge2-антител реагировала слабее с эритроцитами, обработанными сиалидазой (Daniels [25]).

Поскольку гликофорин D является укороченным аналогом гликофорина C анти-Ge2-антитела могут распознать аминокислотную последовательность, если она находится на N-терминальном участке гликофорина D, но не на гомологичном участке гликофорина C. Вместе с тем в образовании эпитопа Ge2 могут участвовать свободные аминокислотные группы гликофорина D. Некоторые образцы анти-Ge2-антител не реагируют с эритроцитами, обработанными уксусным ангидридом. Это дает основание полагать, что аминокислотные группы также вовлечены в формирование эпитопов, распознаваемых анти-Ge2-антителами. Анти-Ge2-антитела, по видимому, являются гетерогенными и распознают эпитопы на разных участках гликофорина D, в том числе на N-терминальном участке (Daniels и соавт. [28]).

Подобно антигену Ge2, антиген Ge3 разрушается трипсином. К химотрипсину и проназе он устойчив. В отличие от Ge2 антиген Ge3 устойчив к действию папаина (Mohammed и соавт. [70]). Соответственно эритроциты, обработанные папином, можно использовать для дифференциации антител анти-Ge2 от анти-Ge3 при отсутствии эритроцитов редкого фенотипа Ge: -2,3,4.

Методом иммуноблоттинга с МКА было показано, что эпитопы Ge3 локализируются на гликофоринах C и D (рис. 20.6) (Dahg и соавт. [22], Loirat и соавт. [56, 57], Reid и соавт. [94], Smythe и соавт. [115]). Аллоиммунные анти-Ge3-антитела удавалось элюировать с гликофоринов обоих типов (Reid и соавт. [94]).

Антиген Ge3 кодируется экзоном 3 *GYP*C. При делеции указанного участка антиген Ge3 отсутствует. Делеция экзона 2 не приводит к исчезновению экспрессии Ge3. Экзоны 2 и 3 имеют большое сходство и различаются лишь вставкой из 27 нуклеотидов, кодирующих аминокислоты в позициях 42–50 на гликофоре C и 21–29 – на гликофоре D, поэтому эпитопы Ge3 присутствуют именно в указанных областях соответствующих гликофоринов (Dahg и соавт. [22]).

Антиген Ge4 располагается в N-терминальной части гликофорина C (см. рис. 20.6). На гликофоре D он отсутствует (Anstee и соавт. [4, 5], Dahg и соавт. [21], Daniels и соавт. [29]).

Детальный анализ специфических МКА показал, что некоторым из них для связывания эпитопами Ge4 требовалась аминокислотная группа в позиции Met1 на гликофоре C. В то же время другие МКА распознавали эпитопы среди первых 20 аминокислот гликофорина C и Met1 в реакцию вовлечен не был (Anstee и соавт. [5], Dahg и соавт. [21]). Более значимым для связывания антител оказалось O-гликозилирование гликофорина C. Антиген Ge4 разрушается трипсином и папином.

Фенотип Gerbich-нуль

Gerbich-отрицательные фенотипы у европеоидов крайне редки. При обследовании более 45 тыс. европейцев Gerbich-отрицательный фенотип выявлен лишь у одного (табл. 20.4). Существенно чаще люди, лишенные антигенов Gerbich, встречаются среди жителей Папуа – Новой Гвинеи.

Многие Gerbich-отрицательные лица выявлены в связи с присутствием в сыворотке их крови антител Gerbich (Anstee и соавт. [5], Barnes, Lewis [6], Daniels

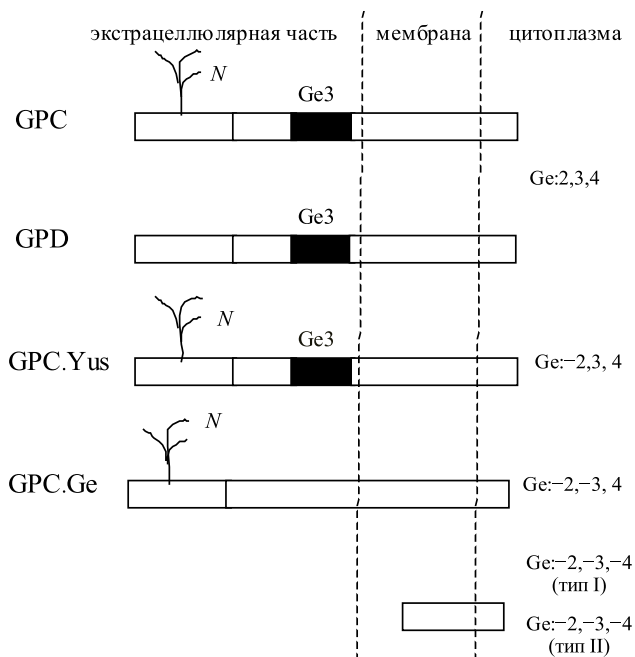


Рис. 20.6. Локализация эпитопов Ge2–4 на гликофореине С и D (по Daniels [24]).

и соавт. [29, 3], McLouglin, Rogers [66], Muller и соавт. [74], Nunn и соавт. [78], Okubo и соавт. [81], Peddle и соавт. [87], Reid и соавт. [91, 98], Rosenfield и соавт. [106], Rountree и соавт. [107], Sacks и соавт. [108]).

Фенотип Yus (Ge:–2,3,4) встречается реже, чем Ge:–2,–3, но такое соотношение может отражать лишь неодинаковую способность лиц с указанным фенотипом к антителообразованию (Daniels [25], Reid и соавт. [91]).

Лица Ge:–2,3,4 были обнаружены среди арабов, турок-киприотов и евреев, а также у негров.

Исследования посредством SDS-PAGE и иммуноблоттинга с МКА показано, что эритроциты Ge:–2,3,4 не содержат гликофорины С и D. Однако они несут гликофорин-С-подобную структуру с мол. массой 32,5–36,5 кДа, промежуточную между гликофорины С и D (Anstee и соавт. [5], Dahr и соавт. [23], Reid и соавт. [94]). В эритроцитах гетерозигот *GYPC/GYPC.Yus* гликофорины С и D присутствуют (Reid и соавт. [102]).

Анализ геномной и кодирующей ДНК показал, что лица Ge:–2,3,4 гомозиготны по гену *GYPC.Yus*, в котором экзон 2 подвергся делеции (Chang и соавт. [13], High и соавт. [39], Johnson, Daniels [44]). Продуктом указанного гена является гликофорин-С-подобный протеин без аминокислот в позициях 17–35, экспрессия антигенов Ge3 и Ge4 при этом сохранена. Вторая стартовая точка трансляции (Met 22) отсутствует, поэтому не происходит синтеза гликофорина D, несущего антиген Ge2.

Частота Gerbich-отрицательных фенотипов у разных народов

Реагент, использованный при обследовании	Популяция	Количество обследованных	Количество лиц Ge-	Источник
Анти-Ge2	Англичане, датчане	28 331	0	[66, 90, 106]
Анти-Ge3	Жители Нью-Йорка	11 000	0	[106]
	Французы	5 912	1	[74, 90]
Всего:		45 243	1	
Анти-Ge2	Жители Папуа – Новой Гвинеи:			
	провинция Сепик	748	182	[11]
	провинция Моробе	1 014	517	
Всего:		1 762	699	
Анти-Ge (точная специфичность неизвестна)	Жители Таиланда	4 253	1	[12]
Анти-Ge2	Японцы	22 000	0	[81]

Фенотип Ge:–2, 3, 4 может быть также результатом гетерозиготности по *GYP.C.Yus/GYP.C.Ge* (Loirat и соавт. [58], Moulds и соавт. [72]). У 5 из 10 лиц Ge:–2, 3 определялись оба типа гликофоринов – Yus и Ge (Moulds и соавт. [72]).

Фенотип Ge:–2, –3,4 является типичным Gerbich-отрицательным. Он оказался полиморфным в некоторых районах Папуа – Новой Гвинеи (Booth, McLouglin и соавт. [11]). В других географических зонах земного шара фенотип Ge:–2, –3 встречается крайне редко, лишь в единичных случаях он был найден у европеоидов и негроидов, а также у монголоидов (японцев) и австралоидов (полинезийцев). Посемейные исследования показали, что гены, обуславливающие фенотип Ge:–2, –3, передаются по наследству (Nunn и соавт. [78], Okubo и соавт. [81], Reid и соавт. [100, 102], Rosenfield и соавт. [106]).

Подобно эритроцитам Ge:–2,3,4, эритроциты Ge:–2, –3 не содержат гликофорины C и D, однако несут гликофорин-C-подобную структуру GPC.Ge с мол. массой 30,5–34,5 кДа, несколько меньшей по сравнению с мол. массой GPC.Yus. По электрофоретической подвижности вещество GPC.Ge занимает промежуточное положение между гликофорины C и D (Anstee и соавт. [5], Dahr и соавт. [23], Reid и соавт. [94]). Гликофорин Gerbich-типа (GPC.Ge) содержит антиген Ge4, антиген Ge3 в нем отсутствует (Anstee и соавт. [5], Reid и соавт. [94]). В отличие от гликофоринов C, D и GPC.Yus, GPC.Ge устойчив к действию трипсина (Anstee и соавт. [5]). Моноклональные антитела к GPC.Ge (анти-Ge4) агглютинируют эритроциты Ge:–2, –3,4, обработанные трипсином. Они также агглютинируют эритроциты лиц, гетерозиготных по гену $Ge^{-2,-3,4}$.

Фенотип Ge:–2, –3,4 возникает в результате делеции экзона 3 *GPC* (Colin и соавт. [18], Chang и соавт. [13], High и соавт. [39], Loirat и соавт. [58], Serjeantson

и соавт. [110]). Аллель *GPC.Ge* кодирует гликофорин-С-подобную структуру, лишенную аминокислот в положениях 36–63. *GPC.Ge* несколько меньше гликофорина *GPC.Yus*, поскольку экзон 2 лишен вставки из 27 нуклеотидов, присутствующей в экзоне 3.

Еще один Gerbich-отрицательный фенотип, $Ge:-2,-3,-4$, получил обозначение Leach. Он является истинно нулевым фенотипом: эритроциты лиц с указанной редкой группой крови лишены всех антигенов системы Gerbich. В литературе имеются описания шести лиц $Ge:-2,-3,-4$. Все они оказались европеоидами (англичане, американцы) (Anstee и соавт. [5], Daniels и соавт. [30], McShane, Chung [67], Reid и соавт. [98], Rountree и соавт. [107]).

В двух семьях удалось показать наследование рецессивных генов, обуславливающих возникновение фенотипа $Ge:-2,-3,-4$ (Daniels и соавт. [30], Reid и соавт. [98]). На эритроцитах лиц с этой крайне редкой группой крови гликофорины С и D полностью отсутствуют (Anstee и соавт. [5], Daniels и соавт. [30], High и соавт. [39], Reid и соавт. [94, 98]).

Фенотип Leach ($Ge:-2,-3,-4$) может быть обусловлен разными причинами. У 5 не состоящих в родстве лиц, выявлена делеция экзона 3 и 4 гена *GYPC* (High и соавт. [39], Johnson, Daniels [44], Telen и соавт. [121], Winardi и соавт. [129]). В то же время из ретикулоцитов лиц $Ge:-2,-3,-4$ были выделены обычные транскрипты гена *GYPC* (Winardi и соавт. [129]).

У другого индивида $Ge:-2,-3,-4$ выделен полноценный ген *GYPC*, однако при секвенировании экзона 3 отмечена мутация, образующая стоп-кодон в позиции 56 (Telen и соавт. [121]). При этом не транслировалась большая часть экзона 3 и весь экзон 4. Тем не менее у обследуемых был выявлен небольшой фрагмент с мол. массой 12 кДа, напоминавший терминальную часть гликофоринов С и D (Pinder и соавт. [88]). В связи с этим высказано предположение, что трансляция дефектного гена *GYPC* может начинаться в других точках.

Имеется несколько сообщений о низкой экспрессии на эритроцитах $Ge:-2,-3$ антигенов Kell. Степень подавления у индивидов $Ge:-2,-3$ варьировала (Anstee и соавт. [5], Daniels и соавт. [25, 30], McShane, Chung [67], Nash и соавт. [77], Okubo и соавт. [81]). Снижение экспрессии отмечено в отношении часто встречающихся антигенов Kell, в также антигена KEL1. У одного индивида отмечена слабая экспрессия антигена KEL11 (Daniels [25]), выраженность других антигенов соответствовала норме. В 9 из 11 образцов эритроцитов $Ge:-2,-3$ отмечена слабая выраженность антигенов Kell. В то же время шесть образцов эритроцитов $Ge:-2,3$ имели нормальную экспрессию этих антигенов.

У 4 лиц $Ge:-2,-3,-4$ экспрессия антигенов Kell была слабой (Anstee и соавт. [5], Daniels и соавт. [30], McShane, Chung [67]).

Фенотипическая зависимость антигенов Kell от системы Gerbich реализуется, по-видимому, не на генетическом уровне, поскольку гены, контролирующие синтез вещества Gerbich и вещества Kell, расположены на разных хромосомах и непосредственное влияние их друг на друга исключено.

Редко встречающиеся антигены Gerbich

К системе Gerbich отнесены 4 редких антигена: Wb, Ls^a, An^a и Dh^a, получившие обозначения GE5, GE6, GE7 и GE8. Они были включены в систему Gerbich в основном по результатам биохимических исследований, в которых было установлено место их расположения на гликофоридах C и D.

В эритроцитах обладателей редких антигенов Gerbich наряду с атипичными гликофоридами, несущими указанные редкие антигены, содержатся нормальные гликофорины C и D. Индивиды, гомозиготные по редким антигенам, не выявлены.

Wb

Антиген Wb (Webb) описали Simmons и Albrey [112] в 1963 г. Антитела анти-Wb присутствовали в одной из сывороток для определения группы крови АВО. Три образца анти-Wb-антител обнаружено при проведении скрининга 7544 сывороток (Bloomfield и соавт. [9], Race, Sanger [90]).

На эритроцитах Wb⁺ гликофорин C частично замещен атипичным гликофорином (GPC.Wb), имеющим более низкую мол. массу (на 3 кДа ниже, чем гликофорин C) (Macdonald, Gerns [60], Reid и соавт. [101]).

В эритроцитах лиц Wb⁻ указанный атипичный гликофорин отсутствует. Однако обработка эритроцитов Wb⁻ эндогликозилазой F, которая отщепляет N-связанные олигосахариды, приводила к уменьшению мол. массы гликофорина C до значений, соответствующих таковым у GPC.Wb. Обработка эндогликозилазой F гликофорина GPC.Wb не оказывала на него влияния.

У лиц Wb⁺ выявлена мутация A 23 G в экзоне 1 гена *GYPC*, ведущая к замещению аспарагиновой кислоты серином в позиции 8 молекулы гликофорина C (Chang и соавт. [13], Telen и соавт. [122]).

У лиц Wb⁻ аспарагиновая кислота в положении 8 N-гликозилирована, что обуславливает большую мол. массу нормального гликофорина C по сравнению с атипичным гликофорином GPC.Wb, который в этой точке не N-гликозилирован. Неизвестно, подвергается ли аспарагиновая кислота в положении 8 O-гликозилированию, что, возможно, могло бы привести к появлению нового редкого антигенного эпитопа Gerbich.

Антиген Wb разрушается трипсином и сиалидазой, но устойчив к химотрипсину (Macdonald, Gerns [60], Reid и соавт. [95,101]).

Ls^a

Антигены Ls^a (Lewis II) и R1^a при сравнении оказались одним и тем же антигеном (Kornstad и соавт. [50, 51]). Он выявляется у финнов и негров с частотой около 2 %, у других народов он встречается реже (табл. 20.5).

Анти-Ls^a-антитела впервые выявлены в анти-B-реагенте для определения группы крови АВО. Другие образцы идентифицированы в сыворотках с комбинированными антителами (Kornstad [50]), а также при выполнении проб на

индивидуальную совместимость перед гемотрансфузией (Clark, Dorman [14]). Антитела анти-Ls^a в одном случае сопровождали ГБН, потребовавшую для лечения обменного переливания крови, однако их причинная роль в ГБН осталась недоказанной (Sistonen [113]). Один образец анти-Ls^a найден при скрининге 4000 сывороток европеоидов (Kornstad и соавт. [51], Race, Sanger [90]). При обследовании 44 000 доноров японцев найдено 19 образцов сывороток с антителами анти-Ls^a (Onodera и соавт. [82]).

Таблица 20.5

Распределение редких антигенов Gerbich у разных народов

Антиген	Популяция	Количество		Частота, %	Источник
		обследованных	из них Ge+		
Wb (GE5)	Белые австралийцы	3 550	2	0,06	[112]
	Англичане	15 815	3	0,02	[90]
	Валлийцы	10 117	8	0,08	[9]
	Японцы	3 470	0	0,00	[9, 40, 75]
Ls ^a (GE6)	Финны	1 113	18	1,62	[15, 90]
	Норвежцы	7 151	8	0,11	[50]
	Американские негры	110	1	0,91	[90]
	Негры Вест-Индии	878	9	1,03	[90]
	Негры Западной Африки	81	2	2,04	[90]
	Японцы	200 000	8	0,004	[82]
	Англичане	5 887	0	0,00	[90]
An ^a (GE7)	Финны	10 000	6	0,06	[34]
	Шведы	3 266	2	0,06	[34]
Dh ^a (GE8)	Датчане	2 493	0	0,00	[45]

Антиген Ls^a чувствителен к действию трипсина, но устойчив к фицину и сиалидазе (Macdonald и соавт. [59]). Ассоциация фактора Ls^a с системой Gerbich установлена по наличию на эритроцитах лиц Ls(a+) необычных молекул гликофоринов C и D в дополнение к нормальным. Необычные гликофорины имели мол. массу, превышающую на 5,5 кДа мол. массу нормальных гликофоринов C и D (Macdonald и соавт. [59]).

Указанные атипичные гликофорины реагировали с антителами анти-Ge3. Гликофорин GPC.Ls^a взаимодействовал с МКА анти-Ge4 и связывал антитела анти-Ge2.

У лиц Ls(a+) выявлена дупликация экзона 3 гена *GYPC*. Присутствие второго экзона 3 объясняет повышенное содержание в эритроцитах Ge3+

гликофорина GPC.Ls^a и гликофорина GPD.Ls^a.

Предполагается, что возникновение фенотипов Ge:–2,3,4 и Ge:–2,–3,4 является результатом кроссинговера участков с делециями в экзонах 2 и 3 (Colin и соавт. [18], High и соавт. [39]). Неравновесный кроссинговер ведет к образованию гена *GYPC* с удвоением и выпадением отдельных участков экзонов 2 и 3. Удвоение экзона 3 приводит к синтезу необычной аминокислотной последовательности, которую, очевидно, и распознают анти-Ls^a-антитела. Синтетический пептид (TPTIMDIVVIA-EPDRG), представляющий собой 11 аминокислот, кодируемых областью 3' экзона 3, и 5 аминокислот, кодируемых областью 5', ингибировал активность анти-Ls^a-антител (Storry и соавт. [119]).

Удвоение экзона 2 не приводило к какой-либо необычной аминокислотной последовательности в гликофоре и не сопровождалось появлением новой антигенной специфичности Gerbich.

Моноклональные антитела к одному из эпитопов гликофорина C (CBC-96) реагировали с эритроцитами Ls(a+) сильнее и в существенно большем разведении, чем с эритроцитами Ls(a–).

Onodera и соавт. [82], Uchikawa и соавт. [125, 126] исследовали эритроциты 200 000 доноров японцев с помощью МКА анти-CBC-96 и нашли 60 образцов эритроцитов, дававших сильные положительные реакции; 8 из них были Ls(a+). Среди указанных 8 образцов в 1 образце эритроцитов экспрессия антигена Ls^a была особенно высока. Эритроциты содержали необычные гликофорины C и D (GPC.KS и GPD.KS), отличавшиеся от гликофоринов GPC.Ls^a и GPD.Ls^a большей (на 6 кДа) мол. массой. Молекулярно-генетическое исследование показало утроение экзона 3 гена *GYPC*. У 40 (0,02 %) лиц выявлено удвоение экзона 2 *GYPC* вследствие неравновесного кроссинговера. В отдельных случаях кроссинговер сопровождался делецией части экзона 2, что обуславливало возникновение фенотипа Ge:–2,3,4. У 6 (0,003 %) лиц указанные выше авторы выявили учетверение экзона 2, которое, как и ожидали авторы, не сопровождалось появлением качественно новых антигенов Gerbich (High и соавт. [39]).

An^a

Редкий антиген An^a (Ahoenen) описан Furuhejm и соавт. [34]. Его частота составляет 0,06 % среди финнов и шведов. Антитела анти-An^a имели естественное происхождение и встречались с частотой 1 : 1000 среди здоровых лиц (Furuhejm и соавт. [34]).

Антиген An^a разрушался под воздействием трипсина, папаина и сиалидазы.

Daniels и соавт. [28] посредством иммуноблоттинга с выделенными из эритроцитов An(a+) гликофоридами показали, что антиген An^a располагается в гликофоре D, а в гликофоре C он отсутствует. При анализе кДНК 2 лиц An(a+) выявлена нуклеотидная замена G 67 T в экзоне 2. Данная мутация приводила к замене аланина на серин в позиции 23 гликофорина C и позиции 2 гликофорина D. Результаты титрования анти-Ge2-антител с использованием

эритроцитов An(a+) и An(a-) указывали на то, что гликофорин GPD.An^a вариабелен. Некоторые образцы анти-Ge2-антител с ним не реагировали.

Dh^a

Антитела анти-Dh^a обнаружили Jorgensen и соавт. [45] у датчанина при проведении пробы на индивидуальную совместимость перед гемотрансфузией. Антитела относились к IgM и, судя по анамнезу реципиента, имели естественное происхождение. Вскоре найдены еще 2 донора, имевших анти-Dh^a-антитела, что позволило Spring и соавт. [117] обследовать три поколения одной английской семьи и выявить 8 человек Dh(a+).

Антиген Dh^a оказался устойчив к действию химотрипсина. Обработка эритроцитов трипсином, фицином, папаином, проназой и сиалидазой его разрушала (Jorgensen и соавт. [45], Spring и соавт. [117]).

Посредством иммуноблоттинга с использованием специфических антител и гликофорина, выделенного из эритроцитов, показано, что антигенные детерминанты Dh^a расположены на гликофоре C. На гликофоре D антиген Dh^a отсутствует, поскольку контролирующий его кодон расположен вне участка, обеспечивающего синтез гликофорина D (Spring [118]).

При обследовании 2 сибсов Dh(a+) с использованием молекулярно-генетических методов выявлена нуклеотидная замена C 40 T в экзоне 1 гена *GYP*C и соответственно замещение лейцина на фенилаланин в позиции 14 (King и соавт. [46]).

Антиген Dh^a не разрушался эндогликозидазой F и не был N-гликозилирован в позиции 8, которую занимает аспарагиновая кислота (Spring [118]). Тот факт, что антиген Dh^a чувствителен к сиалидазе, дал основание полагать, что для формирования эпитопов Dh^a необходимо O-гликозилирование гликофорина C. Искусственно сконструированный пептид NSTAWPFSLEPNPG, повторяющий последовательность 8–21 гликофорина GPC.Dh^a, специфически ингибировал анти-Dh^a-антитела (Storry и соавт. [119]).

GEIS

В 2004 г. появилось краткое сообщение Yabe и соавт. [130] о выявлении у японской женщины антител к редко встречающемуся антигену – IS. Авторы установили, что антитела открывают эпитопы, расположенные на гликофоринах C и D. Экспрессия антигена была обусловлена заменой треонина на аспарагин в положении 32 гликофорина C и позиции 11 гликофорина D. Указанная мутация явилась результатом замещения C 95 A. Антиген обнаружен только у японцев. Его частота менее 0,1 %. В 2004 г. указанный антиген включен в систему Gerbich с обозначением GEIS (GE9).

Антитела Gerbich

Чаще антитела к антигенам системы Gerbich выявляли у лиц, имевших беременность и гемотрансфузии (Race, Sanger [90]), описаны также антитела естественного происхождения (Booth, McLouglin [11], Loirat и соавт. [58], McLouglin, Rogers [66], Okubo и соавт. [81]) и аутоиммунного (Gottsche и соавт. [35], Poole и соавт. [89], Reynolds и соавт. [105], Sererat и соавт. [109], Shulman и соавт. [111]).

Чаще встречаются анти-Ge₂-антитела. Они образуются у лиц Ge:–2,3,4, Ge:–2,–3,4 и Ge:–2,–3,–4.

Из 17 образцов антител, выявленных у лиц Ge:–2,–3,4, 13 имели специфичность анти-Ge₂, 4 – анти-Ge₃ (Daniels [25]).

Из 6 обладателей фенотипа Leach (Ge:–2,–3,–4) анти-Ge₂-антитела имели 4 человека, анти-Ge₃ – 1, анти-Ge₄ – 1 (Anstee и соавт. [5], Daniels и соавт. [30], McShane, Chung [67], Reid и соавт. [98], Rountree и соавт. [107]).

Среди 664 обследованных меланезийцев Ge – 38 (13 %) имели анти-Ge-антитела, причем число мужчин и женщин среди них было примерно одинаковым (Booth, McLouglin [11]). Некоторые образцы антител были IgM, большинство относилось к IgG, главным образом к IgG₁ (Vengelen-Tyler, Morel [127]).

В некоторых публикациях анти-Ge-антитела идентифицировали как анти-Ge_{1,2} и как анти-Ge:1,2,3, однако адсорбция эритроцитами Ge:–2,3,4 полностью истощала эти антитела, в том числе существенно убывала анти-Ge₂-активность (Booth и соавт. [10, 11]).

McShane и Chung [67] нашли аллоиммунные анти-Ge₄-антитела у сенсibilизированной женщины с фенотипом Ge:–2,–3,–4, Leach.

Daniels и соавт. [29] выявили анти-Ge₄-антитела в сыворотке крови больного с транзиторным дефицитом гликофорина C.

Получен ряд серий МКА, специфичность которых в серологических реакциях соответствовала анти-Ge₄ (Anderson и соавт. [3], Anstee и соавт. [4, 5], Dahr и соавт. [21], Daniels и соавт. [26], Smythe и соавт. [115], Telen и соавт. [123]).

Антитела Gerbich регистрировали на эритроцитах новорожденных, у которых прямая антиглобулиновая проба была положительной. Их удавалось элюировать. Вместе с тем они не вызывали клинически выраженной ГБН, хотя в ряде случаев относились к субклассу IgG₃ и положительно реагировали в тестах с монослоем моноцитов (Peddle и соавт. [87], Reid и соавт. [91], Miller и соавт. [68], Rosenfield и соавт. [106], Sacks и соавт. [108]).

У больного Ge:–2,–3,4, имевшего анти-Ge-антитела, после переливания трех доз серологически несовместимых эритроцитов наблюдалась желтуха, продолжительность циркуляции перелитых эритроцитов была уменьшена (Smart и соавт. [114]). Другому больному, имевшему анти-Ge₂-антитела, перелили 16 доз несовместимых эритроцитов. Через 3 недели после гемотрансфузий признаков гемолиза *in vivo* не наблюдали (Mochizuki и соавт. [69]).

Проверка приживаемости несовместимых эритроцитов *in vivo* в большинстве

случаев показала, что антитела Gerbich не относятся к трансфузионно опасным (DiNapoli и соавт. [31], Nance и соавт. [76], Pearson и соавт. [86], Tilley и соавт. [124]).

Один образец анти-Ge-антител реагировал с эритроцитами Rh_{null}, -D- и некоторыми из других вариантов Rh-Hr (Issitt и соавт. [41]).

Описаны аутоантитела Gerbich. В 4 случаях они вызвали тяжелую форму аутоиммунной гемолитической анемии. В 3 из них аутоантитела имели анти-Ge2-специфичность (Gottsche и соавт. [35], Reynolds и соавт. [105], Sererat и соавт. [109]), в одном – анти-Ge3 (Shulman и соавт. [111]). В одном случае аутоантитела относились к IgA (Gottsche и соавт. [35]), в другом – к IgM (Sererat и соавт. [109]). У одного больного Ge+ с наличием аутоантител анти-Ge2 прямой антиглобулиновый тест был отрицательным, аутоантитела выявлялись только после их элюции с эритроцитов (Poole и соавт. [89]). Методом иммуноблоттинга с двумя образцами аутоантител анти-Ge2 было показано, что они взаимодействуют только с гликофоорином C. Это отличает их от большинства аллоиммунных антител той же специфичности, которые реагируют с эпитопами Ge2 на гликофоорине D (Poole и соавт. [89], Reid и соавт. [104]). У больных, имевших аутоантитела анти-Ge2, экспрессия антигена Ge2 была снижена.

Аутоантитела анти-Ge3 в иммуноблоттинге взаимодействовали с гликофооринами обоих типов и по этому свойству имели сходство с аллоиммунными анти-Ge3-антителами (Reid и соавт. [104]).

Обнаружены аутоантитела с анти-Ge4-подобной специфичностью у пациентки Ge:2,3,4, страдавшей апластической анемией. Эритроциты больной имели эллипсоидную форму. Аутоантитела не вызывали гемолиза *in vivo* (Beattie, Sigmund [7], Daniels и соавт. [29]). Они реагировали с гликофооринами GPC, GPC.Ge и GPC.Yus, с гликофоорином D не реагировали (Daniels и соавт. [29]). Количество гликофоорина C в эритроцитах было снижено, гликофоорина D – нормальное. Через 2 года аутоантитела исчезли, содержание глифоорина C в эритроцитах нормализовалось, эллиптоцитоз не наблюдался. Тем не менее сыворотки из ранее полученных проб продолжали реагировать с эритроцитами женщины (Daniels и соавт. [29]).

Описан необычный случай, когда у больной женщины были найдены анти-Ge2-антитела, при этом ее эритроциты агглютинировались двадцатью образцами аллоиммунных сывороток анти-Ge2, двумя сыворотками, содержащими аутоантитела анти-Ge2, четырьмя сыворотками анти-Ge3 и одной сывороткой анти-Ge4. Эритроциты больной не реагировали с собственной сывороткой, одной сывороткой анти-Ge2, одной сывороткой анти-Ge3 и одной сывороткой, содержавшей аутоантитела анти-Ge4. Эритроциты больной содержали гликофоорины C, D и GPC.Ge. С помощью молекулярно-генетических методов было показано, что больная имела два очень редких гена *GYP*C. Один из них (*GPC.Ge*-подобный) кодировал гликофорин GPC.Ge, другой имел мутацию A 173 T в экзоне 3. Мутация приводила к замене аспарагина на валин в позиции 58 гликофоорина C и в позиции 37 гликофоорина D. Антитела, выявленные у больной, реагировали с гликофоорином C, имеющим аспарагиновую кислоту в положении 58. С гликофоорином, имеющим в этой позиции валин, антитела больной не реагировали (King и соавт. [49]).

Получено несколько серий моноклональных антител, распознающих Gerbich-подобные антигены на гликофореине С, расположенные вблизи области N-гликозилирования. В серологических реакциях они проявляли себя как анти-Ge4 (Anderson и соавт. [3], Anstee и соавт. [4, 5], Dahr и соавт. [21], Daniels и соавт. [26], Loirat и соавт. [56], Reid и соавт. [96], Smythe и соавт. [115], Telen и соавт. [123], Uchikawa и соавт. [126], Villeval и соавт. [128]). Большинство распознаваемых этими антителами эпитопов содержало метионин в позиции 1, в формировании некоторых эпитопов участвовали аминокислоты в позиции 16–23 (Reid и соавт. [96], Uchikawa и соавт. [126]).

Мышиные МКА анти-Ge2 связывались с гликофорином С (Reid и соавт. [96, 102]) или обоими гликофоридами одновременно.

Показано, что МКА анти-Ge2 распознают аминокислоты в позиции 36–39 и 31–40 (Janvier и соавт. [43], Reid и соавт. [96]). Один образец МКА анти-Ge2 реагировал с гликофорином GPC.Ge, однако с эритроцитами Ge:–2,–3,4 (Gerbich) реакции не было (Janvier и соавт. [43]). Другой образец МКА анти-Ge2 класса IgM распознавал эпитоп, расположенный в последовательности 15–22 на гликофореине С, но при этом не реагировал с эритроцитами Ge:–2,–3,4 (Loirat и соавт. [55]). МКА показывали перекрестные реакции с эпитопом в последовательности 22–27, расположенной в цитоплазматическом N-терминальном домене протеина полосы 3.

Получено несколько мышиных МКА со специфичностью анти-Ge3 (Loirat и соавт. [56, 57], Smythe и соавт. [115]).

Биологическая роль, физиологические функции

Гликофорины С и D прикреплены к цитоскелету и являются лигандом между протеинами мембраны и цитоплазмы. По данным разных исследователей, от 20 до 61 % лиц с нулевым фенотипом Gerbich (Ge:–2,–3,–4) имели эритроциты эллипсоидной формы (Reid и соавт. [94, 98], Anstee и соавт. [4, 5], Daniels и соавт. [30]). Мембрана эритроцитов Ge:–2,–3,–4 в связи с отсутствием гликофоринов С и D имеет пониженную упругость (Nash и соавт. [77]), вследствие чего возникает эллипсоцитоз. Описаны два брата Ge:–2,–3,–4, у которых была хроническая гемолитическая анемия (Rountree и соавт. [107]).

Эритроциты Ge:–2,–3,4 и Ge:–2,3,4 не отличаются от обычных по форме и упругости мембраны (Anstee и соавт. [5], Reid и соавт. [93]), несмотря на отсутствие полноценных молекул гликофоринов С и D.

Физиологические функции недостающих лигандов у лиц с фенотипом Y_{us} и Gerbich, вероятно, компенсируются гликофорин-С-подобными молекулами.

Онтогенез, распределение в тканях

Антигены Ge2 и Ge4 полностью развиты на эритроцитах к моменту рождения (Rosenfield и соавт. [106]). Они выявлены у 17–28-недельных плодов (Race, Sanger [90]).

В процессе гемопоэза гликофорины С и D появляются на эритроидных клетках на ранних стадиях дифференцировки, хотя вначале их гликозилирование может быть неполным (Villevall и соавт. [128]). Гликофорин С, выявляемый моноклональными антителами BRIC4 по точке гликозилирования, был экспрессирован на 84 % клеток пуповинной крови, несущих CD34 (Daniels, Green [27]).

Гликофорины С и D представлены как на эритроидных, так и на неэритроидных клетках (Le Van Kim и соавт. [53]).

Гликофорин С присутствует на Т-лимфоцитах, в меньшей мере – на В-клетках и тромбоцитах, на гранулоцитах отсутствует (Le Van Kim и соавт. [53], Villevall и соавт. [128]).

Транскрипты гена *GYPC* обнаружены в эритроблестах человека, эритролейкемических клеточных линиях, головном мозге, почках и печени плода (Colin и соавт. [19], High, Tanner [38]). В печени взрослых они обнаруживаются только с помощью МКА BGRL-100 к С-терминальному участку гликофорина (King и соавт. [48]).

Эластичность и форма эритроцитов обеспечиваются субмембранным матриксом, состоящим из трех белков: спектрина, актина и протеина 4.1R (Bennett [8], Mohandas, Chasis [71], Palek, Lambert [84]). Гликофорины С и D, протеин 4.1R, трансмембранный протеин полосы 3 (транспортер анионов), анкирин и протеин 4.2 образуют сферу, связывающую цитоскелет с мембраной клетки (Alloisio и соавт. [2], Hemming и соавт. [36, 37], Marfatia и соавт. [62–64], Mueller, Morrison [73], Nunomura и соавт. [79], Owens и соавт. [83], Reid и соавт. [103]).

Гликофорины С и D связаны с протеином 4.1R через спектрин-актиновую сеть. Трипептид аргинин – гистидин – лизин в позиции 86–88 гликофорина связан с внутренней последовательностью одного из доменов протеина 4.1R величиной 30 кДа, его кодирует экзон 8 гена *4.1R*. Трипептид тирозин – фенилаланин – изолейцин гликофорина С связан с PDZ-доменом протеина p55, домен D5 белка p55 – с аминокислотной последовательностью, кодируемой экзоном 10 гена *4.1R* (Hemming и соавт. [36, 37], Marfatia и соавт. [62–64], Nunomura и соавт. [79]).

Протеин 4.1 связывает кальций-модулин, поэтому повышенная концентрация ионов Ca^{2+} ослабляет связь гликофорина С с протеином p55 (Nunomura и соавт. [79]). Протеин 4.1, таким образом, играет важную роль в формировании общей пространственной структуры: гликофорин С – протеин 4.1R – белок p55.

На одном эритроците присутствует около 200 тыс. молекул протеина 4.1R, примерно столько же, сколько имеется гликофоринов обоих типов (Smythe и соавт. [115]). У больных с наследственным эллиптоцитозом содержание протеина 4.1R уменьшено, количество гликофоринов С и D редуцировано на 70–90 %, отмечается дефицит белка p55 (Alloisio и соавт. [1, 2], Serjeantson и соавт. [110], Sondag и соавт. [116]). На дефицитных по гликофоринам С и D эритроцитах [фенотип Leach (Ge: -2, -3, -4)] протеин 4.1R редуцирован на 25 %, содержание белка p55 снижено на 98 % (Alloisio и соавт. [2], Hemming и соавт. [36]).

Гликофорины С и D, подобно гликофоринам А и В, содержат сиаловые кислоты и определяют гликокаликс – взаимодействие клеток с внешней средой. Хотя основной функцией гликокаликса является защита клетки от проникновения болезнетворных микроорганизмов, гликофорины С и D, наоборот, являются рецепторами для вирусов гриппа (Ohyama и соавт. [80]) и возбудителей малярии (Mayer и соавт. [65], Pasvol и соавт. [85]).

Дефицит или отсутствие в эритроцитах гликофоринов С и D делает эритроциты менее распознаваемыми для плазмодия малярии. Так, уровень инвазии эритроцитов Ge:–2,–3,–4 малярийным плазмодием *Plasmodium falciparum* составлял 57 % от уровня инвазии эритроцитов Ge:2,3,4 (Pasvol и соавт. [85]). Уровень инвазии эритроцитов Ge:–2,–3,4 был обычным (Mayer и соавт. [65]). Лиганд ВАЕВL, расположенный на малярийном плазмодии, не распознавал эритроциты, обработанные сиалидазой или трипсином. Его связывание с эритроцитами Ge:–2,3,4 и Ge:–2,–3,4 было снижено (Mayer и соавт. [65]). Лиганд ВАЕВL обладает тропизмом к ЕВА-175, последний является рецептором для *Plasmodium falciparum* на гликофореине А. Вместе с тем связывание рецептора ВАЕВL с эритроцитами Еп(а–), также дефицитными по содержанию гликофореина А, было нормальным.

Не исключено, что Gerbich-отрицательный фенотип дает селективные преимущества его носителям, обеспечивая защиту от малярийной инвазии. Очевидно, этим можно объяснить высокую частоту людей Ge:–2,–3,4 в Папуа – Новой Гвинее, эндемичной по малярии.

Список литературы

1. *Alloisio N., Morle L., Bachir D.* et al. Red cell membrane sialoglycoprotein β in homozygous and heterozygous 4.1(–) hereditary elliptocytosis // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1985. – V. 816. – P. 57–62.
2. *Alloisio N., Venezia N.D., Rana A.* et al. Evidence that red blood cell protein p55 may participate in the skeleton-membrane linkage that involves protein 4.1 and glycophorin C // *Blood.* – 1993. – V. 82. – P. 1323–1327.
3. *Anderson S.F., McKenzie J.L., McLoughlin K.* et al. The inheritance of abnormal sialoglycoproteins found in a Gerbich-negative individual // *Pathology.* – 1986. – V. 18. – P. 407–412.
4. *Anstee D.J., Parsons S.F., Ridgwell K.* et al. Two individuals with elliptocytic red cells apparently lack three minor erythrocyte membrane sialoglycoproteins // *Biochem. J.* – 1984. – V. 218. – P. 615–619.
5. *Anstee D.J., Ridgwell K., Tanner M.J.A.* et al. Individuals lacking the Gerbich blood-group antigen have alterations in the human erythrocyte membrane sialoglycoproteins β and γ // *Biochem. J.* – 1984. – V. 221. – P. 97–104.
6. *Barnes R., Lewis T.L.T.* A rare antibody (anti-Ge) causing haemolytic disease of the newborn // *Lancet.* – 1961. – V. ii. – P. 1285–1286.
7. *Beattie K.M., Sigmund K.E.* A Ge-like autoantibody in the serum of a patient receiving gold therapy for rheumatoid arthritis // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 54–57.
8. *Bennett V.* The spectrin-actin junction of erythrocyte membrane skeletons // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1989. – V. 988. – P. 107–121.
9. *Bloomfield L., Rowe G.P., Green C.* The Webb (Wb) antigen in South Wales donors // *Hum. Hered.* – 1986. – V. 36. – P. 352–356.

10. Booth P.B., Albrey J.A., Whittaker J., Sanger R. Gerbich blood group system: a useful genetic marker in certain Melanesians of Papua and New Guinea // *Nature*. – 1970. – V. 228. – P. 462.
11. Booth P.B., McLoughlin K. The Gerbich blood group system, especially in Melanesians // *Vox Sang.* – 1972. – V. 22. – P. 73–84.
12. Chandanayingyong D., Bejrachandra S., Metaseta P., Pongsataporn S. Further study of Rh, Kell, Duffy, P, MN, Lewis and Gerbich blood groups of the Thais // *S.E. Asia J. Trop. Med. Public Health*. – 1979. – V. 10. – P. 209–211.
13. Chang S., Reid M.E., Conboy J. et al. Molecular characterization of erythrocyte glycoprotein C variants // *Blood*. – 1991. – V. 77. – P. 644–648.
14. Clark A.L., Dorman S.A. Anti-Ls^a: case study of an antibody to a low-incidence antigen // *Transfusion*. – 1986. – V. 26. – P. 368–369.
15. Cleghorn T.E., Contreras M., Bull W. The occurrence of the red cell antigen Ls^a in Finns [Abstract] // 14-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus. – 1975. – P. 47.
16. Colin Y., Joulin V., Le Van Kim C. et al. Characterization of a new erythroid/megakaryocyte-specific nuclear factor that binds the promoter of the housekeeping human glycoprotein C gene // *J. Biol. Chem.* – 1990. – V. 265. – P. 16729–16732.
17. Colin Y., Le Van Kim C. Gerbich blood groups minor glycoproteins // *Blood Cell Biochemistry*. Vol. 6. Molecular Basis of Major Human Blood Group Antigens / Cartron J.-P., Rouger P. eds. – New York: Plenum Press, 1995. – P. 331–350.
18. Colin Y., Le Van Kim C., Tsapis A. et al. Human erythrocyte glycoprotein C: gene structure and rearrangement in genetic variants // *J. Biol. Chem.* – 1989. – V. 264. – P. 3773–3780.
19. Colin Y., Rahuel C., London J. et al. Isolation of cDNA clones and complete amino acid sequence of human erythrocyte glycoprotein C // *J. Biol. Chem.* – 1986. – V. 261. – P. 229–233.
20. Dahr W., Beyreuther K., Kordowicz M., Kruger J. N-terminal amino acid sequence of sialoglycoprotein D (glycoprotein C) from human erythrocyte membranes // *Eur. J. Biochem.* – 1982. – V. 125. – P. 57–62.
21. Dahr W., Blanchard D., Kiedrowski S. et al. High-frequency antigens of human erythrocyte membrane sialoglycoproteins. VI. Monoclonal antibodies reacting with the N-terminal domain of glycoprotein C // *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*. – 1989. – V. 370. – P. 849–854.
22. Dahr W., Kiedrowski S., Blanchard D. et al. High frequency antigens of human erythrocyte membrane sialoglycoproteins. V. Characterization of the Gerbich blood group antigens: Ge2 and Ge3 // *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*. – 1987. – V. 368. – P. 1375–1383.
23. Dahr W., Moulds J., Baumeister G. et al. Altered membrane sialoglycoproteins in human erythrocytes lacking the Gerbich blood group antigens // *Biol. Chem. Hoppe-Seyler*. – 1985. – V. 366. – P. 201–211.
24. Daniels G.L. Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
25. Daniels G.L. Studies on Gerbich negative phenotypes and Gerbich antibodies [Abstract] // *Transfusion*. – 1982. – V. 22. – P. 405.
26. Daniels G.L., Banting G., Goodfellow P. A monoclonal antibody related to the human blood group Gerbich // *J. Immunogenet.* – 1983. – V. 10. – P. 103–105.
27. Daniels G.L., Green C. Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78 (Suppl. 1). – P. 149–151.
28. Daniels G.L., King M.-J., Avent N.D. et al. A point mutation in the *GYP C* gene results in the expression of the blood group An^a antigen on glycoprotein D but not glycoprotein C: further evidence that glycoprotein D is a product of the *GYP C* gene // *Blood*. – 1993. – V. 10. – P. 3198–3203.
29. Daniels G.L., Reid M.E., Anstee D.J. et al. Transient reduction in erythrocyte membrane sialoglycoprotein β associated with presence of elliptocytes // *Brit. J. Haemat.* – 1988. – V. 70. – P. 477–481.

30. Daniels G.L., Shaw M.A., Judson P.A. et al. A family demonstrating inheritance of the Leach phenotype: a Gerbich-negative phenotype associated with elliptocytosis // *Vox Sang.* – 1986. – V. 50. – P. 117–121.
31. DiNapoli J., Gigras A., Diggs E. et al. Survival of Ge⁺ red cells in a patient with anti-Ge1,2: data from ⁵¹Cr, flow cytometric, IgG subclass, and monocyte erythrophagocytosis assays [Abstract] // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 545.
32. El-Maliki B., Blanchard D., Dahr W. et al. Structural homology between glycophorins C and D of human erythrocytes // *Eur. J. Biochem.* – 1989. – V. 183. – P. 639–643.
33. Furthmayr H. Glycophorins A, B, C: a family sialoglycoproteins – isolation and preliminary characterization of trypsin derived peptides // *J. Supramolec. Struct.* – 1978. – V. 9 – P. 79–95.
34. Furuholm U., Nevanlinna H.R., Gavin J., Sanger R. A rare blood group antigen An^a (Ahonen) // *J. Med. Genet.* – 1972. – V. 9. – P. 385–391.
35. Gottsche B., Salama A., Mueller-Eckhardt C. Autoimmune hemolytic anemia associated with an IgA autoanti-Gerbich // *Vox Sang.* – 1990. – V. 58. – P. 211–214.
36. Hemming N.J., Anstee D.J., Mawby W.J. et al. Localization of the protein 4.1-binding site on human erythrocyte glycoporphins C and D // *Biochem. J.* – 1994. – V. 299. – P. 191–196.
37. Hemming N.J., Anstee D.J., Staricoff M.A. et al. Identification of the membrane attachment sites for protein 4.1 in the human erythrocyte // *J. Biol. Chem.* – 1995. – V. 270. – P. 5360–5366.
38. High S., Tanner M.J.A. Human erythrocyte membrane sialoglycoprotein β: the cDNA sequence suggests the absence of a cleaved N-terminal signal sequence // *Biochem. J.* – 1987. – V. 243. – P. 277–280.
39. High S., Tanner M.J.A., Macdonald E.B., Anstee D.J. Rearrangements of the red-cell membrane glycoporphin C (sialoglycoprotein β) gene: a further study of alterations in the glycoporphin C gene // *Biochem. J.* – 1989. – V. 262. – P. 47–54.
40. Ikemoto S., Nakajima H., Furuhata T. The Webb (Wb) blood antigen among the Japanese // *Proc. Jpn. Acad.* – 1964. – V. 40. – P. 432–433.
41. Issitt P.D., Anstee D.J. *Applied Blood Group Serology.* – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
42. Issitt P.D., Gutsell N.S., Bonds S.B., Wallas C.H. An antibody that suggests an association between the Rh and Gerbich antigen-bearing red cell membrane components [Abstract] // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – 20S.
43. Janvier D., Veaux S., Benbunan M. New murine monoclonal antibodies directed against Glycophorins C and D, have anti-Ge2 specificity // *Vox Sang.* – 1998. – V. 74. – P. 101–105.
44. Johnson P., Daniels G. A mutation analysis on *GYP C*, the gene encoding the Gerbich blood group antigens // *Transfus. Med.* – 1997. – V. 7. – P. 239–244.
45. Jorgensen J., Drachmann O., Gavin J. Duch, Dh^a: a low frequency red cell antigen // *Hum. Hered.* – 1982. – V. 32. – P. 73–75.
46. King M.-J. Structure, polymorphisms and biological role of glycoporphins A, B, C and D // *Consequences of Genetic Polymorphisms and Variation* / King M.-J. ed. – London: Imperial College Press, 2000. – P.149–192.
47. King M.J., Avent N.D., Mallinson G., Reid M.E. Point mutation in the glycoporphin C gene results in the expression of the blood group antigen Dh^a // *Vox Sang.* – 1992. – V. 63. – P. 56–58.
48. King M.-J., Holmes C.H., Mushens R.E. et al. Reactivity with erythroid and non-erythroid tissues of a murine monoclonal antibody to a synthetic peptide having amino acid sequence common to cytoplasmic domain of human glycoporphins C and D // *Brit. J. Haemat.* – 1995. – V. 89. – P. 440–448.
49. King M.-J., Kosanke J., Reid M.E. et al. Co-presence of a point mutation and a deletion of exon 3 in the glycoporphin C gene and concomitant production of a Gerbich-related antibody // *Transfusion.* – 1997. – V. 37. – P. 1027–1034.

50. Kornstad L. A rare blood group antigen, R1^a (Rosenlund) // *Immunol. Commun.* – 1981. – V. 10. – P. 199–207.
51. Kornstad L., Green C.A., Sistonen P., Daniels G.L. Evidence that the low-incidence red cell antigens R1^a and Ls^a are identical // *Immunohematology.* – 1996. – V. 12. – P. 8–10.
52. Le Van Kim C., Colin Y., Blanchard D. et al. Gerbich blood group deficiency of the Ge:–1,–2,–3 and Ge:–1,–2,3 types: immunochemical study and genomic analysis with cDNA probes // *Eur. J. Biochem.* – 1987. – V. 165. – P. 571–579.
53. Le Van Kim C., Colin Y., Mitjavila M.-T. et al. Structure of the promoter region and tissue specificity of the human glycophorin C gene // *J. Biol. Chem.* – 1989. – V. 264. – P. 20407–20414.
54. Le Van Kim C., Piller V., Cartron J.-P., Colin Y. Glycophorins C and D are generated by the use alternative translation initiation sites // *Blood.* – 1996. – V. 88. – P. 2364–2365.
55. Loirat M.J., Czerwinski M., Duk M., Blanchard D. The murine monoclonal antibody NaM26-4C6 identifies a common structure on band 3 and glycophorin C // *Transfus. Med.* – 1999. – V. 9. – P. 69–79.
56. Loirat M.J., Dahr W., Muller J.Y., Blanchard D. Characterization of new monoclonal antibodies directed against glycophorins C and D // *Transfus. Med.* – 1994. – V. 4. – P. 147–155.
57. Loirat M.J., Gourbil A., Frioux Y. et al. A murine monoclonal antibody directed against the Gerbich 3 blood group antigen // *Vox Sang.* – 1992. – V. 62. – P. 45–48.
58. Loirat M.J., Pineau-Vincent F., Schiffer C. et al. Inheritance of abnormal glycophorin C of the Gerbich and Yussef type in a French family // *Vox Sang.* – 1996. – V. 70. – P. 92–96.
59. Macdonald E.B., Condon J., Ford F. et al. Abnormal beta and gamma sialoglycoprotein associated with the low-frequency antigen Ls^a // *Vox Sang.* – 1990. – V. 58. – P. 300–304.
60. Macdonald E.B., Gerns L.M. An unusual sialoglycoprotein associated with the Webb-positive phenotype // *Vox Sang.* – 1986. – V. 50. – P. 112–116.
61. Macgregor A., Booth P.B. A second example of anti-Ge1, and some observations on Gerbich subgroups // *Vox Sang.* – 1973. – V. 25. – P. 474–478.
62. Marfatia S.M., Lue R.A., Branton D., Chisti A.H. Identification of the protein 4.1 binding interface on glycophorin C and p55, a homologue of the *Drosophila discs-large* tumor suppression protein // *J. Biol. Chem.* – 1995. – V. 270. – P. 715–719.
63. Marfatia S.M., Lue R.A., Branton D., Chisti A.H. In vitro binding studies suggest a membrane-associated complex between erythroid p55 protein 4.1, and glycophorins C // *J. Biol. Chem.* – 1994. – V. 269. – P. 8631–8634.
64. Marfatia S.M., Morais-Chabral J.H., Kim A.C. et al. The PDZ domain of human erythrocyte p55 mediates its binding to the cytoplasmic carboxyl terminus of glycophorin C: analysis of the binding interface by in vitro mutagenesis // *J. Biol. Chem.* – 1997. – V. 272. – P. 24191–24197.
65. Mayer D.C.G., Kaneko O., Hudson-Taylor D.E. et al. Characterization of a *Plasmodium falciparum* erythrocyte-binding protein paralogous to EBA-175 // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2001. – V. 98. – P. 5222–5227.
66. McLoughlin K., Rogers J. Anti-Ge^a in an untransfused New Zealand male // *Vox Sang.* – 1970. – V. 19. – P. 94–96.
67. McShane K., Chung A. A novel human alloantibody in the Gerbich system // *Vox Sang.* – 1989. – V. 57. – P. 205–209.
68. Miller R., Volny M., Unger P., Shapiro A. A mild case of hemolytic disease of the newborn due to anti-Ge_{2,3} subclass IgG3 [Abstract] // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 25S.
69. Mochizuki T., Tauxe W., Ramsey G. In vivo cross-match by Chromium-51 urinary excretion from labeled erythrocytes: a case of anti-Gerbich // *J. Nucl. Med.* – 1990. – V. 31. – P. 2042–2045.
70. Mohammed O.T., O'Day T., Sugawara E. Gerbich (Ge) antibody classification using enzyme-treated red cells // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 120.

71. *Mohandas N., Chasis J.A.* Red blood cell deformability, membrane material properties and shape: regulation by transmembrane, skeletal and cytosolic proteins and lipids // *Semin. Hematol.* – 1993. – V. 30. – P. 171–192.
72. *Moulds M., Dahr W., Kiedrowski S.* et al. Serological and biochemical studies on variants within the Gerbich blood group system [Abstract] // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 533.
73. *Mueller T.J., Morrison M.* Glyconnectin (PAS 2), a membrane attachment site for the human erythrocyte cytoskeleton // *Erythrocyte Membranes 2: Recent Clinical and Experimental Advances* / Krukeberg W.C., Eaton W.C., Brewer G.J. eds. – New York: A.R. Liss, 1981. – P. 95–112.
74. *Muller A., Andre-Liarder J., Garetta M.* et al. Observations sur un anticorps rare: l'anti-Gerbich // *Rev. Franc. Transfus.* – 1973. – V. 16. – P. 251–257.
75. *Nakajima H., Ikemoto S., Tokunaga E., Furuhashi T.* Further investigation of the Webb (Wb) blood antigen among the Japanese // *Proc. Jpn. Acad.* – 1965. – V. 41. – P. 86–87.
76. *Nance S.J., Arndt P., Garratty G.* Predicting the clinical significance of red cell alloantibodies using a monocyte monolayer assay // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 449–452.
77. *Nash G.B., Parmar J., Reid M.E.* Effects of deficiencies of glycophorins C and D on the physical properties of the red cell // *Brit. J. Haemat.* – 1990. – V. 76. – P. 282–287.
78. *Nunn H.D., Giles C.M., Seidl S.* Anti-Ge, as a transfusion problem // *Vox Sang.* – 1967. – V. 13. – P. 23–26.
79. *Nunomura W., Takakuwa Y., Parra M.* et al. Regulation of protein 4.1R, 55, and glycophorin C ternary complex in human erythrocyte membrane // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275. – P. 25540–25546.
80. *Ohyama K., Endo T., Ohkuma S., Yamakawa T.* Isolation and influenza virus receptor activity of glycophorins B, C and D from human erythrocyte membranes // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1993. – V. 1148. – P. 133–138.
81. *Okubo Y., Yamaguchi H., Seno T.* et al. The rare red cell phenotype Gerbich negative in Japanese // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 274–275.
82. *Onodera T., Tsuneyama H., Uchikawa M.* et al. Le^a (GE6) positive red cells in Japanese [Abstract] // 24-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus, 1996. – P. 145.
83. *Owens J.W., Mueller T.J., Morrison M.* A minor sialoglycoprotein of the human erythrocyte membrane // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1980. – V. 204. – P. 247–254.
84. *Palek J., Lambert S.* Genetics of the red cell membrane skeleton // *Semin. Hematol.* – 1990. – V. 27. – P. 290–332.
85. *Pasvol G., Anstee D.J., Tanner M.J.A.* Glycophorin C and invasion of red cells by *Plasmodium falciparum* // *Lancet.* – 1984. – V. i. – P. 907–908.
86. *Pearson H.A., Richards V.L., Wylie B.R.* et al. Assessment of clinical significance of anti-Ge in an untransfused man // *Transfusion.* – 1991. – V. 31. – P. 257–259.
87. *Peddle L.J., Josephson J.E., Lawton A.* Auto-donation in the management of placenta previa and erythroblastosis in a pregnancy complicated by Gerbich iso-immunization // *Vox Sang.* – 1970. – V. 18. – P. 547–550.
88. *Pinder J.C., Chung A., Reid M.E., Gratzer W.B.* Membrane attachment sites for the membrane cytoskeletal protein 4.1 of the red blood cells // *Blood.* – 1993. – V. 82. – P. 3482–3488.
89. *Poole J., Reid M.E., Banks J.* et al. Serological and immunochemical specificity of a human autoanti-Gerbich-like antibody // *Vox Sang.* – 1990. – V. 58. – P. 287–291.
90. *Race R.R., Sanger R.* *Blood Groups in Man.* – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
91. *Reid M., Rector D., Danneskiold T.* Anti-Gerbich: a case report // *Immunohematology.* – 1984. – V. 1(2). – P. 7–8.
92. *Reid M.E.* Biochemistry and molecular cloning analysis of human red cell sialoglycoproteins that carry Gerbich blood group antigens // *Blood Group Systems: MN and Gerbich* / Unger P., Laird-Fryer B., eds. – Arlington: AABB. – 1989. – P. 73–103.
93. *Reid M.E., Anstee D.J., Jensen R.H., Mohandas N.* Normal membrane function of abnormal β -related erythrocyte sialoglycoproteins // *Brit. J. Haemat.* – 1987. – V. 67. – P. 467–472.

94. Reid M.E., Anstee D.J., Tanner M.J.A. et al. Structural relationships between human erythrocyte sialoglycoproteins β and γ and abnormal sialoglycoproteins found in certain rare human erythrocyte variants lacking the Gerbich blood-group antigen(s) // *Biochem. J.* – 1987. – V. 244. – P. 123–128.
95. Reid M.E., Chasis J.A., Mohandas N. Identification of a functional role for human erythrocyte sialoglycoprotein β and γ // *Blood*. – 1987. – V. 69. – P. 1068–1072.
96. Reid M.E., Lisowska E., Blanchard D. Coordinator's report: glyophorin/band 3 and associated antigens // *Transfus. Clin. Biol.* – 1997. – V. 4. – P. 57–64.
97. Reid M.E., Lomas-Francis C. *The Blood Group Antigen: FactsBook.* – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
98. Reid M.E., Martynewycz M.A., Wolford E.E. et al. Leach type Ge– red cells and elliptocytosis. elliptocytosis // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 213–214.
99. Reid M.E., Mawby W., King M.-J., Sistonen P. Duplication of exon 3 in the glyophorin C gene gives rise to the Ls^a antigen // *Transfusion.* – 1994. – V. 34. – P. 366–369.
100. Reid M.E., Poole J., Liew Y.W., Pinder L. A Polynesian family showing co-dominant inheritance of normal glyophorin C and the Gerbich variant form glyophorin C // *Immunohematology.* – 1992. – V. 8. – P. 29–32.
101. Reid M.E., Shaw M.-A., Rowe G. et al. Abnormal minor human erythrocyte membrane sialoglycoprotein (β) in association with the rare blood-group antigen Webb (Wb) // *Biochem. J.* – 1985. – V. 232. – P. 289–291.
102. Reid M.E., Sullivan C., Taylor M., Anstee D.J. Inheritance of human-erythrocyte Gerbich blood group antigens // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1987. – V. 41. – P. 1117–1123.
103. Reid M.E., Takakuwa Y., Conboy J. et al. Glycophorin C content of human erythrocyte membrane is regulated by protein 4.1 // *Blood.* – 1990. – V. 75. – P. 2229–2234.
104. Reid M.E., Vengelen-Tyler V., Shulman I.A., Reynolds M.V. Immunochemical specificity of autoanti-Gerbich from two patients with autoimmune hemolytic anaemia and concomitant alteration in the red cell membrane sialoglycoprotein β // *Brit. J. Haemat.* – 1988. – V. 69. – P. 61–65.
105. Reynolds M.V., Vengelen-Tyler V., Morel P.A. Autoimmune hemolytic anemia associated with autoanti-Ge // *Vox Sang.* – 1981. – V. 41. – P. 61–67.
106. Rosenfield R.E., Haber G.V., Kissmeyer-Nielsen F. et al. Ge, a very common red-cell antigen // *Brit. J. Haemat.* – 1960. – V. 6. – P. 344–349.
107. Rountree J., Chen J., Moulds M.K. et al. A second family demonstrating inheritance of the Leach phenotype [Abstract] // *Transfusion.* – 1989. – V. 29. – P. 15S.
108. Sacks D.A., Johnson C.S., Platt L.D. Isoimmunization in pregnancy to Gerbich antigen // *Amer. J. Perinat.* – 1985. – V. 2. – P. 208–210.
109. Sererat T., Veidt D., Arndt P., Garratty G. Warm autoimmune hemolytic anemia associated with an IgM autoanti-Ge // *Immunohematology.* – 1998. – V. 14. – P. 26–29.
110. Serjeantson S.W., White B.S., Bhatia K., Trent R.J. A 3,5 kb deletion in the glyophorin C gene accounts for the Gerbich-negative blood group in Melanesians // *Immunol. Cell. Biol.* – 1994. – V. 72. – P. 23–27.
111. Shulman I.A., Vengelen-Tyler V., Thompson J.C. et al. Autoanti-Ge associated with severe autoimmune hemolytic anemia // *Vox Sang.* – 1990. – V. 59. – P. 232–234.
112. Simmons R.T., Albrecht J.A. A 'new' blood group antigen Webb (Wb) of low frequency found in two Australian families // *Med. J. Austr.* – 1963. – V. i. – P. 8–10.
113. Sistonen P. Some notions on clinical significance of anti-Ls^a and independence of Ls from Colton, Kell and Lewis blood group loci [Abstract] // 19-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus. – 1986. – P. 652.
114. Smart E.A., Reddy V., Smith L., Baxter L. Clinical significant anti-Ge detected in a South African patient [Abstract] // 24-th. Cong. Int. Soc. Blood Transfus. – 1996. – P. 73.
115. Smythe J., Gardner B., Anstee D.J. Quantitation of the number of molecules of glyophorins C and D on normal red blood cells using radioiodinated Fab fragments of monoclonal antibodies // *Blood.* – 1994. – V. 83. – P. 1668–1672.

116. *Sondag D., Alloisio N., Blanchard D.* et al. Gerbich reactivity in 4.1(-) hereditary elliptocytosis and protein 4.1 level in blood group Gerbich deficiency // *Brit. J. Haemat.* – 1987. – V. 65. – P. 43–50.
117. *Spring F.A.* Immunochemical characterisation of the low-incidence antigen Dh^a // *Vox Sang.* – 1991. – V. 61. – P. 65–68.
118. *Spring F., Poole J., Liew Y.W.* et al. The low incidence antigen Dh^a: serological and immunochemical studies [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1990. – V. 1 (Suppl. 1). – P. 66.
119. *Storry J.R., Reid M.E., Mawby W.* Synthetic peptide inhibition of antibodies to low prevalence antigens of the Gerbich blood group system [Abstract] // *Transfusion.* – 1994. – V. 34. – 24S.
120. *Tanner M.J.A., High S., Martin P.G.* et al. Genetic variants of human red-cell membrane sialoglycoprotein β: study of the alterations occurring in the sialoglycoprotein-β gene // *Biochem. J.* – 1988. – V. 250. – P. 407–414.
121. *Telen M.J., Le Van Kim C., Chung A.* et al. Molecular basis for elliptocytosis associated with glyophorin C and D deficiency in the Leach phenotype // *Blood.* – 1991. – V. 78. – P. 1603–1606.
122. *Telen M.J., Le Van Kim C., Guizzo M.L.* et al. Erythrocyte Webb-type glyophorin C variant lacks N-glycosylation due to an asparagine to serine substitution // *Amer. J. Hematol.* – 1991. – V. 37. – P. 51–52.
123. *Telen M.J., Scarce R.M., Haynes B.F.* Human erythrocyte antigens. III. Characterization of a panel of murine monoclonal antibodies that react with human erythrocyte and erythroid precursor membranes // *Vox Sang.* – 1987. – V. 52. – P. 236–243.
124. *Tilley C.A., Crookston M.C., Haddad S.A., Shumak K.H.* Red blood cells survival studies in patients with anti-Ch^a, anti-Yk^a, anti-Ge, and anti-Vel // *Transfusion.* – 1977. – V. 17. – P. 169–172.
125. *Uchikawa M.* Rare blood group variants in Japanese // 10-th Regional Cong. Int. Soc. Blood Transfus. Western Pacific Region. – 1999. – P. 198–201.
126. *Uchikawa M., Tsuneyama H., Onodera T.* et al. A new high-molecular-weight glyophorin C variant with duplication of exon 2 in the glyophorin C gene // *Transfus. Med.* – 1997. – V. 7. – P. 305–309.
127. *Vengelen-Tyler V., Morel P.A.* Serologic and IgG subclass characterization of Cartwright (Yt) and Gerbich (Ge) antibodies // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 114–116.
128. *Villevall L.-J., Le Van Kim C., Bettaieb A.* et al. Early expression of glyophorine C during normal and leukemic human erythroid differentiation // *Cancer. Res.* – 1989. – V. 49. – P. 2626–2632.
129. *Winardi R., Reid M., Conboy J., Mohandas N.* Molecular analysis of glyophorin C deficiency in human erythrocytes // *Blood.* – 1993. – V. 81. – P. 2799–2803.
130. *Yabe R., Uchikawa M., Tuneyama H.* et al. IS: a new Gerbich blood group antigen located on GPC and GPD // *Vox Sang.* – 2004. – V. 87 (Suppl. 3). – P. 79 (Abstract).

Глава 21.

Система Cromer

Антигены Cromer (Кромер) расположены на гликопротеине CD55, регуляторном белке, известном как фактор деградации комплемента – DAF (decay accelerated factor). Фактор DAF присутствует также на лимфоцитах, гранулоцитах и тромбоцитах (Lublin, Atkinson [51], Spring и соавт. [91]). С мембраной эритроцитов он связан гликозилфосфатидилинозитолом (GFI), выполняющим роль якоря (Low, Saltiel [49], Telen [97], Rosse, Ware [85]).

В растворимой форме DAF содержится в секретах и других жидкостях организма, включая плазму крови и мочу (Medof и соавт. [61], Laird-Fryer и соавт. [43], Levene и соавт. [46], Sistonen и соавт. [89]).

Рядом исследователей установлена связь антигенов Cromer с DAF: антитела анти-Cromer (анти-Cr^a, -Tc^a, -Dr^a, -IFC, -WES^a, -WES^b и -UMC) взаимодействуют с этим фактором (Telen и соавт. [99], Parsons и соавт. [72], Daniels и соавт. [14, 21]). Локализацию антигенов Cromer на гликопротеине DAF подтвердили Petty и соавт. [73, 74] в экспериментах со специфической иммобилизацией антител, а также Telen и соавт. [100, 101], Daniels и соавт. [19], которые показали, что фрагменты рекомбинантного DAF ингибируют агглютинацию эритроцитов анти-Cromer-антителами.

Эритроциты больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией (ПНГ) лишены GFI-ассоциированных протеинов, в том числе DAF, и не содержат антигенов Cromer (Nicholson-Weller и соавт. [67]).

Антигены и антитела Cromer

В систему Cromer включено 15 антигенов: 3 – редко встречающихся, 12 – часто встречающихся (табл. 21.1). Нулевой фенотип, получивший обозначение Inab, сочетается с наследственным дефицитом фактора деградации комплемента (Storry, Reid [93]). На эритроцитах Dr^a– антигены Cromer выражены слабо.

Антигенный полиморфизм системы обусловлен мутациями в различных точках гена *DAF* (Telen и соавт. [101], Lublin и соавт. [52, 54, 55], Udani и соавт. [104], Wang и соавт. [106], Daniels и соавт. [18]). Каждому антигену соответствует аминокислотная замена в той или иной позиции гликопротеина (см. табл. 21.1).

Антигены Cromer разрушаются α-химотрипсином, но устойчивы к действию трипсина, папаина и сиалидазы, по этим признакам их дифференцируют с антигенами других групповых систем (Daniels [15]). Обработка эритроцитов сульфидредуцентами – 2-аминоэтилизотиоурониумбромидом (АЕТ) и дитиотрейтолом (ДТТ) – инактивирует антигены системы Cromer лишь частично. Данный

феномен представляется весьма необычным, поскольку домены полипептида Cromer имеют дисульфидные связи.

Таблица 21.1

Антигены системы Cromer

Обозначение		Частота	Связь с другими антигенами	Молекулярная основа
традиционное	ISBT			
Cr ^a	CROM1	↑		Ala 193 (Pro)
Tc ^a	CROM2	↑	Антитетичен Tc ^b и Tc ^c	Arg 18 (Leu или Pro)
Tc ^b	CROM3	↓	Антитетичен Tc ^a и Tc ^c	Leu 18 (Arg или Pro)
Tc ^c	CROM4	↓	Антитетичен Tc ^a и Tc ^b	Pro 18 (Arg или Leu)
Dg ^a	CROM5	↑	У лиц Dg(a-) антигены CROM экспрессированы слабо	Ser 165 (Leu)
Es ^a	CROM6	↑		Ile 46 (Asn)
IFC	CROM7	↑		Инактивирующая мутация
WES ^a	CROM8	↓	Антитетичен WES ^b	Arg 48 (Leu)
WES ^b	CROM9	↑	Антитетичен WES ^a	Leu 48 (Arg)
UMC	CROM10	↑		Thr 216 (Met)
GUTI	CROM11	↑		Arg 206 His
SERF	CROM12	↑		Pro 182 Leu
ZENA	CROM13	↑		His 242 Gln
CROV	CROM14	↑		Glu 156 Lys
CRAM	CROM15	↑		Gln 247 Arg

Примечание. Частота здесь и далее: ↑ - высокая, ↓ - низкая.

С помощью метода задержки реакции агглютинации показано, что антигенные субстанции Cromer, присутствующие в растворенном виде в плазме, точно соответствуют имеющимся на эритроцитах (Medof и соавт. [61], Laird-Fryer и соавт. [43], Levene и соавт. [46], Sistonen и соавт. [89], Daniels и соавт. [13, 17], Lublin, Atkinson [51]).

Расовые и этнические особенности фенотипов системы Cromer

Антиген	Частота	У кого обнаружен
Cr ^a	↑	Cr(a-) у негров и 1 испанца
Tc ^a	↑	Tc(a-) у европейцев и негров
Tc ^b	↓	У негров
Tc ^c	↓	У европейцев
Dr ^a	↑	Dr(a-) у узбекских евреев и японцев
Es ^a	↑	
IFC	↑	У 3 японцев, 2 итальянцев, 1 еврея
WES ^a	↓	WES(a+) у финнов и негров
WES ^b	↑	WES(b-) у финнов и негров
UMC	↑	UMC- у японцев
GUTI	↑	GUTI- у индейцев мапуче
SERF	↑	SERF- у тайцев
ZENA	↑	
CROV	↑	CROV- у хорватов
CRAM	↑	

Активность антител анти-Cr^a, -Tc^a, -Dr^a, -IFC и -UMC ингибировалась концентрированной мочой лиц, эритроциты которых содержали указанные антигены (Daniels и соавт. [14, 21]).

Распределение антигенов системы Cromer имеет расовые и этнические особенности (табл. 21.2).

Cr^a

В 1965 г. McCormick, Francis и Gelb [58] исследовали сыворотку беременной негритянки, миссис Cromer. Сыворотка реагировала с эритроцитами более чем 4000 доноров негров, но не реагировала с собственными эритроцитами и эритроцитами сестры. Поскольку обе женщины имели антиген Go^a системы RH, авторы полагали, что обнаруженные ими антитела открывают новый часто встречающийся антиген – Go^b, антитетичный редко встречающемуся антигену Go^a. Однако вскоре выяснилось, что сыворотка миссис Cromer реагирует с эритроцитами Rh_{null}, поэтому антитела не могут быть анти-Go^b и не относятся к системе резус.

Stroupe и McCreary [95], обнаружившие второй образец таких антител, обозначили их как анти-Cr^a и установили связь с антителами анти-Tc^a, относящимися к системе Cromer.

Позднее были найдены другие образцы антител анти-Cr^a (Smith и соавт. [90], Ross, McCall [84], Leatherbarrow и соавт. [45], Whitsett, Oxendine [107], Dickson и соавт. [23]). Все сенсibilизированные, за исключением одного, негры.

Winker и Hamilton [109] обследовали 8858 доноров негров в г. Детройте (США)

и выявили только 2 с фенотипом Cr(a-). Посемейные исследования показали, что наследование гена Cr^a происходит в соответствии с законом Менделя [58, 90, 95].

Трансфекция яйцеклеток китайского хомячка образцами кДНК с делециями по четырем ККП-доменам полипептида DAF показала следующее. Лизаты всех клеток, за исключением тех, в которые была введена кДНК, дефицитная по ККП-4, реагировали с антителами анти-Cr^a. У лиц Cr(a-) в геномной ДНК имела мутация G 679 C, ведущая к замене Pro 193 Ala в домене ККП-4 (Coyne и соавт. [12], Telen и соавт. [101]).

Антитела анти-Cr^a удавалось извлечь из сыворотки путем адсорбции как эритроцитами, так и тромбоцитами лиц, содержащих этот антиген (Sacks, Garratty [86], Judd и соавт. [38]).

Tc^a, Tc^b, Tc^c и Tc^aTc^b

Daniels и соавт. [22] нашли два образца антител, которые, так же как и анти-Cr^a-антитела, не реагировали с эритроцитами Inab. Они получили обозначение анти-Tc^a после обнаружения Laird-Fryer и соавт. [43] еще одного образца таких же антител.

При обследовании 950 доноров негров с использованием сыворотки анти-Tc^a был выявлен только один с фенотипом Tc(a-), все остальные были Tc(a+). Фенотип Tc(a-) отсутствовал у 5000 доноров европейцев и 5000 доноров японцев (Laird-Fryer и соавт. [43]).

Антитела анти-Tc^b, найденные Lasey и соавт. [41], присутствовали в сыворотке одновременно с анти-Go^a-антителами (анти-Rh30). Они реагировали с эритроцитами 6 % американских негров, фенотип которых был соответственно Tc(b+). Среди европеоидов фенотип Tc(b+) не обнаружен. Все негроиды с фенотипом Tc(a-) имели группу Tc(b+). Посемейные исследования показали, что гены Tc^a и Tc^b являются аллельными (Lasey и соавт. [41]). По результатам обследования 350 американских негров рассчитана частота генов Tc^a (0,97) и Tc^b (0,03), а также генотипов Tc^a/Tc^a (0,941), Tc^a/Tc^b (0,058) и Tc^b/Tc^b (0,001).

На эритроцитах белой женщины и ее сестры, имевших фенотип Tc(a-b-), Law и соавт. [44] обнаружили редкий антиген, обозначенный Tc^c. Таким образом, фенотип женщин в действительности соответствовал Tc(a-b-c+). Через 6 мес. после рождения ребенка у одной из женщин появились антитела анти-Tc^a, Tc^b, которые не удалось разделить путем адсорбции эритроцитами Tc(a+b-) и Tc(a-b+). Антитела не реагировали с эритроцитами Tc(a-b-c+), но давали положительные реакции с эритроцитами Tc(a-b+c-) и Tc(a+b-c-).

Второй образец антител анти-Tc^a, Tc^b выявили Bell и соавт. [4] у европейки, имевшей фенотип Tc(a-b-).

Эксперименты с трансфекцией клеточных линий показали, что эпитопы Tc^a несет домен ККП-4 DAF. Трансверсии G → T и G → C в нуклеotide 155, кодирующие замены Arg 18 Leu и Arg 18 Pro, приводили к экспрессии антигенов Tc^b и Tc^c соответственно (Telen и соавт. [101], Udani и соавт. [104], Lublin и соавт. [52]).

Dr^a

Levene и соавт. [46, 47], Nakache и соавт. [66] выявили трех индивидов, узбекских евреев, содержащих антитела, получившие обозначение анти-Dr^a. Соответственно указанные лица имели фенотип Dr(a-).

Лица Dr(a-), у которых имеются анти-Dr^a-антитела, найдены как среди узбекских евреев (Reid и соавт. [79]), так и среди японцев (Daniels и соавт. [18]) и русских (Lublin и соавт. [54], Reid и соавт. [82]).

Выявлены лица Dr(a-), у которых анти-Dr^a-антитела отсутствуют (Nakache и соавт. [66], Uchikawa и соавт. [103]).

Эритроциты Dr(a-) несут слабовыраженные антигены Cromeг: их экспрессия составляет 40 % от обычной (Wang и соавт. [106]). При этом фактор DAF не претерпевает качественных изменений, они носят количественный характер (Lublin и соавт. [55], Daniels, Levene [20]).

Иногда эритроциты Dr(a-) ошибочно идентифицировали как Inab и относили к нулевому фенотипу (Lublin и соавт. [54], Reid и соавт. [82]).

Lublin и соавт. [52, 54] секвенировали геномную ДНК четырех неродственных лиц Dr(a-). У всех четырех обнаружена мутация С 596 Т в экзоне 5 гена *DAF*, сопровождавшаяся заменой серина на лейцин в домене ККП-3 протеина DAF. Эта мутация приводила к потере участка рестрикции *TaqI*. Выявлены два *DAF*-транскрипта: полной длины, присутствовавший в небольшом количестве, и укороченный за счет делеции 44 нуклеотидов. Данная мутация изменяла рамку считывания с образованием стоп-кодона. Полипептиды, синтезируемые в результате трансляции больших транскриптов, включали лидер-пептид, 165 аминокислот двух первых ККП-доменов и половину третьего домена. Полипептиды DAF кодировались короткими транскриптами, что, по-видимому, обуславливало низкую экспрессию антигенов Cromeг на эритроцитах Dr(a-).

WES^a и WES^b

WES^a – редко встречающийся антиген, выявлен у 61 из 10 982 финнов (Sistonen и соавт. [89]), 2 из 1610 белых американцев и 7 из 1460 американских негров (Copeland и соавт. [11]), 5 из 245 негров – жителей Лондона (Daniels и соавт. [17]). Он отсутствовал у 210 обследованных бельгийцев, 747 поляков, 1073 венгров, 707 латышей, 500 японцев и 1026 жителей Сомали (Daniels, Levene [20]).

Антитетичным по отношению к редкому антигену WES^a является широко распространенный антиген WES^b. Выявлено два образца антител анти-WES^b, оба у негритянок WES(a+b-) (Daniels и соавт. [17], Poole и соавт. [75]).

Эксперименты с трансфекцией клеточных линий фрагментами кДНК гена *DAF* показали, что антигенные эпитопы WES^a и WES^b расположены в ККП-1-домене гликопротеина DAF (Telen и соавт. [100]). Амплификация и секвенирование экзона 2 гена *DAF* позволили выявить точковую мутацию Т 245 G, ведущую к замене лейцина на аргинин в положении 48. Таким образом, антигенные

различия WES^a/WES^b обусловлены одной аминокислотной заменой. Аллель WES^a в отличие от WES^b лишен участка рестрикции *AfIII*.

Мышиные МКА против домена ККП-1 DAF блокировали связывание антител анти- Tc^a , в то время как в отношении антител анти- WES^b оставались инертными. Как полагают Petty и соавт. [74], проводившие эти эксперименты, эпитопы Tc^a и WES^b расположены на разных участках домена ККП-1, что согласуется с молекулярной моделью, предложенной Kurtner-Kondo и соавт. [40].

Es^a

Антиген Es^a широко распространен. В связи с этим лиц Es(a-), способных вырабатывать анти-Es^a-антитела, очень мало. Известно всего два образца антител анти-Es^a. Первый обнаружен в 1984 г. Tregellas [102] у мексиканки, родители которой были двоюродными братом и сестрой. Два из трех сибсов пробанда также имели фенотип Es(a-), третий был Es(a+). Принадлежность анти-Es^a-антител к системе Stomer подтверждалась тем, что сыворотка не реагировала с эритроцитами Inab (Cr_{null}).

Второй образец анти-Es^a-антител нашли в 1996 г. Reid и соавт. [83] у мужчины негра.

Другие лица Es(a-), за исключением 4 упомянутых выше, не выявлены. Из 3400 обследованных доноров все были Es(a+).

Отмечено (Daniels и соавт. [17]), что эритроциты Es(a-) слабее реагируют с анти- WES^b -антителами, чем эритроциты Es(a+). Эритроциты $WES(a+b-)$ в свою очередь реагируют с антителами анти-Es^a, однако очень слабо, только при использовании метода адсорбции – элюции.

Petty и соавт. [73] установили, что эпитопы Es^a расположены на домене ККП-1 гликопротеина DAF.

Секвенирование гена *DAF* упомянутого негра Es(a-) выявило его гомозиготность по мутации T 239 A, кодирующей замену Ile 46 Asn в домене ККП-1 (Lublin и соавт. [52]). Указанная аминокислотная последовательность расположена вблизи позиции Leu 48 Arg, которая обуславливает специфичность антигенов WES^a и WES^b . Этим, очевидно, объясняется перекрестное реагирование антигенов Es^a и WES^b с сыворотками анти- WES^b и анти-Es^a соответственно.

UMC

Wang и соавт. [106] обнаружили у японки антитела с очень высокой частотой реагирования и обозначили их анти-UMC. Фенотип этой женщины соответствовал UMC-. Один из трех ее сибсов имел такой же фенотип. Остальные из 45 610 японских доноров, обследованных сывороткой анти-UMC, были UMC+.

С помощью метода задержки реакции агглютинации рекомбинантными фрагментами DAF установлено, что анти-UMC-антитела распознают эпитопы, расположенные на домене ККП-4 (Daniels и соавт. [19]). В молекулярно-

генетических исследованиях выявлена гомозиготность пробанда по мутации С 749 Т в экзоне 6 гена *DAF*, кодирующей Thr 216 Met.

GUTI

Антиген GUTI открыт в Чили в 2002 г. Storry и соавт. [94]. Антитела анти-GUTI присутствовали в сыворотке крови индейской женщины. Она и ее сестра имели фенотип GUTI-. Среди чилийских индейцев племени мапуче, к которому принадлежали эти женщины, 15 % были гетерозиготными по молчащему гену *GUTI*-. Экспрессия антигена GUTI была слабой на эритроцитах Dr(a-) (Reid, Lomas-Francis [81]). Молекулярно-генетические исследования показали, что у лиц GUTI- в домене ККП-4, в позиции 206, содержится гистидин, тогда как в полипептиде *DAF* дикого типа эту позицию занимает аргинин (Storry и соавт. [94]). Перемещение Arg 206 His было обусловлена нуклеотидной заменой G 719 A в экзоне 6 гена *DAF*.

SERF

Антиген SERF открыт в 2004 г. Banks и соавт. [3] с помощью антител, обнаруженных авторами в сыворотке крови женщины из Таиланда. У женщины имелась мутация С 647 Т в экзоне 5 гена *DAF*. Результатом последней являлась аминокислотная замена Pro 182 Leu в ККП-3-домене *DAF*. Сенсибилизированная женщина оказалась гомозиготной по указанной мутации.

Среди жителей Таиланда мутантный ген *SERF* встречался с частотой 1,1 % (Palacajornsuk и соавт. [71]).

ZENA, CROV и CRAM

В 2005–2006 гг. появились сообщения об открытии сразу трех новых антигенов системы Cromer. Все они встречались с высокой частотой, идентифицировались специфическими аллоиммунными антителами, которые были выявлены у лиц, не содержавших эти антигены. Антитела к этим антигенам не реагировали с эритроцитами Inab. Молекулярно-генетические исследования показали, что все три пробанда были гомозиготными по мутациям в разных участках гена *DAF* (Daniels и соавт. [16], Ivankovik и соавт. [37], Hue-Roye и соавт. [33, 34]). Мутация His 242 Glu сочеталась с фенотипом ZENA, мутация Glu 156 Lis – с фенотипом CROV, мутация Glu 247 Arg – с фенотипом CRAM-.

Установлено, что антигенные эпитопы CROV содержатся в ККП-2-домене, в то время как участки антигенов ZENA и CRAM расположены в домене ККП-4 (Daniels и соавт. [16], Ivankovik и соавт. [37], Hue-Roye и соавт. [34]).

Лица CROV- были выявлены среди хорватов (Ivankovik и соавт. [37]).

Антитела анти-CRAM, присутствовавшие у сенсибилизированной женщины, в период беременности исчезли.

Антигены ZENA, CROV и CRAM получили обозначения ISBT: CROM13, CROM14 и CROM15 соответственно (Daniels и соавт. [16], Hue-Roye и соавт. [33]).

Фенотип Inab

Нулевой фенотип – Inab, характеризующийся отсутствием антигенов Cromer, встречается редко. Описаны 6 обладателей указанного фенотипа: 3 японца (Wang и соавт. [106], Daniels и соавт. [18, 22], Hue-Roye и соавт. [35]), американский еврей (Walthers и соавт. [105]), американка итальянского происхождения и ее брат (Lin и соавт. [48]).

У двух других лиц, первоначально отнесенных Reid и соавт. [82] и Holguin и соавт. [31] к группе Inab, позднее было выявлено небольшое количество вещества DAF (Lublin и соавт. [54]), один из них имел фенотип Dr(a⁻). Транзиторный фенотип Inab с наличием антител анти-IFC описан у пациента негра. Годом позже в эритроцитах этого мужчины обнаружено нормальное количество вещества DAF (Matthes и соавт. [57]).

Эритроциты Inab не реагировали с моноклональными мышинными и кроличьими антителами анти-DAF (Telen и соавт. [98, 99], Parsons и соавт. [72], Merry и соавт. [62]). В то же время комплементчувствительные эритроциты больных пароксизмальной ночной гемоглобинурией не реагировали с антителами анти-CROM (Telen и соавт. [99], Parsons и соавт. [72]).

Lublin и соавт. [54], секвенируя геномную и кодирующую ДНК одного из упомянутых выше японцев с фенотипом Inab, выявили носенс-мутацию в кодоне 53 гена *DAF*, экзон 2. Кодон триптофана TGG был заменен на стоп-кодон TGA, в связи с чем в ККП-1-домене синтез полипептидной цепи в позиции 53 прекращался. Вторым обладателем фенотипа Inab, также японец, оказался гомозиготным по указанной мутации; его родители были гетерозиготами (Daniels и соавт. [18]). У третьего японца фенотип Inab сочетался с трансверсией С 1579 А 24 нуклеотидов в области 3' экзона 2, которая инициировала новый участок сплайсинга (TGGTCAGA на TGgtaaga) и приводила к делеции внутри РНК-транскрипта, смещению рамки считывания с возникновением стоп-кодона в точке мутации (Wang и соавт. [106]). Соответственно трансляция прекращалась в области, кодирующей первые шесть аминокислот ККП-2. Имелась точковая мутация в геномной ДНК, приводящая к утрате участка сплайсинга *MboI*.

Сыворотка крови 4 носителей фенотипа Inab содержала анти-IFC-антитела, которые реагировали со всеми образцами эритроцитов за исключением собственных (Daniels и соавт. [18, 22], Walthers и соавт. [105], Lin и соавт. [48], Yazer [111]). Эксперименты с задержкой гемагглютинации рекомбинантными фрагментами DAF показали, что анти-IFC-антитела являются смесью фракций, реагирующих с участками, находящимися на разных ККП-доменах.

Антитела со специфичностью анти-IFC были найдены в сыворотке крови больного 12-летнего негра (Daniels и соавт. [18]). Его эритроциты не были фенотипированы по системе Cromer, однако более вероятно, что он имел транзиторный фенотип Inab. Анти-IFC-антитела исчезли из сыворотки крови больного после того, как нормализовалось содержание вещества DAF на его эритроцитах (Matthes и соавт. [57]).

У 3 из 6 лиц с истинным фенотипом Inab, а также упомянутого мальчика негра, имелась патология кишечника: энтеропатия, сопровождавшаяся потерей белка (Daniels и соавт. [18, 22]), болезнь Крона (Walthers и соавт. [105]), гемангиома тонкой кишки (Daniels и соавт. [18]).

У остальных обладателей фенотипа Inab, среди которых была японка, 86-летняя итальянка и ее 70-летний брат, никакой патологии не отмечено (Lin и соавт. [48], Wang и соавт. [106]).

В настоящее время получено несколько серий мышинных МКА к гликопротеину DAF, последние распознают эпитопы на всех четырех ККП-доменах (Spring и соавт. [91], Daniels и соавт. [19], Coyne и соавт. [12], Moulds и соавт. [64]). В целом их специфичность подобна специфичности анти-IFC-антител: они не реагируют с эритроцитами Inab и дают слабоположительные реакции с эритроцитами Dr(a-) (Moulds и соавт. [64]).

Следует упомянуть два аспекта, привлекающие внимание исследователей к антигенам и антителам системы Cromer. Первый: антитела этой системы имеют прямое отношение к функции комплемента. Неясен и тем более интересен феномен их исчезновения во время беременности. Второй: у большинства антигенов отсутствуют антигенные партнеры. Их следует искать на эритроцитах лиц, имеющих редкие фенотипы Cromer. Можно полагать, что в ближайшем будущем система Cromer пополнится новыми антигенами, характер распределения которых также может иметь этнические особенности.

Биохимия и генетика

Фактор DAF, выделенный из эритроцитов, имеет мол. массу 70 кД, богат сиаловыми кислотами, имеет 15 участков О-гликозилирования и один участок N-гликозилирования (Lublin и соавт. [53]).

Caras и соавт. [8], Medof и соавт. [60]) показали, что кДНК гена *DAF*, выделенная из эпителиальной клеточной линии HeLa и линии HL-60 промиелоцитарного лейкоза, кодирует синтез полипептида, состоящего из 327 аминокислот. Полипептид DAF имеет четыре гомологичные области, включающие примерно по 60 аминокислот, которые получили название «короткие конценсусные повторы» (ККП). Далее следует О-гликозилированный участок из 70 аминокислот, богатый серином и треонином, и гидрофобный фрагмент, включающий 24 аминокислоты (рис. 21.1). Расшифрована аминокислотная последовательность DAF-гликопротеина (рис. 21.2).

Меньшая по величине кДНК гена *DAF* имела вставочную последовательность *Alu* из 118 нуклеотидов (табл. 21.3), образовавшуюся в результате альтернативного сплайсинга (Caras и соавт. [8]).

Генный локус системы Cromer – *DAF* (*CD55*) – картирован на длинном плече хромосомы 1 в позиции 1q32 (Post и соавт. [76]). Ген *DAF* имеет величину около 40 кб и представлен 11 экзонами (см. табл. 21.3).

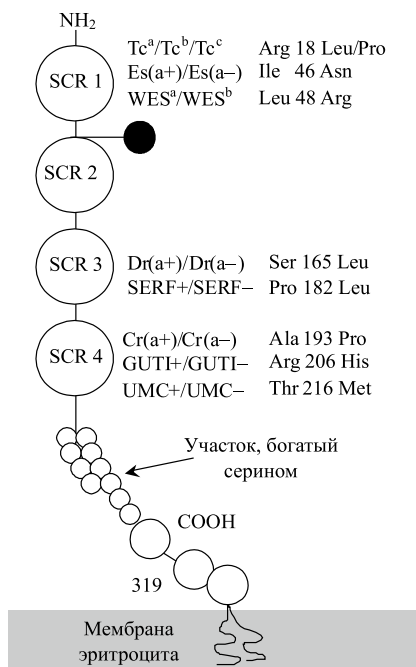


Рис. 21.1. Структура гликопротеина Croneg.

Таблица 21.3

Организация гена *DAF*

Экзон		Размер интрона, кб	Положение аминокислот	Кодируемый регион DAF	Кодируемые антигены
№	размер, пн				
1		0,5	- 34 -- 1	Участок 5' не транслируется, сигнальный пептид	
2	186	2,3	- 1 - 62	ККП-1	Es ^a , WES ^a /WES ^b , CROV
3	192	0,9	62 - 126	ККП-2	
4	100	1,0	126 - 159	ККП-3 _A	Tc ^a /Tc ^b /Tc ^c , CRAM
5	86	4,3	159 - 188	ККП-3 _B	Dr ^a , SERF
6	189	5,4	188 - 251	ККП-4	Cr ^a , UMC, GUTI
7	126	0,6	251 - 293	Область Ser/Thr _A	
8	81	1,9	293 - 320	Область Ser/Thr _B	
9	21	1,2	320 - 327	Область Ser/Thr _C	
10	118	19,8	(327 - 366)	<i>Alu</i> (альтернативный сплайсинг)	
11	956		327 - 347	Гидрофобный участок, 3' не транслируется	

	MTVA	RPSVPAALPL	LGELPRLLLL	VLLCLPAVWG	-1
DCGLPPDVPN	AQPALEGRTS	FPEDTVITYK	CEESFVKIPG	EKDSVICLKG	50
SQWSDIEEFC	NRSCEVPTRL	NSASLKQPYI	TQNYFPVGTV	VEYECRPGYR	100
REPSLSFKLT	CLQNLKWSTA	VEFCKKKSCP	NPGEIRNGQI	DVPGGILFGA	150
TISFSCNTGY	RLFGSTSSFC	LISGSSVQWS	DPLPECREIY	CPAPPQIDNG	200
IIQGERDHYG	YRQSVTYACN	KGFTMIGEHS	IYCTVNNDEG	EWSGPPPECR	250
GKSLTSKVPP	TVQKPTTVNV	PTTEVSPTSQ	KTTTKTTTPN	AQATRSTPVS	300
RTTKHFHETT	PNKSGTTSG	TTRLLSGHTC	FTLTGLLGLT	VTMGLLT	347

Рис. 21.2. Аминокислотная последовательность DAF.

Клиническое значение

Антитела системы Cromer представлены преимущественно классом IgG (Daniels [15]), встречаются анти-Cr^a-антитела IgM (Dickson и соавт. [23]). Большинство антител IgG относится к субклассу IgG1, однако описаны антитела, относящиеся к субклассам IgG2, IgG3 и IgG4 (Dickson и соавт. [23], Issitt, Anstee [36], Nakache и соавт. [66], Reid и соавт. [79, 80, 83], Sistonen и соавт. [89], McSwain, Robins [59], Anderson и соавт. [1], Вугне и соавт. [7]).

Антитела системы Cromer не имеют существенного значения в трансфузиологии. Опубликованы сообщения о благополучных исходах трансфузий эритроцитов, несовместимых по антигенам этой системы, реципиентам, которые имели антитела анти-Cr^a (Smith и соавт. [90], Whitsett, Oxendine [107], Chapman и соавт. [9]) и анти-Tc^a (Hoffer и соавт. [30]).

Вместе с тем описаны посттрансфузионные реакции, причиной которых были антитела анти-Cr^a (Вугне и соавт. [7]) и анти-Tc^a (Kowalski и соавт. [39]). В последнем случае реципиенту перелили шесть доз эритроцитов Tc(a+), из которых первые три гемолизировались *in vivo* в день проведения трансфузии.

Попытки оценить клиническое значение антител Cromer с помощью экспериментальных тестов *in vivo* и *in vitro* не дали однозначных результатов.

Smith и соавт. [90], Leatherbarrow и соавт. [45] и другие авторы [4, 9, 23, 66, 79, 84, 86, 107,] сделали вывод об отсутствии клинического значения антигенов и антител этой системы.

В других случаях были получены данные, свидетельствующие о способности антител Cromer уменьшать продолжительность циркуляции перелитых эритроцитов [1, 7, 27, 38, 39, 43, 59, 79, 83, 105].

При введении эритроцитов IFC+ реципиенту, имевшему анти-IFC-антитела, отмечалось следующее. В одном случае через сутки после инъекции в кровотоке сохранилось 38 % эритроцитов (Walthers и соавт. [105]), в другом случае наблюдали исчезновение IFC-несовместимых эритроцитов через 15 мин после введения (Daniels [15]).

Антитела анти-Tc^a IgG1, IgG2 и IgG4 проявляли себя как клинически значимые при испытании в монослое моноцитов. Через 2 года антитела того же лица содержали только IgG2 и IgG4 и не проявляли себя *in vitro* как клинически значимые (Anderson и соавт. [1]).

Трансплантация почки от донора Dr(a+) реципиенту Dr(a-), имевшему анти-Dr^a-антитела IgG2 и IgG4, была успешной: приживление трансплантата и его

функционирование было нормальным, повышения титра анти-Dr^a-антител не отмечено (Nakache и соавт. [66]).

Антитела системы Cromer не вызывали ГБН. Антигены Cromer присутствуют на трофобласте, который вследствие этого способен адсорбировать материнские антитела анти-Cromer (Holmes и соавт. [32]).

У 2 женщин с наступлением беременности титр антител анти-Cr^a снизился с 1 : 128 и 1 : 512 до 1 : 2 (Sacks, Garratty [86]). У других женщин высокоактивные антитела анти-Cr^a, анти-Dr^a и анти-WES^b перестали выявляться со II и III триместра беременности; кратковременное их появление отмечалось после родов (Reid и соавт. [79], Poole и соавт. [75]). Описанный феномен можно объяснить тем, что плацента адсорбирует материнские антитела, тем самым защищая от них плод. В одном случае описана персистенция высокоактивных антител anti-Dr^a на протяжении двух беременностей, однако дети родились без признаков ГБН (Rahimi-Levene [78]).

Факторы DAF и CD59 в биологии человека

Фактор DAF предохраняет эритроциты, лимфоциты, тромбоциты и соматические клетки от повреждения собственным комплементом. Он блокирует связывание компонентов C4b2a и C3bBb, ускоряет диссоциацию C3-конвертазы при активации комплемента по классическому и альтернативному пути (Cooney и соавт. [12]).

Фактор DAF, содержащийся в эпителиальных клетках трофобласта, защищает плод от проникновения в его организм комплемента из крови матери (Holmes и соавт. [32]).

Белок CD59 – мембранный ингибитор реактивного лизиса (MIRL), также относится к гликопротеинам, регулирующим функцию комплемента. Он принадлежит семейству Lu-6, ингибирует связывание компонентов C8 и C9 и тем самым предотвращает образование комплекса, разрывающего оболочку клетки. CD59 присутствует на мембране эритроцитов, но не несет групповых антигенов.

CD59 гликозилирован в позиции Asn 18, его мол. масса около 18 кДа. Так же как и DAF, CD59 соединен с мембраной эритроцита GPI-якорем – гликозилфосфатидилинозитолом (Fletcher и соавт. [25], Telen [97], Rosse, Ware [85], Lachmann [42]). Ген *CD59* картирован на хромосоме 11.

Пароксизмальная ночная гемоглобинурия (ПНГ), характеризующаяся внутрисосудистым гемолизом, обусловлена X-сцепленным геном *PIG-A*. Мутации в этом локусе нарушают синтез GPI-ассоциированных протеинов, что приводит к дефициту CD59 и DAF на поверхности мембраны клеток (Rosse, Ware [85], Takeda и соавт. [96], Bessler и соавт. [6]).

У больных ПНГ концентрация CD59 и DAF на эритроцитах снижена (Nicholson-Weller и соавт. [67]), вследствие чего они не могут противостоять лизису под действием собственного комплемента непосредственно в кровяном русле.

Интересно отметить, что эритроциты Inab, несмотря на дефицит фактора DAF, не подвержены внутрисосудистому гемолизу. Ни у одного из 6 индивидов с

указанным фенотипом никаких проявлений внутрисосудистого гемолиза не отмечено (Wang и соавт. [106], Daniels и соавт. [18], Telen и соавт. [98], Мергу и соавт. [62]). В отличие от эритроцитов больных ПНГ, эритроциты Inab не лизировались подкисленной аллогенной сывороткой после обработки ядом кобры. Однако они в большей степени, чем нормальные эритроциты, были подвержены гемолизу холодowymi антителами в растворе сахарозы (Telen и соавт. [98], Мергу и соавт. [62]).

Прямая проба (эритроциты Inab + антиглобулиновая сыворотка с антителами к C_3 -компоненту комплемента) дала отрицательный результат. Эритроциты Inab, таким образом, не содержали на своей поверхности C_3 -компонента комплемента, что свидетельствовало также об отсутствии на таких эритроцитах ингибитора C_3 -конвертазы (Telen и соавт. [98], Мергу и соавт. [62]).

Когда CD59 блокировали МКА анти-CD59, эритроциты Inab лизировались подкисленной аллогенной сывороткой (Daniels и соавт. [18], Holguin и соавт. [31]). В тестах на реактивный лизис эритроцитов, обработанных МКА к CD55 и CD59, эффект наблюдали при использовании анти-CD59антител (Yuan и соавт. [112]).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что гликопротеины DAF и CD59 выполняют функцию защиты клеток от собственного комплемента, при этом вклад CD59 выше, чем DAF.

У больного, гомозиготного по делеции одного из нуклеотидов в гене *CD59*, концентрация гликопротеина CD59 была низкая, DAF – нормальная, при этом наблюдали синдром, напоминавший ПНГ (Yamashina и соавт. [110], Motoyama и соавт. [63]).

При определении чувствительности эритроцитов к комплементзависимому лизису получены следующие результаты (в порядке возрастания): дефицитные по DAF эритроциты Inab имели 4,6 ед., CD59-дефицитные эритроциты – 11,7 ед., дефицитные одновременно по DAF и CD59 – 47,6 ед. (Shichishima и соавт. [88]).

Наряду с защитой клеточных элементов крови от комплементопосредованного лизиса CD59 выполняет и другую биологическую функцию: препятствует проникновению в эритроциты малярийного плазмодия *Plasmodium falciparum* и тем самым обеспечивает невосприимчивость к малярии (Wiesner и соавт. [108]).

Фактор DAF принимает участие в межклеточных взаимодействиях, являясь лигандом CD97, который представлен в мембране клеток семью доменами (Hamann и соавт. [28]).

Подобно антигену P, DAF выступает в качестве рецептора для уропатогенных штаммов *Escherichia coli*, обуславливает предрасположенность к инфицированию этими бактериями эпителиальных клеток мочевыводящих путей (Moulds и соавт. [65]). Лизаты *Escherichia coli* вызывали агглютинацию всех образцов эритроцитов, несущих антигены Cromer, эритроциты Dr(a-) и Inab они не агглютинировали (Nowicki и соавт. [69]). Бактериальные антитела, связывающиеся с антигеном Dr^a, получили название Dr-адгезины. Очищенные Dr-адгезины, так же как и лизаты *Escherichia coli*, связывались с яйцеклетками китайского хомячка, которые были подвергнуты трансфекции нормальной кДНК DAF. Dr-адгезины не реагировали с интактными яйцеклетками и яйцеклетками,

подвернутыми трансфекции кДНК *DAF*, кодирующей Ser 165 Leu [характеристика фенотипа Dr(a-)] (Nowicki и соавт. [68]).

Nowicki и соавт. [70], Lublin [50] применили Dr-адгезины, выделенные из рекомбинантных штаммов бактерий, в качестве тест-реagenta в иммунофлюоресцентном методе исследования и показали, что лиганд *DAF* представлен на поверхности эпителия всех типов. В наибольших концентрациях он присутствовал в эпителии почечных канальцев и клубочков.

DAF является лигандом для эховирусов, вируса Коксаки и многих других (Evans и соавт. [24]). Некоторые разновидности эховируса агглютинируют эритроциты (Goldfield и соавт. [26]). Эксперименты по связыванию эховируса с трансфектированными яйцеклетками китайского хомячка показали, что присоединение его к клетке происходит в том случае, если на ее поверхности присутствуют домены *DAF*: ККП-2, ККП-3 и ККП-4 (Clarkson и соавт. [10]). МКА к ККП-3 блокировали связывание эховирусов с рецепторами клеток (Clarkson и соавт. [10], Bergelson и соавт. [5]).

На мембране эритроцитов, помимо *DAF*, присутствуют другие протеины, связанные с клеткой посредством GPI-якоря. Некоторые из них несут групповые антигены систем Cartwright, Dombrock, JMН, а также антиген Emm. Лиганд *LFA-3* (CD58) присутствует на мембране эритроцитов, не будучи ассоциированным с групповыми антигенами. Большинство молекул *LFA-3* связано с мембраной эритроцита через GPI-якорь, некоторая их часть расположена в трансмембранной и внутриклеточной зоне клетки. Лиганд *LFA-3* выполняет функцию молекул межклеточной адгезии и участвует в активации Т-клеток через связывание с лигандом *CD2* (Springer и соавт. [92], Anstee и соавт. [2]).

Еще один белок, участвующий в регуляции активности комплемента, получил обозначение С8-связывающий протеин (Schonemark и соавт. [87]). Он отсутствует на эритроцитах больных ПНГ и, очевидно, связан с мембраной эритроцитов посредством того же GPI-якоря (Hansch и соавт. [29]).

Прионовые протеины PrP^C также являются GPI-ассоциированными, они присутствуют на клетках различных тканей организма. Изоформа указанных протеинов, обозначенная как PrP^{Sc}, способна вызывать губчатую энцефалопатию – болезнь Крейтцфельда-Якоба (Prusiner [77]). Лиганд PrP^C присутствует в небольших количествах на эритроцитах здоровых людей, на эритроцитах больных некоторыми формами ПНГ он отсутствует (Mallinson и соавт. [56]).

Список литературы

1. Anderson G., Gray L.S., Mintz P.D. Red cell survival studies in a patient with anti-Tc^a // Amer. J. Clin. Path. – 1995. – V. 95. – P. 87–90.
2. Anstee D.J., Spring F.A. Red cell membrane glycoproteins with a broad tissue distribution // Transfus. Med. Rev. – 1989. – V. 3. – P. 13–23.
3. Banks J., Poole J., Ahrens N. et al. SERF: a new antigen in the Cromer blood group system // Transfus. Med. – 2004. – V. 14. – P. 313–318.
4. Bell J.A., Johnson S.T., Moulds M. et al. Clinical significance of anti-Tc^{ab} in the second example of Tc(a-b-) individual [Abstract] // Transfusion. – 1989. – V. 29. – 17S.

5. Bergelson J.M., Chan M., Solomon K.R. et al. Decay-accelerating factor (CD55), a glycosylphosphatidylinositol-anchored complement regulatory protein, is a receptor for several echoviruses // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1994. – V. 91. – P. 6245–6248.
6. Bessler M., Schaefer A., Keller P. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: incites from recent advances in molecular biology // Transfus. Med. Rev. – 2001. – V. 15. – P. 255–267.
7. Byrne P.C., Eckrich R.J., Malamut D.C. et al. Use of the monocyte monolayer assay (MMA) to predict the clinical significance of anti-Cr^a [Abstract] // Transfusion. – 1995. – V. 35. – P. 61S.
8. Caras I.W., Davitz M.A., Rhee L. et al. Cloning of decay-accelerating factor suggests novel use of splicing to generate two proteins // Nature. – 1987. – V. 325. – P. 545–549.
9. Chapman R.L., Hare V., Oglesby B.L. Successful repeated transfusions of Cr(a+) blood to a patient with anti-Cr^a [Abstract] // Transfusion. – 1992. – V. 32. – P. 23S.
10. Clarkcon N.A., Kaufman R., Lublin D.M. et al. Characterization of the echovirus 7 receptor: domains of CD55 critical for virus binding // J. Virol. – 1995. – V. 69. – P. 5497–5501.
11. Copeland T.R., Smith J.H., Wheeling R.M., Rudolph M.G. The incidence of WES^a in 3072 donors in the United States // Immunohematology. – 1991. – V. 7. – P. 76–77.
12. Coyne K.E., Hall S.E., Thompson E.S. et al. Mapping of epitopes, glycosylation sites, and complement regulatory domains in human decay accelerating factor // J. Immunol. – 1992. – V. 149. – P. 2906–2913.
13. Daniels G.L. Characteristics of Cromer related antibodies [Abstract] // Transfusion. – 1983. – V. 23. – P. 410.
14. Daniels G.L. Cromer-related antigens: blood group determinants on decay-accelerating factor // Vox Sang. – 1989. – V. 56. – P. 205–211.
15. Daniels G.L. Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
16. Daniels G.L., Flegel W.A., Fletcher A. et al. International society of blood transfusion committee on terminology for red cell surface antigens: Cape Town report // Vox Sang. – 2007. – V. 92. – P. 250–253.
17. Daniels G.L., Green C.A., Dahr W.F. et al. A ‘new’ Cromer-related high frequency antigen probably antithetical to WES // Vox Sang. – 1987. – V. 53. – P. 235–238.
18. Daniels G.L., Green C.A., Mallinson G. et al. Decay-accelerating factor (CD55) deficiency in Japanese // Transfus. Med. – 1998. – V. 8. – P. 141–147.
19. Daniels G.L., Green C.A., Powell R.M., Ward T. Hemagglutination-inhibition of Cromer blood group antibodies with soluble recombinant decay-accelerating factor // Transfusion. – 1998. – V. 38. – P. 332–336.
20. Daniels G.L., Levene C. Immunoblotting of Dr(a-) cells with antibodies to Cromer-related antigens // Vox Sang. – 1990. – V. 59. – P. 127–128.
21. Daniels G.L., Okubo Y., Yamaguchi H. et al. UMC, another Cromer-related blood group antigen // Transfusion. – 1989. – V. 29. – P. 794–797.
22. Daniels G.L., Tohyama H., Uchikawa M. A possible null phenotype in the Cromer blood group complex // Transfusion. – 1982. – V. 22. – P. 362–363.
23. Dickson A.C., Guest C., Jordon M. et al. Case report: anti-Cr^a in pregnancy // Immunohematology. – 1995. – V. 11. – P. 14–17.
24. Evans D.J., Almond J.W. Cell receptors for picornaviruses as determinants of cell tropism and pathogenesis // Trends Microbiol. – 1998. – V. 6. – P. 198–202.
25. Fletcher A., Bryant J.A., Gardner B. et al. New monoclonal antibodies in CD59: use for the analysis of peripheral blood cells from paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients and for the quantitation of CD59 on normal and decay accelerating factor (DAF)-deficient erythrocytes // Immunology. – 1992. – V. 75. – P. 507–512.
26. Goldfield M., Srihongse S., Fox J.P. Hemagglutinins associated with certain enteric viruses // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1957. – V. 96. – P. 788–791.
27. Gorman M.I., Glidden H.M. Another example of anti-Tc^a // Transfusion. – 1981. – V. 21. – P. 579.

28. *Hamann J., Vogel B., van Schijndel G.M.W., van Lier R.A.W.* The seven-span transmembrane receptor CD97 has a cellular ligand (CD59, DAF) // *J. Exp. Med.* – 1996. – V. 184. – P. 1185–1189.
29. *Hansch G.M., Schonemark S., Roelcke D.* Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria type III: lack of an erythrocyte membrane restricting the lysis by C5b-9 // *J. Clin. Invest.* – 1987. – V. 80. – P. 7–12.
30. *Hoffer J., Zurbito F., Reid M.E.* et al. Laboratory assessment of in-vivo survival of crossmatch incompatible blood in a patient with anti-Tc^a [Abstract] // *Transfusion.* – 1994. – V. 34. – 20S.
31. *Holguin M.H., Martin C.B., Bernshaw N.J., Parker C.J.* Analysis of the effects of activation of the alternative pathway of complement on erythrocytes with an isolated deficiency of decay accelerating factor // *J. Immunol.* – 1992. – V. 148. – P. 498–502.
32. *Holmes C.H., Simpson K.L., Wainwright S.D.* et al. Preferential expression of the complement regulatory protein decay accelerated factor at the fetomaternal interface during pregnancy // *J. Immunol.* – 1990. – V. 144. – P. 3099–3105.
33. *Hue-Roye K., Lomas-Francis C., Belaygorod L.* et al. Three new high-prevalence antigens in the Cromer blood group system // *Transfusion.* – 2007. – V. 47. – P. 143–149.
34. *Hue-Roye K., Lomas-Francis C., Veliquette R.W.* et al. CRAM: a new high prevalence Cromer blood group antigen and disappearance of the corresponding alloantibody during pregnancy // *Transfusion.* – 2006. – V. 46. – 25A (Abstract).
35. *Hue-Roye K., Powell V.I., Patel G.* et al. Novel molecular basis of an Inab phenotype // *Immunohematology.* – 2005. – V. 21. – P. 53–55.
36. *Issitt P.D., Anstee D.J.* *Applied Blood Group Serology.* – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
37. *Ivankovik Z., Gobulic Cepulic B., Hue-Roye K.* et al. CROV: a new high prevalence Cromer blood group antigen // *Transfusion.* – 2005. – V. 45. – 122A (Abstract).
38. *Judd W.J., Steiner E.A., Miske V.* Adsorption of anti-Cr^a by human platelet concentrates // *Transfusion.* – 1991. – V. 31. – P. 286.
39. *Kowalski M.A., Pierser S.R., Edwards R.L.* et al. Hemolytic transfusion reaction due to anti-Tc^a // *Transfusion.* – 1999. – V. 39. – P. 948–950.
40. *Kurtner-Kondo I., Medof M.E., Brodbeck W., Shoham M.* Molecular modeling and mechanism of action of human decay-accelerating factor // *Protein. Eng.* – 1996. – V. 9. – P. 1143–1149.
41. *Lacey P.A., Block U.T., Laird-Fryer B.* et al. Anti-Tc^b, an antibody that defines a red cell antigen antithetical to Tc^a // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 373–376.
42. *Lachmann P.J.* The control of homologous lysis // *Immunol. Today.* 1991. – V. 12. – P. 312–315.
43. *Laird-Fryer B., Dukes C.V., Lawson J.* et al. Tc^a: a high-frequency blood group antigen // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 124–127.
44. *Law J., Judge A., Covert P.* et al. A new low frequency factor proposed to be the product of an allele to Tc^a // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 413.
45. *Leatherbarrow M.B., Ellisor S.S., Collins P.A.* et al. Assessing the clinical significance of anti-Cr^a and anti-M in a chronically transfused sickle patient // *Immunohematology.* – 1988. – V. 4. – P. 71–74.
46. *Levene C., Harel N., Kende G.* et al. A second Dr(a-) proposita with anti-Dr^a and a family with Dr(a-) in two generations // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 64–65.
47. *Levene C., Harel N., Lavie G.* et al. A 'new' phenotype confirming a relationship between Cr^a and Tc^a // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 13–15.
48. *Lin R.C., Herman J., Henry L., Daniels G.L.* A family sowing inheritance of the Inab phenotype // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 427–429.
49. *Low M.G., Saltiel A.R.* Structural and functional roles of glycosyl-phosphatidylinositol in membranes // *Science.* – 1988. – V. 239. – P. 268–275.

50. Lublin D.M. Cromer and DAF: role in health and disease // *Immunohematology*. – 2005. – V. 21. – P. 39–47.
51. Lublin D.M., Atkinson J.P. Decay-accelerating factor: biochemistry, molecular biology, and function // *Annu. Rev. Immunol.* – 1989. – V. 7. – P. 35–58.
52. Lublin D.M., Kompelli S., Storry J., Reid M.E. Molecular basis of Cromer blood group antigens // *Transfusion*. – 2000. – V. 40. – P. 208–213.
53. Lublin D.M., Krsek-Staples J., Pangburn M.K., Atkinson J.P. Biosynthesis and glycosylation of the human complement regulatory protein decay-accelerating factor // *J. Immunol.* – 1986. – V. 137. – P. 1629–1635.
54. Lublin D.M., Mallinson G., Poole J. et al. Molecular basis of reduced or absent expression of decay-accelerating factor in Cromer blood group phenotypes // *Blood*. – 1994. – V. 84. – P. 1276–1282.
55. Lublin D.M., Thompson E.S., Green A.M. et al. Dr(a⁻) polymorphism of decay accelerating factor: biochemical, functional, and molecular characterization and production of allele-specific transfectants // *J. Clin. Invest.* – 1991. – V. 87. – P. 1945–1952.
56. Mallinson G., Spring F.F., Houldworth S. et al. Normal prion protein is expressed on the surface of human red blood cells [Abstract] // *Transfus. Med.* – 2000. – V. 10 (Suppl. 1). – P. 17.
57. Matthes T.W., Poole J., Nagy M. et al. First example of the Inab phenotype in black individual [Abstract] // *Blood*. – 2000. – V. 96. – P. 108–109.
58. McCormick E.E., Francis B.J., Gelb A.B. A new antibody apparently defining an allele of Go^a [Abstract] // 18-th Ann. Mtg. Am. Ass. Blood Banks, 1965.
59. McSwain B., Robins C. A clinically significant anti-Cr^a // *Transfusion*. – 1988. – V. 28. – P. 289–290.
60. Medof M.E., Lublin D.M., Holers V.M. et al. Cloning and characterization of cDNAs encoding the complete sequence of decay-accelerating factor of human complement // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1987. – V. 84. – P. 2007–2011.
61. Medof M.E., Walter E.I., Rutgers J.L. et al. Identification of the complement decay-accelerating factor (DAF) on epithelium and glandular cells and in body fluids // *J. Exp. Med.* – 1987. – V. 165. – P. 848–864.
62. Merry A.H., Rawlinson V.I., Uchikawa M. et al. Studies on the sensivity to complement-mediated lysis of erythrocytes (Inab phenotype) with a deficiency of DAF (decay accelerating factor) // *Brit. J. Haemat.* – 1989. – V. 73. – P. 248–253.
63. Motoyama N., Okada N., Yamashina M., Okada H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria due to hereditary nucleotide deletion in the HRF20 (CD59) gene // *Eur. J. Immunol.* – 1992. – V. 22. – P. 2669–2673.
64. Moulds J.M., Blanchard D., Daniels G.L. et al. Coordinator's report: complement regulatory proteins // *Transfus. Clin. Biol.* – 1997. – V. 4. – P. 117–119.
65. Moulds J.M., Nowicki S., Moulds J.J., Nowicki B.J. Human blood groups: incidental receptor for viruses and bacteria // *Transfusion*. – 1996. – V. 36. – P. 362–364.
66. Nakache R., Levene C., Sela R. et al. Dr^a (Cromer-related blood group antigen)-incompatible renal transplantation // *Vox Sang.* – 1998. – V. 74. – P. 106–108.
67. Nicholson-Weller A., March J.R., Rosenfield S.I., Austen K.F. Affected erythrocytes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria are deficient in the complement regulatory protein, decay accelerating factor // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. – 1983. – V. 80. – P. 5066–5070.
68. Nowicki B., Hart A., Coyne K. E. et al. Short consensus repeat-3 domain of recombinant decay-accelerating factor if recognized by *Escherichia coli* recombinant Dr adhesin in a model of a cell-cell interaction // *J. Exp. Med.* – 1993. – V. 178. – P. 2115–2121.
69. Nowicki B., Moulds J., Hull R., Hull S. A hemagglutinin of uropathogenic *Escherichia coli* recognizes the Dr blood group antigen // *Infect. Immun.* – 1988. – V. 56. – P. 1057–1060.
70. Nowicki B., Truong B., Moulds J., Hull R. Presence of the Dr receptor in normal human tissues and it's possible role in the pathogenesis of ascending urinary tract infection // *Amer. J. Path.* – 1988. – V. 133. – P. 1–4.

71. *Palacajornsuk P., Hue-Roye K., Nathalang O.* et al. Analysis of SERF in Thai blood group donors // *Immunohematology.* – 2005. – V. 21. – P. 66–69.
72. *Parsons S.F., Spring F.A., Merry A.H.* et al. Evidence that Cromer-related blood group antigens are carried on decay-accelerating factor (DAF) suggests that the Inab phenotype is a novel form of DAF deficiency [Abstract] // 20-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus. – 1988. – P. 116.
73. *Petty A.C., Daniels G.L., Anstee D.J., Tippett P.A.* Use of the MAIEA technique to confirm the relationship between the Cromer antigens and decay-accelerating factor and to assign provisionally antigens to the short-consensus repeats // *Vox Sang.* – 1993. – V. 65. – P. 309–315.
74. *Petty A.C., Green C.A., Daniels G.L.* The monoclonal antibody-specific immobilization of erythrocyte antigen assay (MAIEA) in the investigation of human red cell antigens and their associated membrane proteins // *Transfus. Med.* – 1997. – V. 7. – P. 179–188.
75. *Poole J., Banks J., Chatfield C.* et al. Disappearance of the Cromer antibody anti-WES^b during pregnancy [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1998. – V. 8 (Suppl. 1) – P. 16.
76. *Post T.W., Arce M.A., Liszewski M.K.* et al. Structure of the gene for human protein decay accelerating factor // *J. Immunol.* – 1990. – V. 144. – P. 740–744.
77. *Prusiner S.B.* Prions // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1998. – V. 95. – P. 13363–13383.
78. *Rahimi-Levene N., Kornberg A., Siegel G.* et al. Persistent anti-Dr^a in two pregnancies // *Immunohematology.* – 2005. – V. 21. – P. 126–128.
79. *Reid M.E., Chandrasekaran V., Sausais L.* et al. Disappearance of antibodies to Cromer blood group system antigens during mid pregnancy // *Vox Sang.* – 1996. – V. 71. – P. 48–50.
80. *Reid M.E., Elissor S.S., Dean W.D.* Elution of anti-Cr^a: superiority of the digitonin-acid elution method // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 172–173.
81. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* The Blood Group Antigen: FactsBook. – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
82. *Reid M.E., Mallinson G., Sim R.B.* et al. Biochemical studies on the red blood cells from a patient with the Inab phenotype (decay-accelerating factor deficiency) // *Blood.* – 1991. – V. 78. – P. 3291–3297.
83. *Reid M.E., Marfoe R.A., Mueller A.L.* et al. A second example of anti-Es^a, an antibody to high incidence Cromer antigen // *Immunohematology.* – 1996. – V. 12. – P. 112–114.
84. *Ross D.G., McCall L.* Transfusion significance of anti-Cr^a // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 84.
85. *Rosse W.F., Ware R.E.* The molecular basis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Blood.* – 1995. – V. 86. – P. 3277–3286.
86. *Sacks D.A., Garratty G.* Isoimmunization to Cromer antigen in pregnancy // *Am. J. Obstet. Gynec.* – 1989. – V. 161. – P. 928–929.
87. *Schonemark S., Rauterberg E.W., Shin M.L.* et al. Homologous species restriction in lysis of human erythrocytes: a membrane-derived protein with C8-binding capacity function as an inhibitor // *J. Immunol.* – 1986. – V. 136. – P. 1772–1776.
88. *Shichishima T., Saitoh Y., Terasawa T.* et al. Complement sensitivity of erythrocytes in a patient with inherited complete deficiency of CD59 of with the Inab phenotype // *Brit. J. Haemat.* – 1999. – V. 104. – P. 303–306.
89. *Sistonen P., Nevanlinna H.R., Virtaranta-Knowles K.* et al. WES, a ‘new’ infrequent blood group antigen in Finns // *Vox Sang.* – 1987. – V. 52. – P. 111–114.
90. *Smith K.J., Coonce L.S., South S.F., Troup G.M.* Anti-Cr^a: family study and survival of chromium-labeled incompatible red cells in a Spanish-American patient // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 167–169.
91. *Spring F.A., Judson P.A., Daniels G.L.* et al. A human cell-surface glycoprotein that carries Cromer-related blood group antigens on erythrocytes and is also expressed on leucocytes and platelets // *Immunology.* – 1987. – V. 62. – P. 307–313.

92. *Springer T.A., Dustin M.I., Kishimoto T.K., Marlin S.D.* The lymphocyte function-associated LFA-1, CD2 and LFA-3 molecules: cell adhesion receptors of immune system // *Annu. Rev. Immunol.* – 1987. – V. 5. – P. 223–252.
93. *Storry J.R., Reid M.E.* The Cromer blood group system: a review // *Immunohematology.* – 2002. – V. 18. – P. 95–103.
94. *Storry J.R., Sausais L., Roye-Hue K. et al.* GUTI: a new antigen in the Cromer blood group system // *Transfusion.* – 2003. – V. 43. – P. 340–344.
95. *Stroup M., McCreary J.* Cr^a, another high frequency blood group factor [Abstract] // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 522.
96. *Takeda J., Miyata T., Kawagoe K. et al.* Deficiency of the GPI anchor caused by somatic mutation if the PIG-A gene in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Cell.* – 1994. – V. 73. – P. 703–711.
97. *Telen M.J.* Erythrocyte blood group antigens associated with phosphatidylinositol glycan-linked proteins // *Immunobiology of Transfusion Medicine / G.Garratty, ed.* – N.Y.: Dekker, 1994. – P. 97–110.
98. *Telen M.J., Green A.M.* The Inab phenotype: characterization of the membrane protein and complement regulatory defect // *Blood.* – 1989. – V. 74. – P. 437–441.
99. *Telen M.J., Hall S.E., Green A.M. et al.* Identification of human erythrocyte blood group antigens on decay-accelerating factor (DAF) and an erythrocyte phenotype negative for DAF // *J. Exp. Med.* – 1988. – V. 167. – P. 93–98.
100. *Telen M.J., Rao N., Lublin D.M.* Location of WES^b on decay-accelerating factor // *Transfusion.* – 1995. – V. 35. – P. 278.
101. *Telen M.J., Rao N., Udani M. et al.* Molecular mapping of the Cromer blood group Cr^a and Tc^a epitopes of decay accelerating factor: toward the use of recombinant antigens in immunohematology // *Blood.* – 1994. – V. 84. – P. 3205–3211.
102. *Tregellas W.M.* Description of a new blood group antigen, Es^a [Abstract] // 18-th Cong. Int. Soc Blood Transfus., 1984. – P. 163.
103. *Uchikawa M., Tsuneyama H., Wang L. et al.* Rare Cromer blood group phenotypes detected in Japanese [Abstract] // 24-th Cong. Soc. Int. Blood Transfus. – 1996. – P. 143.
104. *Udani M.N., Anderson N., Rao N., Telen M.J.* Identification of the Tc^b allele of the Cromer blood group gene by PCR and RFLP analysis // *Immunohematology.* – 1995. – V. 11. – P. 1–4.
105. *Walthers L., Salem M., Tessel J. et al.* The Inab phenotype: another example found [Abstract] // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 423.
106. *Wang L., Uchikawa M., Tsuneyama H. et al.* Molecular cloning and characterization of decay-accelerating factor deficiency in Cromer blood group Inab phenotype // *Blood.* – 1998. – V. 91. – P. 680–684.
107. *Whitsett C.F., Oxendine S.M.* Survival studies with another example of anti-Cr^a // *Transfusion.* – 1991. – V. 31. – P. 782–783.
108. *Wiesner J., Jomaa H., Wilhelm M. et al.* Host cell factor CD59 restricts complement lysis of *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes // *Eur. J. Immunol.* – 1997. – V. 27. – P. 2708–2713.
109. *Winker M.M., Hamilton J.R.* Previously tested donors eliminated to determine rare phenotype frequencies [Abstract] // Joint. Cong. Int. Soc. Blood Transfus and AABB, 1990. – P. 158.
110. *Yamashina M., Ueda E., Kinoshita T. et al.* Inherited complete deficiency of 20-kilodalton homologous restriction factor (CD59) as a cause of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *N. Engl. J. Med.* – 1990. – V. 323. – P. 1184–1189.
111. *Yazer M.H., Judd W. J., Davenport R.D. et al.* Case report and literature review: transient Inab phenotype and an agglutinating anti-IFC in a patient with a gastrointestinal problem // *Transfusion* – 2006 – V. 46. – P. 1537–1542.
112. *Yuan F.F., Bryant J.A., Fletcher A.* Protease-modified erythrocytes: CD55 and CD59 deficient PNH-like cells // *Immunol. Cell. Biol.* – 1995. – V. 73. – P. 66–72.

Глава 22.

Система Кнопс

В систему Кнопс (Нопс) входит 9 антигенов, 6 из них образуют 3 антигенные пары: K_n^a и K_n^b , McC^a и McC^b , Sl^a и Vil ; 3 антигена не имеют пар: Yk^a , $Sl3$ и $KCAM$ (табл. 22.1). Известен нулевой фенотип – Hegelson, лишенный антигенов Кнопс.

Антигены Кнопс расположены на рецепторе CR1 комплемента (complement receptor type 1). У лиц, имеющих нулевой фенотип, эритроциты содержат небольшое количество вещества CR1.

Ген, контролирующий антигены Кнопс (*CR1*, или *CD35*), входит в состав кластера дифференцировки CD35, регулирующего активность комплемента. Он картирован на длинном плече хромосомы 1 в позиции 1q32.

Один из антигенов Кнопс (Yk^a) имеет неравновесное сцепление с антигеном Cs^a , относящимся к коллекции Cost. В связи с этим антигены Cost (Cs^a и Cs^b) рассматриваются вместе с антигенами Кнопс.

Таблица 22.1

Антигены Кнопс и Cost

Обозначение			Примечание
авторское	традиционное	ISBT	
Кнопс	K_n^a	KN1	Антитетичен K_n^b (KN2)
Hall	K_n^b	KN2	Антитетичен K_n^a (KN1)
McCoy	McC^a	KN3	Антитетичен McC^b (KN6)
Swain-Langley	Sl^a	KN4	Антитетичен Vil (KN7)
Vil	Sl^b ?		Антитетичен Sl^a ?
York	Yk^a	KN5	
	McC^b	KN6	Антитетичен McC^a (KN3)
	Vil	KN7	Антитетичен Sl^a (KN4)
	$Sl3$	KN8	
	$KCAM$	KN9	
Cost (Copeland, Stirling)	Cs^a	COST1	Антитетичен Cs^b (COST2)
	Cs^b	COST2	Антитетичен Cs^a (COST1)

Локализация

В 1991 г. две группы исследователей (Moulds и соавт. [45] и Rao и соавт. [53]) независимо друг от друга установили, что антигены Knp_{rs} расположены на рецепторе CR1 комплемента. Радиоактивно меченные протеины эритроцитарной мембраны выделили посредством иммунопреципитации антителами к антигенам K_n^a, McC^a, S^I^a и Y_k^a. В иммуноэлектрофорезе антигенный субстрат образовывал полосы преципитации, идентичные полосам, образуемым протеином CR1.

Расположение антигенных эпитопов K_n^a, McC^a, S^I^a и Y_k^a на CR1 было подтверждено в экспериментах с нейтрализацией антител рекомбинантным CR1 с различной аминокислотной последовательностью иммунодоминантных участков (Moulds, Rowe [47], Petty и соавт. [52]).

Аналогичные тесты с антителами анти-Cs^a дали отрицательные результаты. Тем самым было установлено, что антигены COST на рецепторе CR1 отсутствуют. Таким образом, несмотря на фенотипические ассоциации факторов COST и Knp_{rs}, они не являются составляющими одной антигенной системы (Moulds и соавт. [45, 47], Petty и соавт. [52]).

Антигены Knp_{rs}

Антигены Knp_{rs} обрели статус системы 022 ISBT в 1992 г., после того как была установлена их локализация. До этого все перечисленные антигены входили в коллекцию 205 Cost.

K_n^a и K_n^b

Первое сообщение об открытии антигена K_n^a, названного Knp_{rs} по фамилии носителя антител, опубликовали Helgeson и соавт. [19] в 1970 г. Антиген выявлялся с частотой около 99 %. Авторы нашли только 4 лица K_n(a-) из 2091 обследованного. Позднее фенотип Knp_{rs}_{null} получил обозначение Helgeson – по имени автора упомянутой работы, Margaret Helgeson, которая, как и один из 4 ее сибсов, имела фенотип Knp_{rs}_{null}² и ее эритроциты долгое время использовали в качестве стандартных для идентификации антигенов и антител Knp_{rs}.

В 1980 г. Mallan и соавт. [32] нашли сыворотку, реагирующую с эритроцитами K_n(a-), и показали, что выявляемый с ее помощью антиген антигенетичен K_n^a. Соответственно антиген получил обозначение K_n^b.

Антитела анти-K_n^b не реагировали с эритроцитами K_n(a-) негроидов. Полагают, что гены *K_n* европеоидов и негроидов качественно отличаются (Molthan [36], Moulds и соавт. [42]).

О выявлении других образцов анти-K_n^b-антител не сообщалось.

Распределение антигенов Кноps у европеоидов и негроидов

Антиген	Популяция	Количество обследованных	Количество имеющих антиген	Частота антигена, %	Источник
Кп ^a	Американцы	2071	2067	99,8	[21]
	Белые американцы	2482	2431	97,9	[23]
	Афроамериканцы	894	883	98,8	[23]
Кп ^b	Австралийцы	166	7	4,2	[24]
	Американцы	63	3	4,8	[24]
McC ^a	Белые американцы	3860	3802	98,5	[20, 23]
	Афроамериканцы	645	624	96,7	[20]
	Афроамериканцы	894	837	93,6	[23]
McC ^b	Афроамериканцы	371	168	45,3	[26]
Sl ^a	Белые американцы	111	110	99,1	[22]
	Афроамериканцы	109	66	60,5	[22]
	Белые американцы	722	705	97,6	[25]
	Афроамериканцы	371	191	51,5	[25]
Yk ^a	Белые американцы	2889	2598	89,3	[23]
	Афроамериканцы	1117	1098	98,3	[23]

McC^a и McC^b

Антиген McC^a (McCoу) обнаружили в 1978 г. Molthan и Moulds [38]. Он оказался ассоциированным с Кп^a. Оба антигена встречались вместе с частотой более 90 %. В то же время более половины лиц McC(a-) были Кп(a-).

Среди европеоидов McC^a-отрицательные лица встречаются редко – 1–2 %, среди негроидов более часто – 3–10 % (Molthan, Moulds и соавт. [35, 38, 42]).

Антитела, выявляющие антиген McC^b, антитетичный McC^a, найдены Molthan [36] в 1983 г. Сыворотка анти-McC^b реагировала с эритроцитами негров Кп(a+) McC(a-), с эритроцитами европейцев Кп(a+)McC(a-) она не реагировала.

Подобно тому как антигены Кп^a и Кп^b проявляли антитетичные отношения у европеоидов, антигены McC^a и McC^b проявляют антитетичные отношения у негроидов (Moulds и соавт. [50], Molthan [36]). Среди доноров негров 45,3 % имели фенотип McC(b+) (табл. 22.2). Среди европеоидов лица McC(b+) не обнаружены. Посемейные исследования показали кодоминантное наследование антигенов McC^a и McC^b (Molthan, Moulds [38], Moulds и соавт. [42]). Частота генов McC^a и McC^b среди жителей Западной Африки составила 0,72 и 0,28 соответственно.

Антигенные различия McC^a/McC^b обусловлены мутацией А 4795 G в экзоне 29 гена *CRI*, последняя вызывает замещение Lys 1590 Glu в участке ССР-25 LHR-D полипептида CR1 (рис. 22.1) (Moulds и соавт. [50]).

Рекомбинантный растворимый полипептид CR1, имеющий лизин в позиции 1590, ингибировал анти-McC^a-антитела. Анти-McC^b-антитела он не ингибировал.

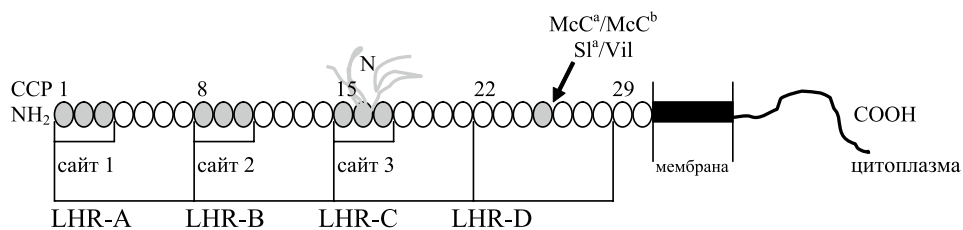


Рис. 22.1. Структура рецептора CR1 комплемента (аллотип CR*1). Он состоит из 30 CCP-единиц (обозначены овалом), организованных в четыре повтора (LHR-A, -B, -C и -D). Один из них (N) содержит N-связанные олигосахариды. Стрелкой показана позиция, определяющая антигенные различия McC^a/McC^b и SI^a/Vil (по Daniels [7]).

SI^a и Vil

Антиген SI^a (Swain-Langley) описали Lacey и соавт. [28]. Molthan [34] обозначила этот антиген, обнаруженный ею позднее независимо от упомянутых авторов, как McC^c .

Антиген SI^a встречается среди европеоидов значительно чаще (98%), чем среди негроидов (53,5%).

Все негры $McC(a-)$ и 45% негров $Kn(a+)McC(a+)$ были $SI(a-)$. Среди негров Западной Африки фенотип $SI(a-)$ встречался с частотой 70%, среди европейцев лица $SI(a-)$ составляют всего 1% (Moulds и соавт. [42]).

Позднее были найдены анти-Vil-антитела, открывавшие антиген Vil, антителы к SI^a. Антитела анти-Vil присутствовали у реципиента европейца, которому многократно переливали эритроциты, в том числе, очевидно, от доноров негров. Сыворотка пациента реагировала со всеми 12 образцами эритроцитов $SI(a-)$ и эритроцитами 80% доноров негров.

У европеоидов антиген Vil отсутствует (Lacey и соавт. [28]).

Антигенные различия SI^a/Vil обусловлены мутацией A 4828 G в экзоне 29 гена *CR1*. Она приводит к замене Arg 1601 Gly в участке CCP-25 LHR-D полипептида CR1.

Растворимый рекомбинантный полипептид CR1, имеющий аргинин в позиции 1607, специфически ингибировал активность анти-SI^a-антител. По отношению к анти-Vil-антителам он был инертен. В то же время рекомбинантный полипептид CR1, имеющий глутамин в позиции 1590, ингибировал анти-Vil-антитела. Анти-SI^a-антитела при этом не ингибировались.

Moulds и соавт. [50] объясняют этот эффект заменой положительно заряженного лизина на отрицательно заряженную глутаминовую кислоту в позиции 1590. Это приводит к изменению пространственной ориентации близко расположенного эпитопа SI^a (позиция 1601) и делает его недоступным для антител. Рекомбинантный растворимый полипептид CR1, имеющий глицин в позиции 1601 ингибировал активность анти-Vil-антител, не влияя на активность антител анти-SI^a.

SI3

В последние два десятилетия найдено много образцов анти-Kn-подобных антител, в том числе указывающих на гетерогенность антигенов SI^a и Vil.

Обнаруженный с помощью одной из сывороток антиген SI3 включен в систему Knops под обозначением KN8. Антитела анти-SI3 выявлены у европейки, которая пока остается единственным известным индивидом, имеющим фенотип SI(a+)Vil-SI3 -. Других носителей анти-SI3-антител не обнаружено.

Moulds и соавт. [49] пришли к заключению, что серологические различия антигенов SI^a, Vil и SI3 обусловлены следующими молекулярными замещениями:

- позиция Arg 1601 → антиген SI 1 (SI^a)
- позиция Gly 1601 → антиген SI 2 (Vil)
- позиции Arg 1601 и Ser 1610 → антиген SI 3
- позиция Ser 1610 → антиген SI 4
- позиция Tre 1610 → антиген SI 5

Последние две позиции, как полагают указанные авторы, соответствуют гипотетическим антигенам, существование которых представляется вполне реальным.

Yk^a

Антитела анти-Yk^a (York) сначала были приняты за анти-Cs^a, поскольку реагировали с эритроцитами Cs(a+), но не реагировали с двумя образцами эритроцитов Cs(a-). Однако миссис York, у которой впервые были выявлены антитела, была Cs(a+) и, соответственно, не могла вырабатывать анти-Cs^a-антитела. В связи с этим фактор Yk^a (York) был квалифицирован как новый антиген, фенотипически ассоциированный с антигеном Cs^a коллекции Cost (Molthan, Giles [37]).

Посемейные исследования показали кодоминантное наследование антигена Yk^a. Его частота составила 92 % среди европеоидов, 98 % среди негроидов (Molthan, Giles [37], Molthan [35]).

Частота фенотипа Cs(a-)Yk(a-) среди европеоидов – 1,9 % (Molthan, Giles [37]). Если бы между антигенами Cs^a и Yk^a не существовало неравновесного сцепления, то указанный фенотип должен был встречаться с частотой 0,32 %, т. е. почти в 6 раз реже. Среди негроидов лица Cs(a-)Yk(a-) встречались с частотой 0,6 % – в 25 раз чаще по сравнению с расчетной величиной (0,024 %), что также свидетельствовало о сцеплении антигенов Yk^a и Cs^a.

Molthan и Moulds [38], сообщив об открытии антигена McC^a, указали, что 37 % белых американцев имеют фенотип McC(a-)Yk(a-), а 29 % – фенотип McC(a-)Yk(a-)Cs(a-). Среди негров фенотип McC(a-)Yk(a-) составлял 2,2 %, фенотип McC(a-)Yk(a-)Cs(a-) – 17 %. Эти показатели существенно отличались от расчетных, соответствующих положению, что гены McC^a, Yk^a и Cs^a независимы друг от друга. Фактическое число доноров с фенотипом McC(a-) в сочетании с Yk(a-), Kn(a-) и Cs(a-) оказалось в 100 раз больше ожидаемого.

КСАМ

Описано несколько образцов специфических анти-КСАМ-антител, которые первоначально были ошибочно идентифицированы как анти-МсС^a (KN3). Более поздние исследования показали, что указанные антитела открывают антиген, отличающийся от МсС^a. Последнему было присвоено название КСАМ, и в 2006 г. он был включен в систему Knops под обозначением KN9 (Daniels и соавт. [8]).

Антиген КСАМ встречается с частотой около 98 % среди европеоидов и только у 20 % негроидов.

Молекулярно-генетическими исследованиями показано, что основой возникновения фенотипов МсС^{a+} и МсС^{a-} является замена валина на изолейцин в положении 1615. Аминокислотная замена является результатом мутации в экзоне 29 гена *CR1* (Moulds и соавт. [46]).

Структура рецептора CR1

Рецептор CR1 (CD35) представляет собой гликопротеин с мол. массой около 200 кДа. Он присутствует на эритроцитах, гранулоцитах, моноцитах, В-лимфоцитах и клетках лимфатических узлов (Ahearn, Fearon [1], Hourcade и соавт. [20], Cohen и соавт. [4]). В плазме крови содержится растворимая форма CR1 Swanson [61].

Установлена молекулярная структура гликопротеина CR1 (см. рис. 22.1; рис. 22.2) (Klickstein и соавт. [24, 25], Hourcade и соавт. [21]).

Рецептор CR1 представлен 4 аллотипами. Чаще всего встречается вариант CR*1, состоящий из 2039 аминокислот. Экстрацеллюлярная часть его включает 1930 аминокислот, N-терминальная – 41 аминокислоту, трансмембранный и внутриклеточный домены – соответственно 25 и 43 аминокислоты.

Экстрацеллюлярный домен гликопротеина CR1 содержит несколько высокоомологичных повторов ССР (complement control protein). Аллотип CR*1 имеет 30 ССР-повторов. Каждый повтор включает около 60 аминокислот и содержит четыре цистеиновых остатка. Кроме того, высокоомологичными являются 28 N-терминальных групп в четырех участках, получивших название «длинные гомологичные повторы» (LHR – long homologous repeats) Каждый LHR-повтор состоит из семи ССР (см. рис. 22.1).

Помимо частого встречающегося аллотипа CR*1 (прежнее обозначение CR1-A), имеющего мол. массу 190 кДа, встречается аллотип CR*2 (CR1-B) с мол. массой 220 кДа, и редкие аллотипы: CR*3 (CR1-C) – 160 кДа и CR*4 (CR1-D) – 250 кДа (Ahearn, Fearon [1], Moulds и соавт. [40]).

Аллотипы отличаются друг от друга числом LHR-повторов в экстрацеллюлярном домене. Причину различий объясняют неравновесным кроссинговером (Vik, Wong [64]).

Количество рецепторов CR1 на одной клетке варьирует от 20 до 800 (Moulds и соавт. [44]).

Молекула CR1 имеет 25 потенциальных участков N-гликозилирования, однако в действительности, как показал анализ гликопротеина CR1, обработанного эндогликозилазой F, одна молекула этого протеина содержит 6–8 N-гликанов (Ahearn, Fearon [1]). O-гликозилированию гликопротеин CR1 не подвержен (Lublin и соавт. [31]).

Ген *CR1* у лиц, вырабатывающих гликопротеин CR1*1, имеет величину 133–160 кб и состоит из 39 экзонов. Ген *CR1* у лиц, вырабатывающих гликопротеин CR1*2, состоит из 47 экзонов. Каждый LHR-повтор кодируют восемь экзонов. ССР-повторы в позициях 1, 3, 4, 5 и 7 кодируются одним экзоном, ССР-повторы в позициях 2 и 6 – двумя экзонами (Vik, Wong [64], Wong и соавт. [66]).

M	GASSPRSEPEP	VGPPAPGLPF	CCGGSLLAVV	VLLALPVAWG	-1
QCNAPEWLFP	ARPTNLTDDEF	EFPIGTYLNY	ECRPGYSGRP	FSIICLKNSV	50
WTGAKDRCCR	KSCRNPPDPV	NGMVHVIKGI	QFCSQIKYSC	TKGYRLIGSS	100
SATCIISGTD	VIWDNETPIC	DRIPCGLPPT	ITNGDFISTN	RENFHYGSVV	150
TYRCNPGSGG	RKVFELVGEP	SIYCTSNDDQ	VGIWSPAPQ	CIIPNKCTPP	200
NVENGILVSD	NRSLFSLNEV	VEFRCQPGFV	MKGPRRVKQC	ALNKWPELPEL	250
SCSRVCQPPP	DVLHAERTQR	DKDNFSPGQE	VFYSCEPGYD	LRGAASMRCT	300
PQGDWSPAAP	TCEVKSCDDF	MGQLLNGRVL	FPVNLQLGAK	VDFVCDEGFQ	350
LKGSASAYVC	LAGMESLWNS	SVPVCEQIFC	PSPPVIPNGR	HTGKPLEVFP	400
FGKAVNYTCD	PHPDRGTSFD	LIGESTIRCT	SDPQNGVWS	SPAPRCGILG	450
HCQAPDHFLF	AKLKTQTNAS	DFPIGTSLKY	ECRPEYYGRP	FSITCLDNLV	500
WSSPKDVCKR	KSCKTPDDPV	NGMVHVITDI	QVGSRIYNSC	TTGHRLIGHS	550
SAECILSGNA	AHWSTKPPIC	QRIPCGLPPT	IANGDFISTN	RENFHYGSVV	600
TYRCNPGSGG	RKVFELVGEP	SIYCTSNDDQ	VGIWSPAPQ	CIIPNKCTPP	650
NVENGILVSD	NRSLFSLNEV	VEFRCQPGFV	MKGPRRVKQC	ALNKWPELPEL	700
SCSRVCQPPP	DVLHAERTQR	DKDNFSPGQE	VFYSCEPGYD	LRGAASMRCT	750
PQGDWSPAAP	TCEVKSCDDF	MGQLLNGRVL	FPVNLQLGAK	VDFVCDEGFO	800
LKGSASAYCV	LAGMESLWNS	SVPVCEQIFC	PSPPVIPNGR	HTGKPLEVFP	850
FGKAVNYTCD	PHPDRGTSFD	LIGESTIRCT	SDPQNGVWS	SPAPRCGILG	900
HCQAPDHFLF	AKLKTQTNAS	DFPIGTSLKY	ECRPEYYGRP	FSITCLDNLV	950
WSSPKDVCKR	KSCKTPDDPV	NGMVHVITDI	QVGSRIYNSC	TTGHRLIGHS	1000
SAECILSGNT	AHWSTKPPIC	QRIPCGLPPT	IANGDFISTN	RENFHYGSVV	1050
TYRCNLGSRG	RKVFELVGEP	SIYCTSNDDQ	VGIWSPAPQ	CIIPNKCTPP	1100
NVENGILVSD	NRSLFSLNEV	VEFRCQPGFV	MKGPRRVKQC	ALNKWPELPEL	1150
SCSRVCQPPP	EILHGEHTPS	HQDNFSPGQE	VFYSCEPGYD	LRGAASLHCT	1200
PQGDWSPAAP	RCAVKSCDDF	LGQLPHGRVL	FPLNLQLGAK	VSVFCDEGFR	1250
LKGSVSHCV	LVGMRSLWNN	SVPVCEHIFC	PNPAILNGR	HTGTSPGDIP	1300
YGKEISYTC	PHPDRGMTFN	LIGESTIRCT	SDPHNGVWS	SPAPRCELSV	1350
RAGHCKTPEQ	FFFASPTIPI	NDFEFPVGTS	LNIECRPGYF	GKMFSISCLE	1400
NLVWSSVEDN	CRRKSCGPPP	EPFNGMVHIN	TDTQFGSTVN	YSCNEGFRLI	1450
GSPSTCLVS	GNNVTWDKKA	PICEIISCEP	PPTISNGDFY	SNNRTSFHNG	1500
TVVTYQCHTG	PDGEQLFELV	GERSIYCTSK	DDQVGWSSP	PPRCISTNKC	1550
TAPEVENAIR	VPGNRSFSL	TEIIRFCQP	GFVMVGSHTV	QCQTNGRWGP	1600
KLPHCSRVQ	PPPEILHGEH	TSLHQDNFSP	GQEVFYSCEP	SYDLRGAASL	1650
HCTPQGDWSP	EAPRCTVKSC	DDFLGQLPHG	RVLLPLNLQL	GAKVSFVCDE	1700
GFRLKGRSAS	HCVLAGMKAL	WNSSVPVCEQ	IFCPNPAIL	NGRHTGTPFG	1750
DIPYKGEISY	ACDTHPDRGM	TFNLIGESSI	RCTSDPQNGC	VWSSPAPRCE	1800
LSVPAACPHP	PKIQNGHYIG	GHVSLYLPGM	TISYTCDPGY	LIVGKGFIFC	1850
TDQGLWSQLD	HYCKEVNCSF	PLFMNGISKE	LEMKKVYHYG	DYVTLKCEDG	1900
YTLEGPWSQ	CQADDRWDPP	LAKCTSRAMD	ALIVGTLSGT	IFFILLIIFL	1950
SWIILKHKRG	NNAHENPKEV	AIHLHSQGGG	SVHPRTLQTN	EENSRVLP	1998

Рис. 22.2. Аминокислотная последовательность рецептора CR1*1 комплемента.

Фенотип Helgeson

Одним из аргументов в пользу того, что антигены Knops, McCoу и Sl^a относятся к одной системе, явился тот факт, что все они отсутствовали на эритроцитах лиц с фенотипом Helgeson (Helgeson и соавт. [19], Molthan, Moulds [34, 35, 38], Lacey и соавт. [28]). Отсутствие антигена Yk^a на этих эритроцитах было показано позднее (Moulds и соавт. [44]).

В действительности фенотип Helgeson не является истинно нулевым, поскольку эритроциты все же содержат небольшие количества антигенов Knops, способных адсорбировать специфические антитела и давать слабopоложительные реакции с некоторыми высокоактивными сыворотками (Moulds и соавт. [44]). Антигены Knops на эритроцитах Helgeson можно выявить с помощью проточной цитофлюориметрии, иммунопреципитации и антигенспецифической иммобилизации эритроцитов (Moulds и соавт. [45], Petty и соавт. [52], Rao и соавт. [53]).

В отличие от лиц, имеющих фенотип Rh_{null}, Kn_{null} и нулевые фенотипы по другим антигенным системам, люди с фенотипом Helgeson не способны вырабатывать антитела к антигенам Knops.

Фенотип Helgeson встречается с одинаковой частотой, около 1 %, среди европеоидов и негроидов (Molthan [34, 35]). На эритроцитах Helgeson количество участков CR1 составляет 10 % от нормального (Moulds и соавт. [44, 45], Rao и соавт. [51]). Количество участков CR1 на эритроцитах лиц, выработавших антитела к недостающим антигенам Knops, и интактных лиц было одинаковым (Moulds и соавт. [45]).

Экспрессия антигенов Knops на эритроцитах коррелировала с количеством участков CR1. Эритроциты, содержащие от 20 до 100 участков CR1, показывали в антиглобулиновой пробе отрицательные реакции с антителами к антигенам Knops. Они соответствовали фенотипу Helgeson. Эритроциты, содержащие от 100 до 150 участков CR1, давали отрицательные или слабopоложительные реакции в зависимости от активности использованных антител. Эритроциты, несущие более 200 участков CR1, реагировали, как правило, положительно (Moulds и соавт. [44]). Не исключено, что уменьшение количества рецепторов CR1 является генетически детерминированным признаком, передающимся по наследству.

Экспрессия антигенов

Выраженность антигенов Knops на эритроцитах имеет отчетливые количественные вариации. Они не связаны с эффектом дозы, но прямо коррелируют с количеством CR1-рецепторов на одной клетке (Molthan и соавт. [35, 37, 38], Moulds и соавт. [44]). Снижение экспрессии антигенов Knops нередко наблюдается в процессе хранения эритроцитов (Moulds и соавт. [41]). Концентрация протеина CD35 на эритроцитах снижается по мере старения клеток. Полагают, что это происходит в связи с расщеплением протеинов, расположенных в непосредственной близости от рецептора CR1 (Cohen и соавт. [4]).

На экспрессию антигенов Кнорс может влиять ген *In(Lu)* системы Lutheran (Daniels и соавт. [9]). На эритроцитах *In(Lu)* [Lu_{null}] экспрессия антигенов Kn^a , McC^a , Yk^a , Sl^a и Cs^a снижена по сравнению с эритроцитами $Lu(a+b+)$ и $Lu(a-b+)$ среди членов одной и той же семьи.

Moulds и Shah [48] сравнили экспрессию антигенов Кнорс на эритроцитах Lu_{null} и эритроцитах с обычным сочетанием антигенов Lutheran у неродственных доноров и в отличие от предыдущих авторов не наблюдали супрессорного действия гена *In(Lu)* на экспрессию антигенов Кнорс.

Антигены Кнорс хорошо выражены на эритроцитах новорожденных. Интересное наблюдение привели Ferguson и соавт. [13]. Двое новорожденных, родившихся у женщин $McC(a-)$, имевших высокоактивные анти- McC^a -антитела, первоначально были фенотипированы как $McC(a-)$. Повторное исследование, проведенное через 1 год, показало, что оба ребенка имеют фенотип $McC(a+)$. Вероятно, материнские анти- McC^a -антитела, проникшие в кровоток новорожденных в процессе родов, блокировали антигенные участки на эритроцитах детей, что не позволило выявить их при первичном исследовании.

Действие ферментов

Антигены Кнорс устойчивы к действию фицина и папаина, хотя это отчасти зависит от антител, которыми производится тестирование, и продолжительности энзимирования эритроцитов (Molthan [38], Lacey и соавт. [28], Giles и соавт. [16]). Два из 33 образцов анти- McC^a -антител не реагировали с эритроцитами, обработанными фицином (Molthan [35]). В одном случае слабая анти- Yk^a -сыворотка реципиента не реагировала с фицинизированными эритроцитами, однако очередная проба сыворотки, полученная после трансфузии больному семи доз эритроцитов $Yk(a+)$, показала выраженную реакцию (Molthan [35]).

Обработка эритроцитов трипсином и химотрипсином инактивирует антигены Kn^a , McC^a и Yk^a . Эта особенность позволяет дифференцировать их с антигенами Cost, которые проявляют устойчивость к действию указанных ферментов (Daniels [6]).

Антигены Кнорс разрушаются сульфгидрильными реагентами, и это также позволяет отличить их от антигенов коллекции Cost (Moulds, Moulds [43], Toy [63]).

Антитела Кнорс

Антитела системы Кнорс относятся к IgG, не обладают способностью связывать комплемент, хорошо выявляются в непрямой антиглобулиновой пробе (Molthan [35], Moulds [51]). Описан один образец антител IgG4 (Ballas и соавт. [3]), другие были представлены смесью IgG1, IgG3 и IgG4, а также IgA (Ghandhi и соавт. [14]).

Антитела Кнорс находили у пациентов, которым ранее переливали кровь, и лишь иногда их образование было обусловлено беременностями (Molthan [34, 38], Ghandhi и соавт. [14]). Примерно в половине случаев антитела Кнорс присутствовали в сочетании с антителами других групповых систем (Molthan [35]).

Baldwin и соавт. [2] нашли анти-Kn^a-антитела естественного происхождения у женщины, не имевшей беременностей и гемотрансфузий.

Антитела отсутствовали у 602 обследованных доноров, не имевших часто встречающихся антигенов Knops и Cost (Molthan [35]).

Некоторые образцы антител Knops имеют высокий титр, однако реакция во всех разведениях выражена одинаково слабо. Это так называемый феномен НТЛА (high titer, low avidity). Другие образцы антител лишены подобного свойства и проявляют себя в серологических реакциях без каких-либо особенностей. Ряд авторов отмечали, что результаты, полученные в одной лаборатории, в некоторых случаях не подтверждались в другой (Daniels [7], Giles [15], Issitt, Anstee [23]). Отчасти это обусловлено количественными вариациями антигенов, неоднородностью антител, перекрестным реагированием, искажающим результаты дифференциальной адсорбции. Определенную сложность представляло установление слабых форм антигена или его отсутствия. Особенно это касалось тех случаев, когда образцы эритроцитов длительно хранились и переправлялись из одной лаборатории в другую.

Антитела Knops не считаются клинически значимыми. Имеется много сообщений об отсутствии каких-либо гемотрансфузионных реакций у реципиентов, имевших антитела Knops (Molthan, Giles [37], Helgeson и соавт. [19], Molthan, Moulds [38], Ballas и соавт. [3], Baldwin и соавт. [2], Wells и соавт. [65], Ruden [58], Harpool [18], Lau и соавт. [29], Hadley и соавт. [17]).

Изучение приживаемости радиоактивно меченных эритроцитов в кровяном русле сенсibilизированных реципиентов показало, что перелитые клетки имели обычные и лишь в отдельных случаях слегка укороченные сроки циркуляции (Ballas и соавт. [3], Ghandhi и соавт. [14], Baldwin и соавт. [2], Wells и соавт. [65], Lau и соавт. [29], Tilley и соавт. [62], Schanfield и соавт. [59]). В экспериментах с монослоем моноцитов *in vitro* сенсibilизированные антителами Knops эритроциты имели нормальную устойчивость (Ballas и соавт. [3], Baldwin и соавт. [2]). В отдельных экспериментах регистрировали ложноположительные результаты, обусловленные, как выяснилось, не Fc-рецептором антител, а CR1-рецептором эритроцитов (Hadley и соавт. [17]).

Случаев ГБН, обусловленной антителами Knops, не зарегистрировано (Ferguson и соавт. [13], Molthan [33], Eska и соавт. [12]). Имеются данные о том, что экспрессия CR1 заметно снижается во время беременности, особенно в III триместре. В течение 48 ч после родов экспрессия CR1 восстанавливается (Imrie и соавт. [22]).

Функции рецептора CR1

Основная функция рецептора CR1 комплемента – маркирование иммунных комплексов, сенсibilизированных компонентами C3b/C4b комплемента, что служит сигналом для элиминации этих комплексов из кровотока ретикулоэндотелием печени или селезенки.

Рецептор CR1 ускоряет деградацию C3- и C5-конвертазы в классическом и альтернативном вариантах активации комплемента, выступает в роли кофактора компонентов C3b и C4b комплемента (Ahearn, Fearon [1], Law, Reid [30]). В гликопротеине CR1 наиболее распространенного аллотипа – CR*1 – большинство участков кофакторной активности размещены в ССР (комплемент контролирующем протеине) в позиции 8–10 и 15–17 (Krych и соавт. [26]). Участок, ускоряющий распад C3-конвертазы, размещен в ССР в позиции 1–3, расщепление C5-конвертазы контролируется сайтами 1 и 2 (см. рис. 22.1) (Krych-Goldberg и соавт. [27]).

У больных пароксизмальной холодовой гемоглобинурией рецептор CR1 не участвует в комплементопосредованном лизисе собственных эритроцитов. На мембране эритроцитов он выполняет функцию связывания молекул IgG, при этом сравнительно большие количества иммуноглобулина могут быть связаны без лизиса эритроцитов и их фагоцитоза (Reinagel и соавт. [54]). Этим можно объяснить и тот факт, что эритроциты, перелитые реципиентам, аллоимунизированным антигенами Knpops, имеют нормальную продолжительность жизни.

Связь с заболеваниями

Эритроциты, инфицированные малярийным плазмодием *Plasmodium falciparum*, образуют розетки с интактными эритроцитами. Розетки не образуются, если количество рецепторов CR1 на эритроцитах уменьшено, например при фенотипе Helgeson (Rowe и соавт. [56]). Уровень розеткообразования был ниже с эритроцитами Sl(a⁻), чем с эритроцитами Sl(a⁺).

Эритроциты лиц с фенотипом Helgeson и эритроциты Sl(a⁻) хуже связывались с клетками COS-7, трансфецированными геном *P. falciparum* var. Этот ген кодирует лиганд, инициирующий прилипание клеток, в том числе розеткообразование.

Участки CR1, инициирующие розеткообразование, расположены в длинных гомологичных повторах LHR-B и LHR-C (см. рис. 22.1), эти же участки связываются с молекулами активированного C3b-компонента комплемента (Rowe и соавт. [57]). Дополнительное усиление связывания оказывают участки LHR-D, в которых располагаются антигены Sl^a. Уровень розеткообразования коррелировал с тяжестью заболевания и степенью нарушения микроциркуляции в головном мозге (Doutho и соавт. [11]).

Как отмечалось выше, фенотип Sl(a⁻) имеют около 70 % негроидов жителей Восточной Африки и лишь 2 % европеоидов. Есть основание полагать, что высокая частота фенотипа Sl(a⁻) у негроидов сформировалась в процессе эволюции вследствие селективного преимущества этого фенотипа в зонах, эндемичных по малярии, вызываемой *P. Falciparum*, в частности в Африке.

К рецептору CR1 мононуклеаров фиксируются возбудители лейшманиоза. При попадании в кровоток оболочка лейшманий сенсibiliзируется

анти-ксено-антителами плазмы. Образовавшийся иммунный комплекс активирует комплемент. Компонент C3 комплемента связывается с иммунным комплексом, который затем фиксируется к рецептору CR1 мононуклеара, далее лейшмания проникает в клетку (Dominguez, Torano [10]). Указанный механизм лежит в основе как инвазии, вызывающей заболевание, так и очистительного фагоцитоза.

Бактерии *Legionella pneumophila*, *Mycobacterium tuberculosis* и *leprae*, вызывающие соответственно болезнь легионеров, туберкулез и лепру, проникают в клетки также через рецептор CR1 (Cooper [5]).

Коллекция Cost

Первый антиген этой коллекции – Cs^a – обнаружили Giles и соавт. [16] в 1965 г. Авторы нашли анти-Cs^a-антитела сразу у трех женщин, в том числе миссис Copeland и миссис Stirling, по первым буквам фамилии которых получила обозначение коллекция Cost и входящие в нее антигены и антитела.

Антиген Cs^a встречается с частотой 98 % (табл. 22.3). Посемейные исследования показали доминантный характер наследования гена Cs^a. Было также установлено, что антиген Cs^a не является частью систем ABO, MN, Rh, Kell, Duffy, Kidd, Yt, Scianna и не принадлежит системам P и Lewis. Высказывались предположения о возможной ассоциации антигена Cs^a с Do^a (Giles и соавт. [15, 16]), однако результаты популяционных исследований не позволили сделать окончательное заключение.

Антитела анти-Cs^a, так же как Knops, реагируют нестабильно из-за вариаций экспрессии антигена Cs^a и, так же как антитела системы Knops, не являются клинически значимыми.

Таблица 22.3

Частота антигена Cs^a у некоторых народов

Популяция	Количество		Частота, %	Источник
	обследованных	Cs(a+)		
Жители Европы	363	354	97,52	[14]
Африканские и американские негры	53	51	96,23	[14]
Белые американцы	2028	1931	95,22	[34]
Американские негры	894	883	98,77	[34]
Белые американцы с фенотипом Yk(a-)	96	84	87,50	[32]
Американские негры с фенотипом Yk(a-)	13	12	92,31	[32]

Shore и Steane [60] наблюдали больного, имевшего анти-Cs^a-антитела, которому перелили 11 доз эритроцитов Cs(a+). Реакций не было, продолжительность циркуляции перелитых эритроцитов соответствовала норме.

В 1987 г. Molthan и Paradis [39] нашли второй антиген коллекции Cost – Cs^b, антигенный антигену Cs^a. Антитела анти-Cs^b выявлены у женщины, имевшей слабовыраженный антиген Cs^a, которой были произведены многократные

трансфузии. Указанной сывороткой исследовали 175 образцов эритроцитов Cs(a+), из них 55 были Cs(b+). Из 59 образцов эритроцитов Cs(a-) 56 были Cs(b+), 3 – Cs(b-). Таким образом, выявлены три фенотипа: Cs(a+b+), Cs(a-b+) и Cs(a-b-), что дало авторам основание предположить существование третьего антигена, который может присутствовать на эритроцитах Cs(a-b-), и соответственно третьего аллеля (Cs) в локусе Cost.

Несмотря на очевидную связь антигенов Cost с системой Кноps, они не были включены в эту систему. Основанием послужили три аргумента: локализация антигенов Cost на рецепторе CR1 не установлена, антиген Cs^a присутствует на эритроцитах Кноps_{null} (Helgeson), в отличие от антигенов Кноps факторы Cost устойчивы к действию трипсина, химотрипсина и сульфгидрильных реагентов.

Природа сцепления антигенов Cost и Кноps (Cs^a и Yk^a) неизвестна. Можно предположить, что близко расположенные антигены, относящиеся к разным системам и разным белкам, могут образовывать на мембране эритроцита пространственную композицию, дающую перекрестные реакции с некоторыми антителами, в данном случае с анти-Cs^a и анти-Yk^a.

Известно, что антитела анти-Cs^a и анти-Yk^a неоднородны (Ghandhi и соавт. [14], Rolih [55]) и содержат качественно отличающиеся формы.

По-видимому, различия в реагировании антител Cost и Кноps, констатированные рядом исследователей, обусловлены не количеством антигенных эпитопов, а их различной пространственной композицией, в результате чего создаются дополнительные участки перекрестного реагирования, усиливается реакция и соответственно повышается частота реагирования антител.

Список литературы

1. *Ahearn J.M., Fearon T.D.* Structure and function of the complement receptors, CR1 (CD35) and CR2 (CD21) // *Adv. Immunol.* – 1989. – v. 46. – P. 183–219.
2. *Baldwin M.L., Ness P.M., Barrasso C.* et al. In vivo studies of the long term ⁵¹Cr red cell survival of serologically incompatible red cell units // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 34–38.
3. *Ballas S.K., Viggiano E., Draper E.K.* Survival of Kn(a+) McC(a+) red cells in a patient with anti-‘Kn^a/McC^a’ // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 22–24.
4. *Cohen J.H.M., Atkinson J.P., Klickstein L.B.* et al. The C3b/C4b receptor (CR1, CD35) on erythrocytes: methods for study and polymorphisms // *Mol. Immunol.* – 1999. – V. 36. – P. 819–825.
5. *Cooper N.R.* Complement evasion strategies of microorganisms // *Immunol. Today.* – 1991. – V. 12. – P. 327–331.
6. *Daniels G.* Effect of enzymes on and chemical modifications of high-frequency red cell antigens // *Immunohematology.* – 1992. – V. 8. – P. 53–57.
7. *Daniels G.L.* Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
8. *Daniels G.L., Flegel W.A., Fletcher A.* et al. International society of blood transfusion committee on terminology for red cell surface antigens: Cape Town report // *Vox Sang.* – 2007. – V. 92. – P. 250–253.
9. *Daniels G.L., Shaw M.A., Lomas C.G.* et al. The effect of *In(Lu)* on some high-frequency antigens // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 171–172.

10. *Dominguez M., Torano A.* Immune adherence-mediated opsonophagocytosis: the mechanism of *Leishmania* infection // *J. Exp. Med.* – 1999. – V. 189. – P. 25–35.
11. *Doumbo O.K., Thera M.A., Koné A.K.* et al. High levels of *Plasmodium falciparum* ro setting in all clinical forms of severe malaria in African children // *Amer. J. Trop. Med. Hyg.* – 2009. – V. 81(6). – P. 987–993.
12. *Eska P., Rosche M.E., Grindon A.J.* Uneventful delivery of patient with antibody in Knops group // *Transfusion.* – 1976. – V. 16. – P. 190–191.
13. *Ferguson S.J., Blajchman M.A., Guzewski H.* et al. Alloantibody-induced impaired neonatal expression of the red blood cell antigen associated with maternal alloimmunization // *Vox Sang.* – 1982. – V. 43. – P. 82–86.
14. *Ghandhi J.G., Moulds J.J., Szymanski I.O.* Shortened long-term survival of incompatible red cells in a patient with anti-McCoy-like antibody: immunoglobulin characteristics of this antibody // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 16–18.
15. *Giles C.M.* Serologically difficult red cell antibodies with special reference to Chido and Rodgers blood groups // *Human Blood Groups / Mohn J.F.* et al. eds. – 5-th Int. Convoc. Immunol. – Buffalo, N.Y. Basel: Karger, 1977. – P. 268–276.
16. *Giles C.M., Huth M.C., Wilson T.E.* et al. Three examples of a new antibody, anti-Cs^a, which reacts with 98 % of red cell samples // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P. 405–415.
17. *Hadley A., Wilkes A., Poole J.* et al. A chemiluminescence test for predicting the outcome of transfusing incompatible blood // *Transfus. Med.* – 1999. – V. 9. – P. 337–342.
18. *Harpool D.R.* Anti-SI^a: lack of effect on transfused SI(a⁻) red cells // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 402–403.
19. *Helgeson M., Swanson J., Polesky H.F.* Knops-Helgeson (Kn^a), a high-frequency erythrocyte antigen // *Transfusion.* – 1970. – V. 10. – P. 137–138.
20. *Hourcade D., Holers V.M., Atkinson J.P.* The regulators of complement activation (RCA) gene cluster // *Adv. Immunol.* – 1989. – V. 45. – P. 381–416.
21. *Hourcade D., Miesner D.R., Atkinson J.P., Holers V.M.* Identification of an alternative polyadenylation site in the human C3b/C4b receptor (complement receptor type 1) transcriptional unit and prediction of a secreted form of complement receptor type // *J. Exp. Med.* – 1988. – V. 168. – P. 1255–1270.
22. *Imrie H.J., McGonigle T.P., Liu D.T.Y., Jones D.R.E.* Reduction in erythrocyte complement receptor 1 (CR1, CD35) and decay accelerating factor (DAF, CD55) during normal pregnancy // *J. Reprod. Immunol.* – 1996. – V. 31. – P. 221–227.
23. *Issitt P.D., Anstee D.J.* Applied Blood Group Serology. – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
24. *Klickstein L.B., Barrow T.J., Miletic V.* et al. Identification pf distinct C3b and C4b recognition sites in the human C3b/C4b receptor (CR1, CD35) by deletion mutagenesis // *J. Exp. Med.* – 1988. – V. 168. – P. 1699–1717.
25. *Klickstein L.B., Wong W.W., Smith J.A.* et al. Human C3b/C4b receptor (CR1): demonstration of long homologous repeating domains that are composed of the short consensus repeats characteristic of C3/C4 binding proteins // *J. Exp. Med.* – 1987. – V. 165. – P. 1095–1112.
26. *Krych M., Clemenza L., Howdeshell D.* et al. Analysis of the functional domains of complement receptor type 1 (C3b/C4b receptor, CR1) by substitution mutagenesis // *J. Biol. Chem.* – 1994. – V. 269. – P. 13273–13278.
27. *Krych-Goldberg M., Hauhart R., Subramanian V.B.* et al. Decay accelerating activity of complement receptor type 1 (CD35): two active sites are required for dissociating C5 convertases // *J. Biol. Chem.* – 1999. – V. 274. – P. 31160–31168.
28. *Lacey P., Laird-Fryer B., Block U.* et al. A new high incidence blood group factor, SI^a, and its hypothetical allele [Abstract]. // *Transfusion.* – 1980. – V.20. – P.632.
29. *Lau P.Y.L., Jewlachow V., Leathy M.F.* Successful transfusion of Yk^a positive cells in a patient with anti-Yk^a // *Vox Sang.* – 1993. – V. 64. – P. 254–255.

30. *Law S.K.A., Reid K.B.M.* Complement. – 2-nd edn. – Oxford: IRL Press, 1995.
31. *Lublin D.M., Griffith R.C., Atkinson J.P.* Influence of glycosylation on allelic and cell-specific M_r variation, receptor processing, and ligand binding of the human complement C3b/C4b receptor // *J. Biol. Chem.* – 1986. – V. 261. – P. 5736–5744.
32. *Mallan M.T., Grimm W., Hindley L.* et al. The Hall serum: detecting Kn^b, the antithetical allele to Kn^a [Abstract] // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 30–31.
33. *Molthan L.* Biological significance of the York, Cost, McCoy and Knops alloantibodies // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1982. – V. 25. – P. 127–147.
34. *Molthan L.* Expansion of the York, Cost, McCoy, Knops blood group system: the new McCoy antigens McC^c and McC^d // *Med. Lab. Sci.* – 1983. – V. 40. – P. 113–121.
35. *Molthan L.* The serology of the York-Cost-McCoy-Knops red blood cell system // *Amer. J. Med. Technol.* – 1983. – V. 49. – P. 49–55.
36. *Molthan L.* The status of the McCoy/Knops antigens // *Med. Lab. Sci.* – 1983. – V. 40. – P. 59–63.
37. *Molthan L., Giles C.* A new antigen, Yk^a (York), and its relationship with Cs^a (Cost) // *Vox Sang.* – 1975. – V. 29. – P. 145–153.
38. *Molthan L., Moulds J.* A new antigen McC^a (McCoy), and its relationship to Kn^a (Knops) // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 566–568.
39. *Molthan L., Paradis D.J.* Anti-Cs^b: the finding of the antibody antithetical to anti-Cs^a // *Med. Lab. Sci.* – 1987. – V. 44. – P. 94–96.
40. *Moulds J.M., Brai M., Cohen J.* et al. Reference typing report for complement receptor 1 (CR1) // *Exp. Clin. Immunogenet.* – 1998. – V. 15. – P. 291–294.
41. *Moulds J.M., Brown L.L., Brukneimer E.* Loss of Knops blood group system antigens from stored blood // *Immunohematology.* – 1995. – V. 11. – P. 46–50.
42. *Moulds J.M., Kassambara L., Middleton J.J.* et al. Identification of complement receptor 1 (CR1) polymorphisms in West Africa // *Genes. Immun.* – 2000. – V. 1. – P. 325–329.
43. *Moulds J.M., Moulds J.J.* Inactivation of Kell blood group antigens by 2-aminoethylisothiuronium bromide // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 274–275.
44. *Moulds J.M., Moulds J.J., Brown M., Atkinson J.P.* Antiglobulin testing for CR1-related (Knops/McCoy/Swain-Langley/York) blood group antigens: negative and weak reactions are caused by variable expression of CR1 // *Vox Sang.* – 1992. – V. 62. – P. 230–235.
45. *Moulds J.M., Nickells M.W., Moulds J.J.* et al. The C3b/C4b receptor is recognized by the Knops, McCoy, Swain-Langley, and York blood group antisera // *J. Exp. Med.* – 1991. – V. 173. – P. 1159–1163.
46. *Moulds J.M., Pierce S., Peck K.B.* et al. KCAM: a new allele in the Knops blood group system // *Transfusion.* – 2005. – V. 45. – 27A (Abstract).
47. *Moulds J.M., Rowe J.M.* Neutralization of Knops system antibodies using soluble complement receptor 1 // *Transfusion.* – 1996. – V. 36. – P. 517–520.
48. *Moulds J.M., Shah C.* Complement receptor 1 red cell expression is not controlled by the *In(Lu)* gene // *Transfusion.* – 1999. – V. 39. – P. 751–755.
49. *Moulds J.M., Zimmerman P.A., Doumbo O.K.* et al. Expansion of the Knops blood group system and subdivision of SI(a) // *Transfusion.* – 2002. – V. 42. – P. 251–256.
50. *Moulds J.M., Zimmerman P.A., Doumbo O.K.* et al. Molecular identification of Knops blood group polymorphisms found in long homologous region D of complement receptor 1 // *Blood.* – 2001. – V. 97. – P. 2879–2885.
51. *Moulds M.K.* Serological investigation and clinical significance of high-titer, low-avidity (HTLA) antibodies // *Amer. J. Med. Technol.* – 1981. – V. 47. – P. 789–795.
52. *Petty A.C., Green C.A., Poole J., Daniels G.L.* Analysis of Knops blood group antigens on CR1 (CD35) by the MAIEA test and immunoblotting // *Transfus. Med.* – 1997. – V. 7. – P. 55–62.
53. *Rao N., Ferguson D., Lee S.-F., Telen M.J.* Identification of human erythrocyte blood group antigens on C3b/C4b receptor // *J. Immunol.* – 1991. – V. 146. – P. 3502–3507.

54. Reinagel M.I., Gezen M., Ferguson P.J. et al. The primate erythrocyte complement receptor (CR1) as a privileged site: binding of immunoglobulin G to erythrocyte CR1 does not target erythrocytes for phagocytosis // *Blood*. – 1997. – V. 89. – P. 1068–1077.
55. Rolih S.D. High-titer, low-avidity (HTLA) antibodies and antigens: a review // *Transfus. Med. Rev.* – 1989. – V. 3. – P. 128–139.
56. Rowe J.A., Moulds J.M., Newbold C.I., Miller L.H. *P. falciparum* rosetting mediated by a parasite-variant erythrocyte membrane protein and complement-receptor 1 // *Nature*. – 1997. – V. 388. – P. 292–295.
57. Rowe J.A., Rogerson S.J., Raza A. et al. Mapping of the region of complement receptor (CR1) 1 required for *Plasmodium falciparum* rosetting and demonstration of the importance of CR1 in rosetting in field isolates // *J. Immunol.* – 2000. – V. 165. – P. 6341–6346.
58. Ruden S.E. Successful transfusion of a patient with anti-Yk^a // *Transfusion*. – 1981. – V. 21. – P. 130–131.
59. Schanfield M.S., Stevens J.O., Bauman D. The detection of clinically significant erythrocyte alloantibodies using a human mononuclear phagocyte assay // *Transfusion*. – 1981. – V. 21. – P. 571–576.
60. Shore G.M., Steane E.A. Survival of incompatible red cells in a patient with anti-Cs^a and three other patients with antibodies to high-frequency red cell antigens [Abstract] // *Transfusion*. – 1978. – V. 18. – P. 387–388.
61. Swanson J.L. Laboratory problems associated with leukocyte antibodies // *A Seminar on Recent Advances in Immunohematology*. – Arlington: AABB. – 1973. – P. 121–155.
62. Tilley C.A., Crookston M.C., Haddad S.A., Shumak K.H. Red blood cell survival studies in patients with anti-Ch^a, anti-Yk^a, anti-Ge, and anti-Vel // *Transfusion*. – 1977. – V. 17. – P. 169–172.
63. Toy E.M. Inactivation of high-incidence antigens on red blood cells by dithiothreitol // *Immunohematology*. – 1986. – V. 2. – P. 57–59.
64. Vik D.P., Wong W.W. Structure of the gene for the F allele of complement receptor type I and sequence of the coding region unique to the S allele // *J. Immunol.* – 1993. – V. 151. – P. 6214–6224.
65. Wells R.F., Korn G., Hafleigh B., Grumer F.C. Characterization of three new apparently related high frequency antigens // *Transfusion*. – 1976. – V. 16. – P. 247–233.
66. Wong W.W., Cahill J.M., Rosen M.D. et al. Structure of the human CR1 gene: molecular basis of the structural and quantitative polymorphisms and identification of a new CR1-like allele // *J. Exp. Med.* – 1989. – V. 169. – P. 847–863.

Глава 23.

Система Indian

Антигены Indian (Индиан) впервые обнаружены у индийцев, отсюда их название. Система представлена четырьмя антигенами: относительно редким In^a и часто встречающимся: In^b , INFI и INJA. Указанные антигены расположены на гликопротеине CD44, выполняющем функции молекул межклеточного взаимодействия. Антигены In^a и In^b антигенны, их различия обусловлены аминокислотной заменой Arg 46 Pro. Антигены INFI и INJA не антигенны.

Ген, контролирующий синтез вещества Indian и одновременно синтез CD44, картирован на хромосоме 11 в локусе 11p13.

Вместе с данной системой рассматривается еще один антиген – AnWj (901009), относящийся к серии 901 «Часто встречающиеся антигены». Он не включен в систему, однако есть данные, что он имеет отношение к CD44 и между ним и факторами Indian прослеживается некоторая связь.

Антигены Indian

In^a и In^b

В 1973 г. Badakere и соавт. [2, 3] обнаружили антитела, реагирующие с эритроцитами 2,9 % жителей Бомбея. Антитела были обозначены как анти- In^a . Двумя годами позднее Giles [24] описала антитела, открывавшие часто встречающийся антиген, антигенный In^a . Они получили обозначение анти- In^b .

Посемейные исследования показали, что гены In^a и In^b передаются по наследству кодоминантно (Badakere и соавт. [3, 4] Ferguson, Gaal [21]). Частота генов In^a и In^b составляет 1,47 % и 98,53 % соответственно. Расчетная частота генотипов: In^a/In^a – 0,02 %, In^a/In^b – 2,90 % и In^b/In^b – 97,08 %.

Ferguson и Gaal [21] на примере одной семьи показали возможность существования молчащего аллеля In . Его присутствие позволяет объяснить происхождение редко встречающегося фенотипа $In(b-)$.

Фенотип $In(b-)$ может быть, по-видимому, не только генетически детерминированным, но и приобретенным.

Parsons и соавт. [44] наблюдали молодую женщину с врожденной формой дизэритропоэтической анемии, имеющую необычный нулевой фенотип – $In_{null}Colton_{null}$. Ее эритроциты содержали уменьшенное количество протеина CD44, слабовыраженный антиген LW^{ab} и были $In(a-b-)$ $Co(a-b-)$ $AnWj-$. Родители больной и ее сестра имели фенотип $In(a-b+)$. Фенотип женщины был

расценен как приобретенный, возникший вследствие дизэритропоэтических соматических мутаций.

Антиген In^a у европейцев встречается редко (менее 0,1 %), In^b – часто (более 99,9 %). Антиген In^a чаще встречается у арабов и иранцев (табл. 23.1): 10,6 и 11,8 % соответственно (Badakere и соавт. [3, 4], Longster и соавт. [34]). Среди 700 индийских доноров были найдены 2 человека $In(b-)$ (Joshi [29]). Фактическая частота лиц $In(b-)$ (0,28 %) в 14 раз превысила расчетную (0,02 %). Среди 251 эмигранта из Азии, проживающих в Северной Англии, 2 имели фенотип $In(a+b-)$, 8 – $In(a+b+)$ (Longster, Robinson [35]). Частота фенотипа $In(a+b-)$ и в этой группе превысила ожидаемую. У других народов антигены Indian не изучены.

Антигенные различия In^a/In^b обусловлены заменой одной пары нуклеотидов G 252 C в экзоне 2 гена *CD44*. У лиц $In(a+)$ позицию 46 в протеине CD44 занимает пролин, у лиц $In(b+)$ в позиции 46 располагается аргинин. Это удалось установить путем трансфекции клеток лейкемической линии Jurkat человека образцами кДНК, полученными от людей $In(a+)$ и $In(b+)$. При проведении эксперимента выявлены мутации T 322 C – молчащая, T 370 C – молчащая, A 441 C, Y 109 S, A 831 G, Q 239 G. Все они, кроме G 252 C, не влияли на экспрессию антигена In^a .

Таблица 23.1

Распределение антигена In^a у некоторых народов

Популяция	Количество обследованных	Частота $In(a+)$	
		абс. число	%
Индийцы (г. Бомбей)	1749	51	2,91
Иранцы	557	59	10,59
Арабы (г. Бомбей)	246	29	11,78
Выходцы из Азии	251	10	3,98

Антигены Indian разрушаются папаином, трипсином, химотрипсином и проназой (Badakere и соавт. [3], Dumasia, Gupte [20], Giles [24], Longster, Robinson [35]). В ряде случаев выявлялись эпитопы, устойчивые к действию трипсина и химотрипсина (Anstee и соавт. [1]).

Антигены Indian разрушаются сульфгидрильными реагентами, в том числе АЕТ и DTT (Dahr, Kruger [12], Daniels [15], Ferguson, Gaal [21], Joshi и Bhatia [29, 30]), иногда для этого требовалась повышенная концентрация редуцента.

Обработка эритроцитов сиалидазой не влияла на экспрессию антигенов In^a и In^b и экспрессию протеина CD44.

Эритроциты $In(a-b+)$ и $In(a+b+)$ отличаются по выраженности агглютинации сывороткой анти- In^b , взятой в разведении (Joshi [29]).

У беременных и новорожденных экспрессия антигена In^a снижена (Bhatia и соавт. [8], Dumasia, Gupte [20]). В непрямой радиометрической пробе количество антигена In^a на эритроцитах беременных составило 38 %, на эритроцитах новорожденных 25 % от его уровня у взрослых лиц контрольной группы

(Dumasia, Gupte [20]). Через 3–6 мес. после родов выраженность указанного антигена возвращалась к норме (Dumasia, Gupte [20]).

Антигены Indian присутствуют в растворимой форме в плазме крови, и могут быть выявлены методом нейтрализации соответствующих антител (Lucas и соавт. [36], Telen и соавт. [60]).

INFI и INJA

В 2006 г. к системе Indian отнесены еще 2 часто встречающихся антигена – INFI и INJA (Daniels и соавт. [17]). Оба антигена идентифицированы Poole и соавт. [49, 50]. Авторы собрали 5 сывороток с высокой частотой реагирования, но отличающиеся специфической направленностью. Сыворотки были получены от беременных женщин: 3 марокканок и 2 пакистанок, и изучались в течение 10 лет. Посредством иммобилизации моноклональных антител удалось показать, что антитела всех 5 сывороток реагируют с детерминантами, расположенными на гликопротеине CD44. Далее Poole и соавт. провели секвенирование гена *CD44* указанных женщин. Оказалось, что марокканки гомозиготны по мутации С 255 G в экзоне 3, пакистанки гомозиготны по мутации С 488 А в экзоне 5. Первая мутация вызвала аминокислотную замену His 85 Glu, вторая – Trp 163 Arg. Антиген, открываемый сыворотками марокканок, получил обозначение INFI, открываемый сыворотками пакистанок – INJA. После включения в систему Indian антигены получили обозначение ISBT – IN3 и IN4 соответственно.

Известно, что одиночные аминокислотные замены в субстрате способны стимулировать синтез специфических антител, распознающих эти участки. В связи с этим не исключено, что замены Glu 85 и Arg 163 могут проявляться фенотипически как редко встречающиеся антигены, антигенные часто встречающимся антигенам INFI и INJA, подобно редкому фактору In^a по отношению к часто встречающемуся In^b.

AnWj

Как отмечают Race и Sanger [52], часто встречающийся антиген Anton (An) впервые обнаружили Voogman и Tippett в 1972 г., однако эта находка не была опубликована. Вторую сыворотку со специфичностью анти-An нашел в 1980 г. Daniels [14]. Оба образца антител не реагировали с эритроцитами Lu_{null} (Lutheran_{null}) и эритроцитами новорожденных, на основании чего выявляемый ими антиген сначала был причислен к системе Lutheran и получил обозначение LU15. Однако Poole и Giles [47] показали, что антитела анти-An реагируют с эритроцитами Lu_{null} рецессивного типа и следовательно выявляемый ими антиген не может быть производным гена *LU*.

В 1983 г. Marsh и соавт. [40] нашли аутоантитела, получившие обозначение анти-Wj. Они реагировали с эритроцитами 415 случайно выбранных лиц и тремя образцами эритроцитов Lu_{null} рецессивного типа. С помощью метода адсорбции – элюции авторы установили, что эритроциты Lu_{null} доминантного типа и

эритроциты новорожденных, не реагирующие в реакции агглютинации с антителами анти-Wj, все же содержат некоторое количество антигена Wj.

В 1985 г. Poole и Giles [46] высказали предположение, что антитела анти-An и анти-Wj идентичны и открывают один и тот же антиген. Вскоре это предположение нашло подтверждение. Mannesier и соавт. [39] наблюдали пациента с болезнью Ходжкина, у которого констатировали временную утрату антигенов Wj и An. Его эритроциты не реагировали с сывороткой анти-Wj и сывороткой анти-An. В крови больного присутствовали антитела, идентифицированные как аутоиммунные анти-Wj. Через 6 мес. на фоне ремиссии антитела исчезли, а больной обрел фенотип An+Wj+. Полученные данные сочли доказательными для заключения о том, что антигены An и Wj идентичны. Новый антиген получил обозначение AnWj и был включен в серию 901 «Часто встречающиеся антигены» под номером 901009. Обозначение LU15 (005015) по отношению к этому антигену больше не используют и из классификации ISBT исключили.

Нулевой фенотип AnWj- обычно приобретенный транзиторный, вместе с тем, как показали Poole и соавт. [48], он может быть генетически детерминированным. Так, из 7 детей, родившихся у арабской женщины AnWj-, имевшей анти-AnWj-антитела, 2 были AnWj-. Поскольку другие дети женщины имели фенотип AnWj+, а ее муж приходился ей кровным родственником, возникло предположение, что носителями фенотипа AnWj- могут быть лица, гомозиготные по редко встречающемуся рецессивному молчащему гену.

Посемейное исследование показало, что антиген AnWj не связан с локусом LU, так же как и с локусами ABO, MNS, RH, KEL, FY, JK, XG и XK.

Среди 2400 американских доноров, эритроциты которых были исследованы сывороткой анти-AnWj, 3 имели фенотип Lu_{null}. Лица AnWj- с нормально выраженными антигенами Lutheran отсутствовали (Lukasavage [37]), в связи с чем возникли сомнения относительно полной независимости антигена AnWj от гена LU.

Следует отметить, что антиген In^b, не входящий в систему Lutheran, и антиген AnWj, не входящий ни в систему Indian, ни в систему Lutheran, одинаково слабо выражены на эритроцитах Lu_{null} доминантного типа. На таких эритроцитах присутствие антигена AnWj удастся показать только с помощью адсорбции – элюции (Poole и соавт. [48]). На эритроцитах Lu_{null} рецессивного и X-ассоциированного типа антиген AnWj выражен нормально (Poole, Giles [47], Norman и соавт. [41]).

Антиген AnWj в противоположность антигенам Indian и Lutheran устойчив к трипсину, химотрипсину и сульфгидрильным реагентам.

Своеобразным является онтогенез антигена AnWj. У новорожденных фенотип AnWj- меняется на AnWj+ на 3–46 день после рождения, причем преобразование происходит в течение суток (Poole, Van Alphen [51]). Этот феномен пока не имеет объяснения. Эритроциты поступают в кровяной поток постепенно. Полагать, что в кровяном русле появляется фактор конверсии, одномоментно превращающий эритроциты AnWj- в AnWj+, нет оснований. Возможно, растворимая форма вещества AnWj, достигая критической концентрации в плазме крови, адсорбируется на эритроцитах.

В редких случаях наблюдалась обратная конверсия: превращение фенотипа AnWj⁺ в AnWj⁻.

Остается без объяснений транзиторная утрата антигена AnWj на эритроцитах, сочетающаяся с появлением аутоантител анти-AnWj у больных, а также в отдельных случаях у здоровых (Mannessier и соавт. [39], Poole, Van Alphen [51], Harris и соавт. [27], Magrin и соавт. [38]).

Антиген AnWj может выступать в роли рецептора для бактерий *Haemophilis influenza*. Эти микробы вызывают воспаление слизистой оболочки верхних дыхательных путей у маленьких детей. Некоторые штаммы *H. influenzae* агглютинировали все образцы эритроцитов, за исключением AnWj⁻. Агглютинация ингибировалась антителами анти-AnWj (Van Alphen и соавт. [71], Whitsett и соавт. [72]).

Бактерии *H. influenzae* связывались с эпителием полости рта, однако этого не наблюдалось у лиц AnWj⁻ среди членов описанной выше арабской семьи (Van Alphen и соавт. [69], Whitsett и соавт. [72]). Адгезия бактерий к эпителиальным клеткам не ингибировалась антителами анти-AnWj (Van Alphen и соавт. [70]). Хотя рецепторы эритроцитов и рецепторы эпителия, притягивающие *H. influenzae*, идентичны, они могут иметь одинаковую генетическую и молекулярную основу.

Влияние гена In(Lu) на экспрессию CD44, In^b и AnWj

Присутствие гена *In(Lu)*, молчащего гена системы Lutheran, угнетает экспрессию ряда эритроцитарных антигенов, в том числе CD44, In^b и AnWj. Это было показано с помощью проточной цитофлюориметрии. Связывание анти-CD44-антител эритроцитами лиц Lu_{null} доминантного типа составляло 25–39 % от уровня связывания этих антител эритроцитами, имевшими обычный набор антигенов Lutheran (Daniels [16], Spring и соавт. [57], Telen и соавт. [65]). В то же время эритроциты лиц Lu_{null} рецессивного и X-ассоциированного типов связывали нормальное и даже повышенное количество анти-CD44-антител (Judson и соавт. [32], Telen, Green [62]).

Титр анти-In^b-антител был существенно ниже при титровании сывороток эритроцитами Lu_{null} доминантного типа по сравнению с титром, полученным при использовании эритроцитов с другим набором антигенов Lutheran, в том числе с эритроцитами Lu_{null} рецессивного и X-ассоциированного типа (Spring и соавт. [57], Ferguson, Gaal [21]).

Telen и соавт. [60] отметили, что у лиц Lu_{null} доминантного типа концентрация протеина CD44, обычно присутствующего в сыворотке крови в растворимой форме, снижена. Нормальная сыворотка нейтрализовала около 70 % анти-CD44-антител, в то время как сыворотка лиц Lu_{null} доминантного типа – 33 %.

Антитела Indian

Антитела анти-In^a и анти-In^b не обладают способностью связывать комплекс (Reid, Lomas-Francis [54]), лучше выявляются в непрямой антиглобулиновой пробе (Giles [24], Longster, Robinson [35], Bhatia и соавт. [8]). Некоторые из них вызывали прямую агглютинацию эритроцитов донора и

выявлялись при проведении пробы на индивидуальную совместимость перед гемотрансфузией.

Аллоиммунизация антигенами Indian развивается достаточно быстро, поскольку они обладают относительно высокой иммуногенностью.

По данным Bhatia и соавт. [8], у 30 из 39 добровольцев D-In(a-), искусственно иммунизированных эритроцитами D+In(a+) с целью получения сырья для производства иммуноглобулина резус, помимо анти-D-антител, выработались анти-In^a-антитела.

Joshi и соавт. [31] наблюдали реципиента, у которого анти-In^a-антитела образовались после переливания одной дозы эритроцитов In(a+).

Ferguson и Gaal [21] описали анти-In^b-антитела у первобеременной, не имевшей гемотрансфузий.

Изучение выживаемости эритроцитов In(a+) в кровяном русле сенсibilизированных лиц показало, что анти-In^a-антитела быстро разрушают иногруппные эритроциты. Последние исчезали из кровотока реципиента по истечении 20 мин с момента введения (Bhatia и соавт. [8]).

Быструю убыль In^b-положительных эритроцитов наблюдали Ferguson и Gaal [21] у больного, сенсibilизированного указанным антигеном.

Описан случай немедленной гемолитической реакции, обусловленной анти-In^b-антителами, после переливания 50 мл несовместимой крови (Joshi [29]).

При очевидной трансфузионной значимости антитела Indian не проявляли себя в качестве причины ГБН. Прямой антиглобулиновый тест с эритроцитами новорожденных лишь иногда был положительным, однако клинических проявлений ГБН не наблюдалось (Garner, Devenish [23], Reid, Lomas-Francis [54], Sosler и соавт. [56]).

Получены моноклональные анти-CD44-антитела (Stoll и соавт. [58], Blancher и соавт. [9]) и анти-In^b (Stoll и соавт. [58]).

Анти-AnWj

Антитела анти-AnWj могут быть как аутоиммунными, так и аллоиммунными. Описаны две женщины AnWj- с наличием аллоиммунных анти-AnWj-антител. Обе имели беременности. В сыворотке крови их брата, также AnWj-, указанные антитела отсутствовали.

Poole et al [48] выразили сомнение относительно того, что образование анти-AnWj-антител может быть инициировано ничтожно малыми количествами антигена, имеющимися на эритроцитах плода.

Антитела анти-AnWj вызывали гемолитические посттрансфузионные реакции (Magrin и соавт. [38], De Man и соавт. [19]), но ни разу не были описаны как причина ГБН.

Считается, что наилучшей трансфузионной средой для реципиентов, имеющих анти-AnWj-антитела, являются эритроциты доноров Lu_{null}.

Гемолитический потенциал анти-AnWj-антител характеризует приживаемость

(продолжительность циркуляции) эритроцитов *in vivo* (De Man и соавт. [19], Davis и соавт. [18], Harrison и соавт. [28]).

Whitsett и соавт. [72] отметили, что у реципиента, имевшего аутоантитела анти-AnWj, продолжительность циркуляции собственных эритроцитов не отличалась от нормы, в то время как продолжительность жизни введенных донорских эритроцитов была существенно укороченной.

Knowles и соавт. [33] получили моноклональные антитела со специфичностью анти-AnWj. Антитела реагировали в антиглобулиновой пробе со всеми образцами эритроцитов взрослых лиц, за исключением Lu_{null} и AnWj⁻. С эритроцитами новорожденных указанные антитела не реагировали.

Локализация антигенов IN и AnWj

Spring и соавт. [57] показали, что антигены системы Indian располагаются на гликопротеине CD44. Иммунопреципитация мембранных белков эритроцитов In(a+b⁻) и In(a⁻b⁺) анти-In^a- и анти-In^b-антителами позволила выделить протеин с мол. массой 80 кДа. Последний оказался идентичным протеину CD44. Он не преципитировался специфическими антителами, когда эритроциты не содержали соответствующего антигена. Гликопротеин CD44, выделенный из эритроцитов человека, взаимодействовал с анти-In^b-антителами в иммуноблоттинге (Spring и соавт. [57]). Указанные антитела взаимодействовали с CD44 из эритроцитов и лейкоцитов человека (Nunomura и соавт. [42], Telen, Ferguson [61]). Аналогичные результаты получены при использовании моноклональных анти-CD44-антител (Rao и соавт. [53], Petty и соавт. [45]). Аминокислотная последовательность CD44 расшифрована (рис. 23.1).

MDKFWWHAAW	GLCLVPLSLA	QIDLNITCRF	AGVFHVEKNG	RYSISRTEEA	50
DLCKAFNSTL	PTMAQMEKAL	SIGFETCRYG	FIEGHVVIPR	IHPNSICAAAN	100
NTGVYILTYN	TSQYDTYCFN	ASAPPEEDCT	SVTDLPNAFD	GPITITIVNR	150
DGTRYVQKGE	IRTNPEDIYP	SNPTDDVSS	GSSSERSSTS	GGYIFYTFST	200
VHPIPEDDSP	WITDSTDRIP	ATRDQDTFHP	SGGSHTTHES	ESDGHSHGSQ	250
EGGANTTSGP	IRTPQIPEWL	IILASLLALA	LILAVCIAVN	SRRRCQKKK	300
LVINSNGGAV	EDRKPSGLNG	EASKSQEMVH	LVNKESSETP	DQFMTADETR	350
NLQNVDKIG	V				361

Рис. 23.1. Аминокислотная последовательность CD44.

Полагают, что антиген AnWj, так же как антигены Indian, расположен на гликопротеине CD44. На это косвенно указывают данные, полученные Parsons и соавт. [44] при обследовании больной с врожденной дизэритропоэтической анемией. У больной отмечался дефицит CD44 и одновременно отсутствовали антигены AnWj и Indian, что свидетельствует о возможной одинаковой локализации указанных субстратов.

На одинаковое размещение антигенов CD44, In^b и AnWj указывают результаты экспериментов с антигенспецифической иммобилизацией эритроцитов антителами анти-CD44, анти-In^b и анти-AnWj (Dalchau и соавт. [13], Rao и соавт. [53]).

Лейкемические клетки линии Jurkat, дефицитные по CD44, после трансфекции кДНК *CD44* начинали реагировать с анти-AnWj-антителами (Telen и соавт.

[64]). Путем иммунопреципитации указанными антителами выделен полипептид с мол. массой 80 кДа. Telen и соавт. полагают, что антиген AnWj расположен на трипсинрезистентном участке изоформы CD44, отсутствующей у новорожденных. Авторы не исключают, что антиген AnWj может размещаться на изоформе CD44 с мол. массой 200 кДа.

Строение CD44

Протеин CD44 – один из кластеров дифференцировки. Его обозначают также: *In(Lu)*-ассоциированный p80 (p85), антиген Гермес, фактор хоминга лимфоцитов, хомингассоциированные клеточные адгезивные молекулы (H-CAM). В организме человека он присутствует во многих тканях (Barclay и соавт. [7], Harn и соавт. [26]).

Белок CD44 является компонентом мембраны эритроцитов, имеет мол. массу 80 кДа, чувствителен к действию сульфидрильных реагентов, N-гликозилирован, имеет несколько изоформ (Spring и соавт. [57], Telen и соавт. [63, 66]).

Количество эпитопов CD44 на одном эритроците составляет 6 000–10 000 (Anstee и соавт. [1]).

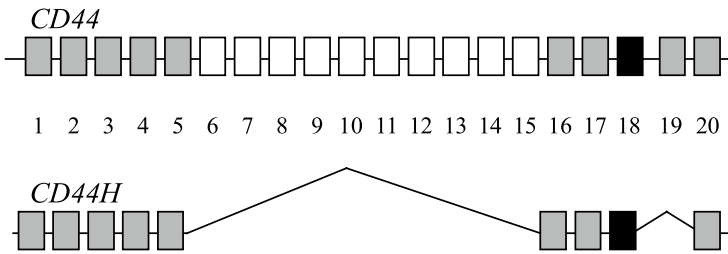


Рис. 23.2. Организация гена *CD44*.
Цифрами обозначены экзоны, белые прямоугольники – экзоны, подвергающиеся альтернативному сплайсингу, черные прямоугольники – экзоны, кодирующие трансмембранные домены.

Ген *CD44* имеет протяженность 50 кб, состоит из 20 экзонов (рис. 23.2) (Screaton и соавт. [55], Tolg и соавт. [68]).

Возникновение изоформ CD44 зависит от характера сплайсинга и особенностей гликозилирования. Гемопоэтический вариант CD44 (CD44H) считается стандартным и присутствует на эритроцитах и лейкоцитах. Экстрацеллюлярный N-терминальный домен содержит 248 аминокислот, трансмембранный – 21 аминокислоту, внутриклеточный – 72 (Stramenovic и соавт. [59], Goldstein и соавт. [25], Harn и соавт. [26]). Экстрацеллюлярный домен CD44 подразделяют на две области:

- проксимальный участок O-гликозилирования и хондроитинирования;
- дистальный участок дисульфидных связей и цистеиновых остатков (рис. 23.3).

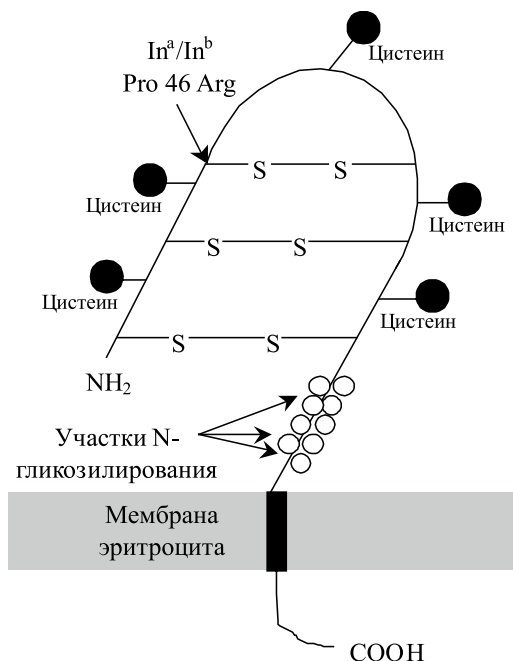


Рис. 23.3. Строение молекулы CD44, несущей антигена системы Indian.

По степени гликозилирования и гликозаминхондроитирования CD44 относят к протеогликанам. Цитоплазматический домен его взаимодействует с цитоскелетом через связь 4.1 или анкирин (Spring и соавт. [57], Nunomiga и соавт. [42]).

Функции CD44

Гликопротеин CD44 широко представлен в организме человека и лишь немногие клетки его не содержат. Он имеется на эритроцитах, Т- и В-лимфоцитах, гранулоцитах, моноцитах (Spring и соавт. [57], Telen и соавт. [65, 66], Dalchau и соавт. [13]). CD44 присутствует в клетках тимуса, печени, легких, кожи, молочной железы, мышцах, а также в эпителии желудка, тонкой кишки и желчного пузыря (Anstee и соавт. [1], Flanagan и соавт. [22]).

Лиганд CD44 выполняет многочисленные биологические функции: участвует в адгезии стромальных, эпителиальных и эндотелиальных клеток, взаимодействии Т- и В-лимфоцитов в процессе иммунного ответа, фиксации лимфоцитов в очаге воспаления. Лиганду CD44 приписывается участие в формировании матрикса заживающей раны, альтернативном сплайсинге, а также в метастазировании опухолей (Vajorath [5], Borland и соавт. [10]). Многие из перечисленных взаимодействий происходят при участии гиалуроновой кислоты, которая, являясь высокомолекулярным гликозаминогликаном, входит в состав межклеточного вещества, а также структуру мембраны клеток. CD44 взаимодействует с коллагеном, фибронектином и ламинином, участвует в адгезии стромальных эритроидных предшественников в процессе образования колоний (Chan, Watt [11], Ostendorp и соавт. [43]).

Лиганд CD44 предположительно содержит три участка связывания гиалуроновой кислоты через аргинин или лизин. Замена Arg 46 Gly блокировала связывание CD44 с гиалуроновой кислотой (Yang и соавт. [73]).

Мутация гена *CD44*, приводящая к аминокислотной замене Pro 46 и возникновению фенотипа In(a+b-), не влияла на связывание CD44 и гиалуроновой кислоты *in vitro* (Telen и соавт. [67]).

Эксперименты с направленным мутагенезом показали, что для связывания гиалуроновой кислоты и CD44 имеют значение последовательности: Arg 41, Tyr 42, Arg 78 и Tyr 79. Процесс усиливается при Lys 68, Asn 100, Asn 101 и Tyr 105 (Bajorath и соавт. [6]).

Список литературы

1. Anstee D.J., Gardner B., Spring F.A. et al. New monoclonal antibodies in CD44 and CD58: their use to quantify CD44 and CD58 on normal human erythrocytes and to compare the distribution of CD44 and CD58 in human tissues // *Immunology*. – 1991. – V. 74. – P. 197–205.
2. Badakere S.S., Joshi S.R., Bhatia H.M. et al. Evidence for a new blood group antigen in the Indian population (preliminary report) // *Indian J. Med. Res.* – 1973. – V. 61. – P. 563.
3. Badakere S.S., Parab B.B., Bhatia H.M. Further observations on the In^a (Indian) antigen in Indian populations // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 400–403.
4. Badakere S.S., Vasantha K., Bhatia H.M. et al. High frequency of In^a antigens among Iranians and Arabs // *Hum. Hered.* – 1980. – V. 30. – P. 262–263.
5. Bajorath J. Molecular organization, structural features, and ligand binding characteristics of CD44, a highly variable cell surface glycoprotein with multiple functions // *Proteins*. – 2000. – V. 39. – P. 103–111.
6. Bajorath J., Greenfield B., Munro S.B. et al. Identification of CD44 residues important for hyaluronan binding and delineation binding site // *J. Biol. Chem.* – 1998. – V. 273. – P. 338–343.
7. Barclay A.N., Brown M.H., Law S.K.A. et al. *The Leukocyte Antigens: FactsBook*. – 2nd ed. – London: Academic Press, 1997.
8. Bhatia H.M., Badakere S.S., Mokashi S.A., Parab B.B. Studies on the blood group antigen In^a // *Immunol. Commun.* – 1980. – V. 9. – P. 203–215.
9. Blancher A., Oyen R., Tossas E. et al. A macaque monoclonal antibody anti-CD44: a useful reagent for identifying the dominant type Lu(a-b-) // *Immunohematology*. – 1999. – V. 15. – P. 82.
10. Borland G., Ross J.A., Guy K. Forms and functions of CD44 // *Immunology*. – 1998. – V. 93. – P. 139–148.
11. Chan J.Y.-H., Watt S.M. Adhesion receptors on haematopoietic progenitor cells // *Brit. J. Haemat.* – 2001. – V. 112. – P. 541–557.
12. Dahr W., Kruger J. Solubilization of various blood group antigens by the detergent Triton X-100 // *Forensic. Sci. Int.* – 1983. – V. 23. – P. 49–50.
13. Dalchau R., Kirkley J., Fabre J.W. Monoclonal antibody to a human brain-granulocyte-T lymphocyte antigen probably homologous to the W3/13 antigen of the rat // *Eur. J. Immunol.* – 1980. – V. 10. – P. 745–749.
14. Daniels G.L. Blood group antigens of high frequency: a serological and genetical study // PhD Thesis. – University of London, 1980.
15. Daniels G. Effect of enzymes on and chemical modifications of high-frequency red cell antigens // *Immunohematology*. – 1992. – V. 8. – P. 53–57.
16. Daniels G. Lutheran related antibodies // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1988. – V. 31. – P. 447–452.

17. Daniels G.L., Flegel W.A., Fletcher A. et al. International society of blood transfusion committee on terminology for red cell surface antigens: Cape Town report // *Vox Sang.* – 2007. – V. 92. – P. 250–253.
18. Davis K., Lucchesi G., Lyle B., Bradley P. A further example of anti-Wj in an individual of common Lutheran phenotype [Abstract] // *Joint. Congr. Int. Soc. Blood Transfus. and AABB*, 1990. – P. 153.
19. De Man A.J.M., van Dijk B.A., Daniels G.L. An example of anti-AnWj causing haemolytic transfusion reaction // *Vox Sang.* – 1992. – V. 63. – P. 238.
20. Dumasia A.N., Gupte S.C. Quantitation of In^a blood group antigens // *Indian J. Med. Res.* – 1990. – V. 92. – P. 50–53.
21. Ferguson D.J., Gaal H.D. Some observations on the In^b antigen and evidence that anti-In^b causes accelerated destruction of radiolabeled cells // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 479–482.
22. Flanagan B.F., Dalchau R., Allen A.K. et al. Chemical composition and tissue distribution of the human CDw44 glycoprotein // *Immunology.* – 1989. – V. 67. – P. 165–175.
23. Garner S.F., Devenish A. Do monocyte ADCC assays accurately predict the severity of hemolytic disease of the newborn caused by antibodies to high-frequency antigens? // *Immunohematology.* – 1996. – V. 12. – P. 20–26.
24. Giles C.M. Antithetical relationship of the anti-In^a with Salis antibody // *Vox Sang.* – 1975. – V. 29. – P. 73–76.
25. Goldstein L.A., Zhou D.F.H., Picker L.J. et al. A human lymphocyte homing receptor, the Hermes antigen, is related to cartilage proteoglycan core and link proteins // *Cell.* – 1989. – V. 56. – P. 1063–1072.
26. Harn H.-J., Isola N., Cooper D.L. The multispecific cell adhesion molecule CD44 is represented in reticulocyte cDNA // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1991. – V. 178. – P. 1127–1134.
27. Harris T., Steiert S., Marsh W.L., Bertman L.B. A Wj-negative patient with anti-Wj // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 228.
28. Harrison C.R., Heinz R., Claudhuri T.K. Clinical management of a patient with anti-Anton [Abstract] // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 463.
29. Joshi S.R. Immediate hemolytic transfusion reaction due to anti-In^b // *Vox Sang.* – 1992. – V. 63. – P. 232–233.
30. Joshi S.R., Bhatia H.M. Effect of 2-aminoethyl isothiuroniumbromide on In^a/In^b blood group antigens // *Indian J. Med. Res.* – 1987. – V. 85. – P. 420–421.
31. Joshi S.R., Gupta D., Choudhury R.K., Choudhury N. Transfusion-induced anti-In^a following a single-unit transfusion // *Transfusion.* – 1993. – V. 33. – P. 444.
32. Judson P.A., Spring F.A., Parsons S.F. et al. Report on group 8 (Lutheran) antibodies // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1988. – V. 31. – P. 433–440.
33. Knowles R.W., Bai Y., Lomas C. et al. Two monoclonal antibodies detecting high frequency antigens absent from red cells of the dominant type of Lu(a-b-) Lu:-3 // *J. Immunogenet.* – 1982. – V. 9. – P. 353–357.
34. Longster G.H., North D.I., Robinson E.A. Four further examples of anti-In^b detected during pregnancy // *Clin Lab Haematol.* – 1981. – V. 3. – P. 351–356.
35. Longster G.H., Robinson E.A.E. Four further examples of anti-In^b detected during pregnancy // *Clin. Lab. Haematol.* – 1981. – V. 3. – P. 351–356.
36. Lucas M.G., Green A.M., Telen M.J. Characterization of the serum In(Lu)-related antigen: identification of a serum protein related to erythrocyte p80 // *Blood.* – 1989. – V. 73. – P. 596–600.
37. Lukasavage T. Donor screening with anti-AnWj // *Immunohematology.* – 1993. – V. 9. – P. 112.
38. Magrin G., Harrison C. One hour ⁵¹Cr survival in a patient with anti-AnWj [Abstract] // 20-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus, 1988. – P. 228.

39. *Mannessier L., Rouger P., Johnson C.L.* et al. Acquired loss of red-cell Wj antigen in a patient with Hodgkin's disease // *Vox Sang.* – 1986. – V. 50. – P. 240–244.
40. *Marsh W.L., Brown P.J., DiNapoli J.* et al. Anti-Wj: an autoantibody that defines a high-incidence antigen modified by *In(Lu)* gene // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 128–130.
41. *Norman P.C., Tipett P., Beal R.W.* An Lu(a–b–) phenotype caused by an X-linked recessive gene // *Vox Sang.* – 1986. – V. 51. – P. 49–52.
42. *Nunomura W., Takakuwa Y., Tokimitsu R.* et al. Regulation of CD44-protein 4.1 interaction by Ca²⁺ and calmodulin: implications for modulation of CD44-ankyrin interaction // *J. Biol. Chem.* – 1997. – V. 272. – P. 30322–30328.
43. *Ostendorp R.A.J., Spitzer E., Brandl M.* et al. Evidence for differences in the mechanisms by which antibodies against CD44 promote adhesion of erythroid and granulopoietic progenitors to marrow stromal cells // *Brit. J. Haemat.* – 1998. – V. 101. – P. 436–445.
44. *Parsons S.F., Jones J., Anstee D.J.* et al. A novel form of congenital dyserythropoiesis anemia associated with deficiency of erythroid CD44 and a unique blood group phenotype [In(a–b–) Co(a–b–)] // *Blood.* – 1994. – V. 83. – P. 860–868.
45. *Petty A.C., Green C.A., Daniels G.L.* The monoclonal antibody-specific immobilization of erythrocyte antigens assay (MAIEA) in the investigation of human red-cell antigens and their associated membrane proteins // *Transfus. Med.* – 1997. – V. 7. – P. 179–188.
46. *Poole J., Giles C.* Anton and Wj, are they related? // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 443.
47. *Poole J., Giles C.M.* Observations on the Anton antigen and antibody // *Vox Sang.* – 1982. – V. 43. – P. 220–222.
48. *Poole J., Levene C., Bennett M.* et al. A family showing inheritance of the Anton group antigen AnWj and independence of AnWj from Lutheran // *Transfus. Med.* – 1991. – V. 1. – P. 245–251.
49. *Poole J., Tilley L., Warke N.* et al. Molecular basis of two novel high incidence antigens on CD44 (Indian blood group system) // *Transfus. Med.* – 2005. – V. 15 (Suppl.1). – P.30 (Abstract).
50. *Poole J., Tilley L., Warke N.* et al. Two missense mutations in the *CD44* gene encode two new antigens of the Indian blood group system // *Transfusion.* – 2007. – V. 47. – P. 1306–1311.
51. *Poole J., Van Alphen L.* *Haemophilis influenzae* receptor and AnWj antigen // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 289.
52. *Race R.R., Sanger R.* *Blood Groups in Man.* – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
53. *Rao N., Udani M., Telen M.J.* Demonstration by monoclonal antibody immobilization of erythrocyte antigens and dot blot that both the In and AnWj blood group antigens reside on CD44 (Abstract) // *Transfusion.* – 1994. – V. 34. – 25S.
54. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* *The Blood Group Antigen: FactsBook.* – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
55. *Screaton G.R., Bell M.V., Jackson D.G.* et al. Genomic structure of DNA encoding the lymphocyte homing receptor CD44 reveals at least 12 alternatively spliced exons // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1992. – V. 89. – P. 12160–12164.
56. *Sosler S.D., Saporito C., Perkins J.T.* et al. The clinical and serological behavior of another example of anti-In^b // *Transfusion.* – 1989. – V. 29. – P. 465.
57. *Spring F.A., Dalchau R., Daniels G.L.* et al. The In^a and In^b blood group antigens are located on a glycoprotein of 80000 MW (the CDw44 glycoprotein) whose expression is influenced by *In(Lu)* gene // *Immunology.* – 1988. – V. 64. – P. 37–43.
58. *Stoll M., Dalchau R., Schmidt R.E.* Cluster report: CD44 // *Leukocyte Typing IV / Knapp W.* et al. eds. – Oxford: Oxford University Press, 1989. – P. 619–622.
59. *Stramencovic I., Amior M., Pesando J.M., Seed B.* A lymphocyte molecule implicated in lymph node homing is a member of the cartilage proteoglycan link protein family // *Cell.* – 1989. – V. 56. – P. 1057–1062.

60. Telen M.J., Eisenbarth G.S., Haynes B.F. Human erythrocyte antigens: regulation of expression of a novel erythrocyte surface antigen by the inhibitor Lutheran *In(Lu)* gene // J. Clin. Invest. – 1983. – V. 71. – P. 1878–1886.
61. Telen M.J., Ferguson D.J. Relationship of In^b antigen to other antigens on *In(Lu)*-related p80 // Vox Sang. – 1990. – V. 58. – P. 118–121.
62. Telen M.J., Green A.M. Human red cell antigens. V. Expression of *In(Lu)*-related p80 antigens by recessive-type Lu(a–b–) red cells // Transfusion. – 1988. – V. 28. – P. 430–434.
63. Telen M.J., Palker T.J., Haynes B.F. Human erythrocyte antigens. II. The *In(Lu)* gene regulates expression of an antigen on 80-kilodalton protein of human erythrocytes // Blood. – 1984. – V. 64. – P. 599–606.
64. Telen M.J., Rao N., Udani M. et al. Relationship of the AnWj blood group antigen to expression of CD44 [Abstract] // Transfusion. – 1993. – V. 33. – 48S.
65. Telen M.J., Rogers I., Letarte M. Further characterization of erythrocyte p80 and the membrane protein defect of *In(Lu)*Lu(a–b–) erythrocytes // Blood. – 1987. – V. 70. – P. 1475–1481.
66. Telen M.J., Shehata H., Haynes B.F. Human medullary thymocyte p80 antigen and *In(Lu)*-related p80 antigen reside on the same protein // Hum. Immunol. – 1986. – V. 17. – P. 311–324.
67. Telen M.J., Udani M., Washington M.K. et al. A blood group-related polymorphism of CD44 abolishes a hyaluronan-binding consensus sequence without preventing hyaluronan binding // J. Biol. Chem. – 1996. – V. 271. – P. 7147–7153.
68. Tolg C., Hofmann M., Herrlich P., Ponta H. Splicing choice from ten variant exons establishes CD44 variability // Nucl. Acid. Res. – 1993. – V. 21. – P. 1225–1229.
69. Van Alphen L., Levene C., Geelan-van der Broek L. et al. Combined inheritance of epithelial and erythrocyte receptors for *Haemophilis influenzae* // Infect. Immun. – 1990. – V. 58. – P. 3807–3809.
70. Van Alphen L., Poole J., Geelen L., Zanen H.C. The erythrocyte and epithelial cell receptors for *Haemophilis influenzae* are expressed independently // Infect. Immun. – 1987. – V. 55. – P. 2355–2358.
71. Van Alphen L., Poole J., Overbeeke M. The Anton blood group antigen is the erythrocyte receptor for *Haemophilis influenzae* are expressed independently // FEMS Microbiol. Lett. – 1986. – V. 37. – P. 69–71.
72. Whitsett C.F., Hare V.W., Oxendine S.M., Pierse J.A. Autologous and allogeneic red cell survival studies in the presence of autoanti-AnWj // Transfusion. – 1993. – V. 33. – P. 845–847.
73. Yang B., Yang B.L., Savani R.C., Turley E.A. Identification of a common hyaluronan binding motif in the hyaluronan binding protein RHAMM, CD44 and link protein // EMBO J. – 1994. – V. 13. – P. 286–296.

Глава 24.

Система Ok

Антиген Ok^a

Антиген Ok^a (OK1) – пока единственный из образующих эту систему. Он встречается практически у всех людей. Лица Ok(a–) обнаружены только среди японцев. Этот фактор расположен на иммуноглобулине CD147. Ген *BSG*, кодирующий вещество Ok^a, находится на хромосоме 19 (19pter–p13.2). Редкий фенотип Ok(a–) обусловлен аминокислотной заменой Glu 92 Lys.

Антитела анти-Ok^a обнаружены Morrel и Hamilton в 1979 г. [11] у жительницы небольшого японского острова. Женщина не имела беременностей, но, по данным авторов, перенесла трансфузию крови. Ее родители, оказавшиеся близкими родственниками, и 2 сибса были также Ok(a–). У ее сестры Ok(a–) было 5 детей, в том числе 2 Ok(a+), однако анти-Ok^a-антитела у нее не образовались. Других лиц с фенотпом Ok(a–) Morrel и Hamilton не обнаружили, обследовав с использованием указанной анти-Ok^a-сыворотки 1270 японцев (400 жителей этого острова и 870 доноров других частей Японии), 3976 американцев азиатского происхождения, 1570 американских негров и 1378 мексиканцев.

По данным Spring и соавт. [14], известно 8 лиц с фенотипом Ok(a–) – все японцы.

Антиген Ok^a не разрушается после обработки эритроцитов трипсином, химо-трипсином, папаином, проназой, сиалидазой, редуцентами дисульфидных связей: АЕТ (2-аминоэтилизоотиоурониумбромид).

Анти-Ok^a-антитела

Morrel и Hamilton [11] отметили, что аллоиммунные анти-Ok^a-антитела существенно укорачивали продолжительность жизни эритроцитов Ok(a+) *in vivo*. Через 3 ч в кровотоке пробанда обнаруживалось лишь 10 % введенных клеток с радиоактивной меткой.

Второй случай обнаружения аллоиммунных анти-Ok^a-антител описали Yamaguchi и Okubo (цит. по Daniels [4]).

Williams и соавт. [17] нашли, что анти-Ok^a-специфичностью обладают моноклональные антитела TRA-1-85, полученные путем культивирования спленоцитов мышей, иммунизированных клетками тератокарциномы человека. Эти антитела относились к субклассу IgG1 и были направлены к CD147. Они реагировали в непрямой антиглобулиновой пробе со всеми образцами эритроцитов,

за исключением эритроцитов Ok(a-). Антитела TRA-1-85 также реагировали с лейкоцитами лиц Ok(a+), но не реагировали с лейкоцитами лиц Ok(a-) в радиоиммунном методе.

Mattes и соавт. [9], Kasinrerк и соавт. [7, 8], Stokingер и соавт. [16] описали несколько других моноклональных антител к CD147, однако ни одно из них не обладало анти-Ok^a-специфичностью.

Локализация и структура антигена Ok^a

Иммуноблоттинг субстрата, выделенного из мембран эритроцитов Ok(a+), с моноклональными мышинными анти-Ok^a- и аллогенными анти-Ok^a-антителами показал, что антигенные детерминанты Ok^a расположены на гликопротеине с мол. массой 35–68 кДа (Williams и соавт. [17]).

Spring и соавт. [14] использовали для очистки Ok-гликопротеина моноклональные антитела MA103, реагирующие с Ok-гликопротеином эритроцитов как Ok(a+), так и Ok(a-). При изучении выделенного гликопротеина оказалось, что его N-терминальный участок идентичен N-терминальному участку гликопротеина M6 (Kasinrerк и соавт. [7]). Этот гликопротеин известен как ЕММРIН (индуктор матричной металлопротеиназы у человека), базигин (у мышей), ОХ-47 (у крыс), нейротелин (у кур). Общее его обозначение – кластер дифференцировки CD147 (Staffler, Stockinger [15]).

Miyauchi и соавт. [10] выделили ген *CD147* из клеток костного мозга человека, Kasinrerк и соавт. [7] – из Т- и В-лимфоцитов.

Клетки мышинной клеточной линии NS-0, трансфицированные геном *CD147* лиц Ok(a+), экспрессировали антиген Ok^a. После трансфекции указанных клеток геном *CD147* лиц Ok(a-) экспрессию антигена Ok(a+) не наблюдали (Spring и соавт. [14]).

Генный локус *CD147* включает 8 экзонов величиной 10,8 кб (рис. 24.1 и 24.2) (Guo и соавт. [5]).

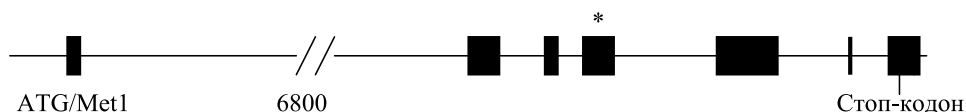


Рис. 24.1. Структура гена *OK (EMPRIN)* по Reid и Lomas-Francis [13].

Звездочкой отмечен экзон с мутацией G 274 A, ведущей к замене Glu 92 Lys, которая определяет антигенные различия Ok(a+) и Ok(a-).

Ген *CD147* 3 обследованных лиц Ok(a-) имел мутацию G 274 A в экзоне 3, последняя приводит к аминокислотной замене Glu 92 Lys в N-терминальной части C2-IgSF-домена (Spring и соавт. [14]).

Гликопротеин CD147 состоит из сигнального пептида (18 аминокислот), N-терминального экстрацеллюлярного участка (187 аминокислот), несущего антиген Ok^a, трансмембранного (24 аминокислоты) и внутриклеточного (40

аминокислот) доменов (см. рис. 24.2). Расшифрована его аминокислотная последовательность (рис. 24.3).

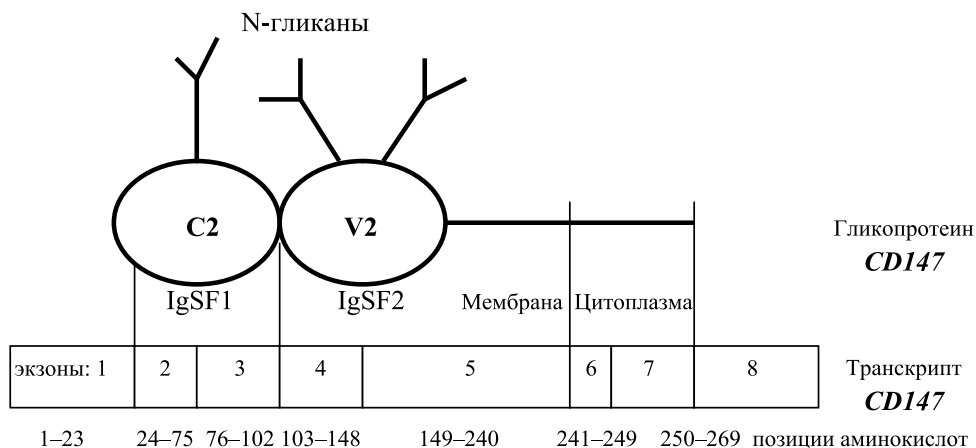


Рис. 24.2. Структура гликопротеина CD147 и схема транскрипции гена *CD147*.

			M	AAALFVLLGF	ALLGTGHGASC	-1
AAGTVFTTVE	DLGSKILLTC	SLNDSATEVT	GHRWLKGGVV	LKEDALPGQK		50
TEFKVDSDDQ	WGEYSCVFLP	EPMGTANIQL	HGPPRVKAVK	SSEHINEGET		100
AMLVCKSESV	PPVTDWAWYK	ITDSEDKALM	NGSESRFFVS	SSQGRSELHI		150
ENLNMEADPG	QYRCNGTSSK	GSDQAIITLR	VRSHLAALWP	FLGIVAIEVLV		200
LVTIIFIYEK	RRKPEDVLDD	DDAGSAPLKS	SGQHQNCKGK	NVRQRNSS		248

Рис. 24.3. Аминокислотная последовательность гликопротеина CD147.

Экстрацеллюлярная часть CD147 организована в виде двух IgSF-доменов. Один из них (C) – константный, другой (V) – вариабельный. С константным доменом связан один N-гликан, с вариабельным – два N-гликана (см. рис. 24.2). На долю указанных гликанов приходится около 50 % мол. массы гликопротеина CD147 (Biswas и соавт. [1], Kasinrerк и соавт. [7]).

Поскольку лица Ok(a-) являются гомозиготными по мутации G 274 A, вполне возможно существование антигенного антигена Ok^b, и, как полагают первооткрыватели, обнаружение анти-Ok^b-антител в Японии не является неожиданным.

Онтогенез, распределение в тканях

На ранних гемопоэтических предшественниках антиген Ok^a выражен сильнее, чем на зрелых эритроцитах. Экспрессия его снижается по мере созревания клеток (Bonu и соавт. [2]).

Помимо эритроцитов, гликопротеин CD147 представлен на лимфоцитах, гранулоцитах и других клетках организма, а также лейкемических клеточных линиях человека (Spring и соавт. [14], Williams и соавт. [17], Mattes и соавт. [9], Kasinrerк и соавт. [7]).

CD147 присутствует в разных количествах в веществе межклеточного пространства.

Функции в организме

Гликопротеин CD147 относится к семейству иммуноглобулинов, выполняющих роль рецепторов межклеточной адгезии. В эритроцитах он выполняет функцию транспортера монокарбоксилатов (лактатов и пируватов) к плазматической части мембраны (Halestrap и Price [6]).

У мышей блокада CD147 F(ab')₂-фрагментами моноклональных анти-CD147-антител препятствует выходу эритроцитов из селезенки в кровяное русло, что вызывает спленомегалию и анемию (Coste и соавт. [3]).

На лейкоцитах гликопротеин CD147 активирует циклофилин А – белок, являющийся рецептором, через который внутрь клетки проникают вирусы СПИДа (HIV-1) (Pushkarsky и соавт. [12]).

На опухолевых клетках CD147 инициирует продукцию коллагеназы и других экстрацеллюлярных металлопротеинов, способствующих метастазированию опухоли (Biswas и соавт. [1]).

В здоровых тканях гликопротеин CD147 усиливает регенерацию фибробластов, в травмированных – ускоряет заживление ран.

Список литературы

1. Biswas C., Zhang Y., DeCastro R. et al. The human tumor cell-derived collagenase stimulatory factor (renamed EMMPRIN) is a member of the immunoglobulin superfamily // *Cancer Res.* – 1995. – V. 55. – P. 434–439.
2. Bony V., Gane P., Bailly P., Cartron J.-P. Time-course expression of polypeptides carrying blood group antigens during human erythroid differentiation // *Brit. J. Haemat.* – 1999. – V. 107. – P. 283–274.
3. Coste I., Gauchat J.-F., Wilson A. et al. Unavailability of CD147 leads to selective erythrocyte trapping in the spleen // *Blood.* – 2001. – V. 97. – P. 3984–3988.
4. Daniels G.L. *Human Blood Groups.* – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
5. Guo H., Majumdar G., Jensen T.C. et al. Characterization of the gene for human EMMPRIN, a tumor cell surface inducer of matrix metalloproteinases // *Gene.* – 1998. – V. 220. – P. 99–108.
6. Halestrap A.P., Price N.T. The proton-linked monocarboxylate transporter (MCT) family: structure, function, and regulation // *Biochem. J.* – 1999. – V. 343. – P. 281–299.
7. Kasinrerk W., Fiebiger E., Stefanova I. et al. Human leucocyte activation antigen M6, a member of the Ig superfamily, is the species homologue of rat OX-47, mouse basigin, and chicken HT7 molecule // *J. Immunol.* – 1992. – V. 149. – P. 847–854.
8. Kasinrerk W., Tokrasinwit N., Phunpae P. CD147 monoclonal antibodies induce homotypic cell aggregation of monocytic cell line U937LFA-1/ICAM-1 pathway // *Immunology.* – 1999. – V. 96. – P. 184–192.
9. Mattes M.J., Cairncross J.G., Old L.J. et al. Monoclonal antibodies to three widely distributed human cell surface antigens // *Hybridoma.* – 1983. – V. 2. – P. 253–264.
10. Miyauchi T., Masuzawa Y., Muramatsu T. The basigin group of the immunoglobulin superfamily: complete conversation of the segment in and around transmembrane domains of human and mouse basigin and chicken HT7 antigen // *J. Biochem.* – 1991. – V. 110. – P. 770–774.

11. *Morel P.A., Hamilton H.B.* Ok^a: an erythrocytic antigen of high frequency // *Vox Sang.* – 1979. – V. 36. – P. 182–185.
12. *Pushkarsky T., Zybarth G., Dubrovsky L.* et al. CD147 facilitates HIV-1 infection by interacting with virus-associated cyclophilin A // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 2001. – V. 98. – P. 6360–6365.
13. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* The Blood Group Antigen: FactsBook. – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
14. *Spring F.A., Homes C.H., Simpson K.I.* et al. The Ok^a blood group antigen is a marker for the M6 leucocyte activation antigen, the human homolog of OX-47 antigen, basigin and neutrothelin, an immunoglobulin superfamily molecule that is widely expressed in human cells and tissues // *Eur. J. Immunol.* – 1997. – V. 27. – P. 891–897.
15. *Staffler G., Stockinger H.* CD147 // *J. Biol. Regul. Homeost. Agents.* – 2000. – V. 14. – P. 327–330.
16. *Stokinger H., Ebel T., Hansmann C.* et al. CD147 (neutrthelin/basigin) workshop panel report // *Leucocyte Typing VI* / *Kisimoto Y.* et al. eds. – New York: Garland, 1998. – P. 760–763.
17. *Williams B.P., Daniels G.L., Pym B.* et al. Biochemical and genetic analysis of the Ok^a blood group antigen // *Immunogenetics.* – 1988. – V. 27. – P. 322–329.

Глава 25.

Система RAPH

Часто встречающийся антиген RAPH, получивший обозначение MER2, впервые описали Daniels и соавт. [3] в 1987 г. Это был первый эритроцитарный антиген, открытый с помощью моноклональных антител. Четыре образца поликлональных сывороток анти-MER2 были найдены позднее (Daniels и соавт. [2]).

Статус системы RAPH получил в 1998 г., когда был картирован контролирующей ее ген, находящийся на коротком плече хромосомы 11 в позиции 11p15.

Антиген MER2 (RAPH1)

Единственным антигеном системы RAPH является фактор MER2 (RAPH1), идентифицируемый антителами анти-MER2. Частота этого антигена у европеоидов составляет 92 %, остальные 8 % людей его не содержат и являются MER2- (Daniels и соавт. [3])

Расчетная частота аллелей MER^{2+} и MER^{2-} 0,72 и 0,28 соответственно.

Обследование 103 семей показало, что указанные аллели передаются в соответствии с законом наследования.

Титрование антигена MER2 в эритроцитах членов одной большой семьи (жителей о. Сардиния, Италия) анти-MER2-антителами показало, что ингибиторный ген *In(Lu)* (см. Lutheran) угнетает экспрессию антигена MER2. Выраженность агглютинации в каждом из разведений тестовых реагентов учитывали по 12-балльной шкале. Титр антигена составил от 0 до 15 (в среднем 6) у членов семьи, имеющих ген *In(Lu)*, и 12–21 (в среднем 16) у членов семьи, лишенных указанного гена.

Антиген MER2 устойчив к действию папаина и сиалидазы, но разрушается трипсином, химотрипсином, проназой и сульфгидрильными реагентами.

Посредством иммунопреципитации специфическими антителами с последующим электрофорезом в геле выделен гликопротеин с мол. массой 40 кДа (Lucien и соавт. [4]).

Предпринимались попытки найти связь между антигеном MER2 и гликопротеином CD44, который, так же как и MER2, контролируется геном, находящимся на хромосоме 11, и подвержен супрессии со стороны гена *In(Lu)*. Уместно упомянуть, что CD44 несет антигены групповой системы Indian. Однако, как выяснилось, антиген MER2 не связан с гликопротеином CD44. Анти-CD44-антитела одинаково реагировали с эритроцитами MER2+ и MER2-, а гены, контролирующие системы Indian и RAPH, располагались в разных участках

хромосомы 11. Полагали также, что антиген MER2 идентичен гликопротеину LYVE-1 (или HAR), гомологу CD44, контролируемому локусом 11p15. Однако последующие исследования показали, что MER2 и LYVE-1 отличаются распределением в тканях (Banerji и соавт. [1], Winkleman и соавт. [6]).

Анти-MER2-антитела

Daniels и соавт. [3] получили моноклональные анти-MER2-антитела серий 1D12 и 2F7 путем слияния спленоцитов мышей, иммунизированных клетками линии мелкоклеточной карциномы человека, с миеломными клетками. Скрининг антител проводили методом комплементзависимой цитотоксичности с использованием гибридных клеток человек – хомяк, содержащих хромосому 11 человека. Эксперименты по блокированию генов этой хромосомы показали, что обе серии антител распознают эпитопы одного и того же антигена (Daniels и соавт. [3]).

В 1988 г. Daniels и соавт. [2] нашли 3 образца аллогенных анти-MER2-антител у евреев, выходцев из Южной Индии, проживающих в Израиле, 2 из которых оказались родственниками. У носителей антител была почечная недостаточность, в связи с чем им проводили систематически гемодиализ и гемотрансфузии. Антитела во всех 3 образцах сывороток реагировали в непрямой антиглобулиновой пробе. В 2 случаях антитела выявили до проведения гемодиализа и гемотрансфузий. На протяжении многих лет больные получали трансфузии MER2-несовместимой крови, однако каких-либо реакций не было. Приживаемость перелитых эритроцитов *in vivo* была нормальной.

При параллельном сравнительном исследовании эритроцитов 138 доноров с использованием поли- и моноклональных антител получены одинаковые результаты. Редкие исключения, когда поликлональные антитела давали положительную реакцию, а моноклональные – отрицательную, были обусловлены присутствием примеси анти-Bg^a-антител (анти-HLA B7) во всех трех аллогенных сыворотках. Поликлональные антитела, инкубированные с эритроцитами MER2+, блокировали связывание моноклональных анти-MER2-антител. Это подтверждало ранее полученные данные о том, что поли- и моноклональные антитела реагируют с одними и теми же эпитопами.

Четвертый образец анти-MER2-антител нашли Verhoeven и соавт. [5] у донора, женщины турецкого происхождения. Она имела 2 беременности, гемотрансфузий не было.

Несмотря на относительно высокую вероятность аллоиммунизации лиц MER2– (92 % реципиентов MER2– получают кровь MER2+), известно всего 4 случая обнаружения анти-MER2-антител. В 3 из них антитела присутствовали у больных с хронической почечной недостаточностью, происходивших из одной небольшой этнической группы. На этом основании выказано предположение, что у большинства лиц MER2– указанный антиген отсутствует только на эритроцитах, но имеется на других клетках. Это позволяет объяснить чрезвычайную редкость анти-MER2-антител. Возможно, у некоторых лиц, входящих в

упомянутую этническую группу, имеются гены с делецией аллеля *MER*², в связи с чем в организме отсутствует соответствующий антиген. Возникло также суждение о возможной связи ХПН с системой RAPH. Однако какие-либо данные, подтверждающие то или иное предположение, в литературе отсутствуют.

Список литературы

1. *Banerji S., Ni J., Wang S.-X.* et al. LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan // *J. Cell Biol.* – 1999. – V. 144. – P. 789–801.
2. *Daniels G.L., Levene C., Berrebi A.* et al. Human alloantibodies detecting a red cell apparently identical to MER2 // *Vox Sang.* – 1988. – V. 55. – P. 161–164.
3. *Daniels G.L., Tippett P., Palmer D.K.* et al. MER2: a red cell polymorfism defined by monoclonal antibodies // *Vox Sang.* – 1987. – V. 52. – P. 107–110.
4. *Lucien N., Bony V., Gane P.* et al. MER2 expression on hematopoetic cells and during erythroid differentiation further characterization of MER2 antigen the product of the RAPH blood group system [Abstract] // *Transfus. Clin.-Biol.* – 2001. –V. 8 (suppl. 1). – 14S.
5. *Verhoeven G., Schaap R.C., Champagne K.* et al. The first allo-anti-MER2 found in a healthy female blood donor // *Vox Sang.* – 1998. – V. 74 (Suppl. 1). – Abstract 1439.
6. *Winkleman J.C., Basu S.* HAR: a novel homolog of CD44 and putative hyaluronic acid receptor encoded by a gene of human chromosome 11p15 [Abstract] // *Blood.* – 1998. – V. 92 (suppl. 1). – P. 586A.

Глава 26.

Система JMН

Система JMН названа по имени человека, у которого впервые выявлены антитела – John Milton Hagen. До 2006 г. система включала один антиген – JMН1, встречающийся у всех 100 % лиц во всех обследованных популяциях. В 2006 г. система пополнилась сразу 4 часто встречающимися антигенами – JMН2, 3, 4 и 5. Найдены JMН-нулевые фенотипы, являющиеся, как правило, приобретенными.

Антигены JMН связаны с протеином CDw108, известным как семафорин.

Ген *SEMA7A*, кодирующий синтез CDw108, картирован на хромосоме 15 в позиции 15q23-24.

Антигены JMН

Первое сообщение об обнаружении нового часто встречающегося антигена с помощью сыворотки JMН опубликовали в 1978 г. Sabo и соавт. [19]. Авторы выявили несколько образцов антител, причем последние обнаруживались преимущественно у пожилых мужчин и, по-видимому, были аутоиммунного происхождения. Носители антител имели фенотип JMН–, который оказался приобретенным и нередко носил транзиторный характер.

Описаны 2 детей, у которых фенотип JMН– сменился на JMН+.

У некоторых носителей анти-JMН-антител эритроциты содержали слабовыраженный антиген JMН, который удавалось выявить с помощью антиглобулиновой пробы (Whitsett и соавт. [24]). В элюатах с сенсibilизированных эритроцитов определялись анти-JMН-антитела.

Описана семья, в которой в трех поколениях прослежена передача по наследству аутосомного доминантного гена, обуславливающего фенотип JMН– (Kollmar и соавт. [12]). Ни у кого из JMН-отрицательных членов этой семьи не выявлено анти-JMН-антител, и их эритроциты давали отрицательные реакции в прямой антиглобулиновой пробе.

Обнаружено несколько образцов анти-JMН-антител, полученных от JMН-положительных лиц. Антитела проявляли выраженную гетерогенность и перекрестную реактивность. Так, 4 сыворотки (RM, VG, GP и DW) давали перекрестные реакции с эритроцитами носителей этих антител (Moulds и соавт. [15], Mudad и соавт. [17], Issitt и Anstee [11], Daniels и Knowles [7, 8]). Авторы полагали, что у обладателей антител RM, VG, GP и DW содержались парциальные антигены JMН и соответственно парциальные анти-JMН-антитела. Однако

далее было установлено, что антитела, обозначавшиеся ранее как анти-JMН-подобные, не являются парциальными и имеют разную специфическую направленность. Открываемые ими антигены получили обозначения JMНК, JMНL, JMНG и JMНM (табл. 26.1). Носителями антител к этим антигенам оказались лица, гомозиготные по точковым мутациям в различных участках гена *SEMA7A* (Daniels и соавт. [6], Seltsam и соавт. [20]).

Таблица 26.1

Антигены JMН

Обозначение		Частота, %	Замена	
традиционное	ISBT		нуклеотида	аминокислотная
JMН	JMН1	100		
JMНК	JMН2	100	С 619 Т	Arg 207 Trp
JMНL	JMН3	100	G 620 А	Arg 207 Gln
JMНG	JMН4	100	G 1379 А	Arg 460 His
JMНM	JMН5	100	С 1381 Т	Arg 461 Cys

Антигены JMН разрушаются папаином, трипсином, химотрипсином и дисульфидными редуцентами, но устойчивы к действию сиалидазы.

На эритроцитах новорожденных антигены JMН обычно экспрессированы слабо, их полное развитие происходит в первые годы жизни.

Антитела JMН

Лица JMН– были обнаружены исключительно благодаря присутствию в сыворотках их крови анти-JMН-антител. В анамнезе этих людей часто отсутствовали указания на беременности и гемотрансфузии (Baldwin и соавт. [1], Moulds и соавт. [15]), что служит основанием относить эти антитела к естественным или аутоиммунным по происхождению.

Антитела JMН чаще представлены субклассом IgG4, описаны также антитела субклассов IgG1 и IgG2 (Baldwin и соавт. [1], Pore и соавт. [18], Tregellas и соавт. [23]), а также IgG3 (Geisland и соавт. [9]).

Имеются сообщения о переливании реципиентам, содержащим анти-JMН-антитела, несовместимых *in vitro* эритроцитов JMН+. Трансфузии не сопровождались трансфузионными реакциями (Sabo и соавт. [19], Whitsett и соавт. [24], Baldwin и соавт. [1], Tregellas и соавт. [23]). Одному из таких реципиентов в течение 10 мес. лечения перелили 20 доз эритроцитов JMН+ без реакций, при этом у него было достигнуто желаемое увеличение содержания гемоглобина (Tregellas и соавт. [23]).

Срок циркуляции эритроцитов JMН+ в кровяном русле больных, имевших анти-JMН-антитела, не был сокращен по сравнению с нормой (Sabo и соавт. [19], Whitsett и соавт. [24], Tregellas и соавт. [23]). Некоторые анти-JMН-антитела проявляли себя *in vitro* как клинически значимые (Geisland и соавт. [9], Hadley и соавт. [10]).

Данные, позволяющие сделать заключение о возможном значении анти-*ЖМН*-антител в акушерстве, отсутствуют. В большинстве случаев женщины, у которых выявляли эти антитела, были старше детородного возраста. Анамнестические сведения не были убедительными.

В одном случае женщина 26 лет, имевшая анти-*ЖМН*-антитела, родила здоровую двойню, оба ребенка имели фенотип *ЖМН*⁻. Повторное обследование детей через 10 мес. показало, что один из них имел нормально выраженный антиген *ЖМН*, у другого он выявлялся слабо.

Моноклональные антитела, реагирующие с гликопротеином CDw108, одновременно реагировали с антигеном *ЖМН* и квалифицировались как анти-*ЖМН* (Mudad и соавт. [16]).

Daniels и Knowles [7, 8] показали, что моноклональные анти-CDw108-антитела блокируют реакцию аллогенных анти-*ЖМН*-антител, что свидетельствовало если не об идентичности, то об одинаковой специфической направленности анти-CDw108- и анти-*ЖМН*-антител.

Локализация и строение антигенов *ЖМН*

Методом иммуноблоттинга и иммунопреципитации с аллогенными и моноклональными антителами показано, что антигены *ЖМН* расположены на гликопротеине с мол. массой 76 кДа. Этот белок присутствует на эритроцитах *ЖМН*⁺, на эритроцитах *ЖМН*⁻ он не найден (Bobolis и соавт. [3]). Гликопротеины, несущие антигены *ЖМН*, относятся к гликозилфосфатидилинозитол (ГФИ) связанным протеинам. Они отделяются от мембраны эритроцитов соответствующим ферментом – ГФИ-фосфолипазой С.

Гликопротеин *ЖМН* содержит 19 цистеиновых остатков и как полагают, имеет дисульфидные связи. Доказательством этому может служить тот факт, что антигены *ЖМН* разрушаются сульфгидрильными реагентами.

Yamada и соавт. [25], Lange и соавт. [14] определили структуру гликопротеина CDw108 и выделили кодирующий его ген. Поскольку CDw108 представляет собой белок Sema7A (H-Sema-L), относящийся к семафориновой группе гликопротеинов (рис. 26.1), ген получил обозначение *SEMA7A*. Он представлен 13 экзонами (рис. 26.2). Продуктом гена является протеин, состоящий из 656 аминокислот (рис. 26.3). Он включает сигнальный пептид (46 аминокислот), мотив (19 аминокислот), связанный с ГФИ, большой домен (500 аминокислот) с 4 участками N-гликозилирования и иммуноглобулиноподобный домен C2 (70 аминокислот) с одним участком N-гликозилирования (см. рис. 26.1) (Yamada и соавт. [25], Lange и соавт. [14]).

Как показали Mudad и соавт. [16], гликопротеины *ЖМН* и CDw108 являются одним и тем же белком и имеют одинаковую аминокислотную последовательность. Они отсутствуют на эритроцитах *ЖМН*⁻.

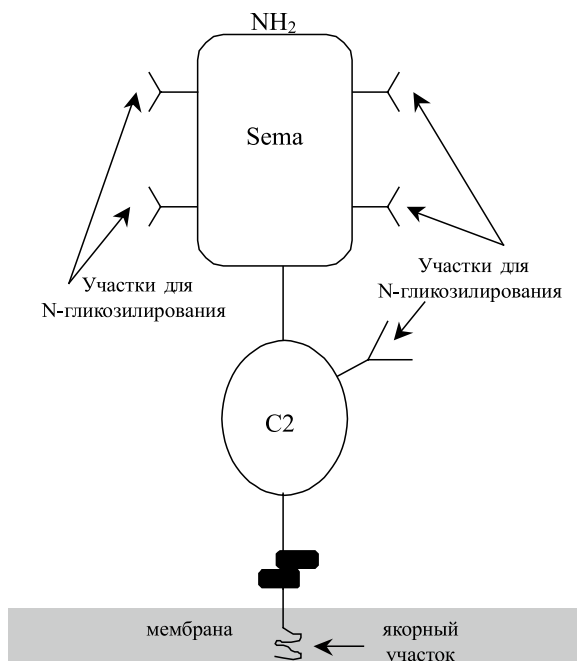


Рис. 26.1. Структура гликопротеина CDw108.



Рис. 26.2. Структура гена *JMН* (*SEMA7A*, *CDw108*). Прямоугольниками обозначены экзоны.

MTPPPPGRAA	PSAPRARVPG	PPARLGLPLR	LRLLLLLWAA	AASAQGHLRS	50
GPRIFAVWKG	HVGQDRVDFG	QTEPHTVLFH	EPGSSSVWVG	GRGKVYLFDF	100
PEGKNASVRT	VNIGSTKGSC	LDKRDCENYI	TLLERRSEGL	LACGTNARHP	150
SCWNLVNGTV	VPLGEMRGYA	PFSPDENSLV	LFEGDEVYST	IRKQEYNGKI	200
PRFRRIARGES	ELYTSDTVMTQ	NPQFIKATIV	HQDQAYDDKI	YFFREDNPD	250
KNPEAPLNVS	RVAQLCRGDQ	GGESSLSVSK	WNTFLKAMLV	CSDAATNKNF	300
NRLQDVFLLP	DPSGQWRDTR	VYGVFSNPWN	YSAVCVYSLG	DIDKVVRTSS	350
LKGYHSSLPN	PRPGKCLPDQ	QPIPTETFQV	ADRHPEVAQR	VEPMGPLKTP	400
LFHSKYHYQK	VAVHRMQASH	GETFHVLYLT	EPGEQEHSFA	FNIMEIQPFR	450
RAAAIQTMSL	DAERRKLYVS	SQWEVSQVPL	DLCEVYGGGC	HGCLMSRDPY	500
CGWDQGRGIS	IYSSERSVLQ	SINPAEPHKE	CPNPKPKDAP	LQKVS LAPNS	550
RYYLSCPMEs	RHATYSWRHK	ENVEQSCEPG	HQSPNCILFI	ENLTAQQYGH	600
YFCEAQEGSY	FREAQHWQLL	PEDGIMAENL	LGHACALAAS	LWLGVLPTLT	650
LGLLVH					656

Рис. 26.3. Аминокислотная последовательность гликопротеина JMН.

Функции в организме

Функции гликопротеина JMН, как и лиганда CDw108, на эритроцитах в полной мере не ясны.

ГФИ-связанный гликопротеин отсутствует на эритроцитах больных пароксизмальной холодовой гемоглобинурией. Их эритроциты чувствительны к

действию комплемента и в большей степени подвержены гемолизу (Bobolis и соавт. [3], Telen и соавт. [22]).

Описаны 2 больных дизэритропоэтической анемией, эритроциты которых содержали слабый антиген JMН (Bobolis и соавт. [2]).

Секретируемые и мембранные семафорины выполняют функцию сигнальных белков (белков наведения), способствующих росту аксонов нервной клетки в нужном направлении (*Bron и соавт. [5], Kolodkin и соавт. [13]*), участвуют в межклеточных взаимодействиях (*Tamagnone, Comoglio [21]*).

Плексины – основные рецепторы семафоринов – участвуют в регуляции деятельности эндокринной, иммунной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и других важнейших систем организма (*Yazdani, Terman [26]*).

Гликопротеин CDw108 экспрессирован преимущественно на активированных лимфоцитах и содержит аминокислотную последовательность Arg-Gly-Asp (267–269), характерную для молекул клеточной адгезии. Большое количество РНК-транскриптов *SEMA7A* выявлено в плаценте, тестикулах, селезенке, низкое – в головном мозге и тимусе (*Lange и соавт. [14], Yamada и соавт. [25]*).

Утрата антигенов JMН (и обретение фенотипа JMН–) *in vivo* может быть обусловлена действием внутриклеточных протеаз (Bobolis, Telen [4]). Инкубация эритроцитов при 37 °С в течение 45 мин приводила к появлению в супернатанте серологически активного JMН-протеина с мол. массой 67 кДа. Отделение протеина тормозилось ингибиторами протеаз. Высвобождение протеина JMН из изолированных мембран происходило только при добавлении цитоплазмы или нейтрофилов (Bobolis, Telen [4]).

Список литературы

1. *Baldwin M.L., Ness P.M., Barasso C. et al.* In vivo studies of the long term ⁵¹Cr red cell survival of serologically incompatible red cell units // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 34–38.
2. *Bobolis K.A., Lande W.M., Telen M.J.* Markedly weakened expression of JMН in a kindred with congenital hemolytic anemia [Abstract] // *Transfusion.* – 1991. – V. 31. – 46S.
3. *Bobolis K.A., Moulds J.J., Telen M.J.* Isolation of the JMН antigen on a novel phosphatidylinositol-linked human membrane protein // *Blood.* – 1992. – V. 79. – P. 1574–1581.
4. *Bobolis K.A., Telen M.J.* Biochemical study of possible mechanisms of acquired loss of JMН antigen expression [Abstract] // *Transfusion.* – 1991. – V. 31. – 46S.
5. *Bron R., Vermeren M., Kokot N. et al.* Boundary cap cells constrain spinal motor neuron somal migration at motor exit points by a semaphorin-plexin mechanism // *Neural Dev.* – 2007. – V. 2. – P. 21.
6. *Daniels G.L., Flegel W.A., Fletcher A. et al.* International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigens: Cape Town report // *Vox Sang.* – 2007. – V. 92. – P. 250–253.
7. *Daniels G.L., Knowles R.W.* A monoclonal antibody to the high frequency red cell antigen JMН // *J. Immunogenet.* – 1982. – V. 9. – P. 57–59.
8. *Daniels G.L., Knowles R.W.* Further analysis of the monoclonal antibody H8 demonstrating a JMН-like specificity // *J. Immunogenet.* – 1983. – V. 10. – P. 257–258.
9. *Geisland J., Corgan M., Hillard B.* An example of anti-JMН with characteristics of a clinically significant antibody. // *Immunohematology.* – 1990. – V. 6. – P.9–11.

10. *Hadley A., Wilkes A., Poole J. et al.* A chemiluminescence test for predicting the outcome of transfusing incompatible blood // *Transfus. Med.* – 1999. – V. 9. – P. 337–342.
11. *Issitt P.D., Anstee D.J.* *Applied Blood Group Serology*, 4-th edn. – Durham: Montgomery Sc. Publ., 1998.
12. *Kollmar M., South S.F., Tregellas W.M.* Evidence of a genetic mechanism for the production of the JMH negative phenotype [Abstract] // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 612.
13. *Kolodkin A.L., Matthes D.J., O'Connor T.P. et al.* Fasciclin IV: sequence, expression, and function during growth cone guidance in the grasshopper embryo // *Neuron.* – 1992. – V. 9. – P. 831–845.
14. *Lange C., Liehr T., Goen M. et al.* New eukariotic semaphorins with close homology to semaphorins of DNA viruses // *Genomics.* – 1998. – V. 51. – P. 340–350.
15. *Moulds J.J., Levene C., Zimmerman S.* Serological evidence for heterogeneity among antibodies compatible with JMH-negative red cells [Abstract] // 17-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus., 1982. – P. 287.
16. *Mudad R., Rao N., Angelisova P. et al.* Evidence that CDw108 membrane protein bears the JMH blood group antigen // *Transfusion.* – 1995. – V. 35. – P. 566–570.
17. *Mudad R., Rao N., Issitt P.D. et al.* JMH variants: serological, clinical, and biochemical analysis of two cases // *Transfusion.* – 1995. – V. 35. – P. 925–930.
18. *Pope J., Lubenko A., Lai W.Y.Y.* A survey of the IgG subclasses of antibodies to high frequency red cell antigens [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1991. – V. 1(Suppl. 2). – P. 58.
19. *Sabo B., Moulds J., McCreary J.* Anti-JMH: another high titer-low avidity antibody against a high frequency antigen. [Abstract] // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 387.
20. *Seltsam A., Strigens S., Levene C. et al.* The molecular diversity of SEMA7 A that carries the JMH blood group antigens // *Transfusion.* – 2007. – V. 47. – P. 133–146.
21. *Tamagnone L., Comoglio P.M.* Signaling by semaphorins receptors: cell guidance and beyond // *Trends Cell Biol.* – 2000. – V. 10. – P. 377–383.
22. *Telen M.J., Rosse W.F., Parker C.J. et al.* Evidence that several high-frequency human blood group antigens reside on phosphatidylinositol-like erythrocyte membrane proteins // *Blood.* – 1990. – V. 75. – P. 1404–1407.
23. *Tregellas W.M., Pierse S.R., Hardman J.T., Beck M.L.* Anti-JMH: IgG subclass composition and clinical significance [Abstract] // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 628.
24. *Whitsett C.F., Moulds M., Pierce J.A., Hare V.* Anti-JMH identified in serum and in eluate from red cells of a JMH-negative man // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 344–345.
25. *Yamada A., Kubo K., Takeshita T. et al.* Molecular cloning of a glycosylphosphatidylinositol-anchored molecule CDw108. // *J. Immunol.* – 1999. – V. 162. – P. 4094–4100.
26. *Yazdani U., Terman J.R.* The semaphorins // *Genome Biol.* – 2006. – V. 7. – P. 211.

Глава 27.

Система I и коллекция 207 Ii

До недавнего времени выделяли коллекцию Ii, представленную двумя антигенами – I и i. В последние годы картирован ген I, контролирующий синтез антигена I. Он расположен на коротком плече хромосомы 6. Это послужило основанием для выделения антигена I в самостоятельную групповую систему I (ISBT 027). Антиген i, представляющий, возможно, другую групповую систему, пока оставлен в коллекции 207 Ii (Daniels [24], Reid, Lomas-Francis [129]).

Некоторые авторы (Issitt, Anstee [73]) рассматривают антигены Ii совместно с системами ABO и Lewis, так как установлено, что антигены I и i имеют определенное серологическое и биохимическое родство с антигенами этих систем.

У большинства взрослых людей в эритроцитах определяется только антиген I, антиген i обычно не выявляется. У новорожденных, наоборот, хорошо выражен антиген i, в то время как антиген I выражен слабо.

Антиген I антитетичен по отношению к антигену i. Выраженность указанных антигенов на эритроцитах обратно пропорциональна: при высокой экспрессии антигена I антиген i не выражен и, наоборот, при высокой экспрессии антигена i антиген I практически отсутствует. Встречается фенотип, обозначенный как «взрослый i». Он обусловлен гомозиготностью по редкому аллелю, имеющему частоту примерно 1 : 5000. Такие лица содержат следовые количества вещества I в эритроцитах и легко вырабатывают иммунные анти-I-антитела.

В отличие от антигенов Lewis, присутствующих, помимо эритроцитов, в жидкостях организма, антигены Ii синтезируются в основном на поверхности эритроцитов в тех же гликопротеиновых цепях, в которых синтезируются антигены H, A и B. Имеются данные, что вещества I и i присутствуют в гликолипидах плазмы, которые содержат Le^a и Le^b, но эти гликолипиды в отличие от расположенных на эритроцитах не являются основными носителями антигенов I и i.

По химической природе антигены I и i – углеводы, связанные в гликолипидных и гликопротеиновых комплексах. Олигосахариды с i-антигенной активностью представляют собой линейные цепи повторяющихся N-ацетилгалактозаминовых групп, которые выступают в роли вещества-предшественника для синтеза разветвленных I-антигенных структур. При нормальном развитии антиген i постепенно преобразуется в антиген I под действием β1,6-N-ацетилгалактозаминтрансферазы. Синтез этого фермента контролируется геном I.

В клинической практике имеют значение холодовые анти-I-аутоантитела, присутствующие у больных с холодовой формой аутоиммунной гемолитической

анемии (болезнь холодových агглютининов), а также у лиц, перенесших инфекцию, вызванную *Mycoplasma pneumoniae*.

В небольшом титре холодových анти-I-агглютинины присутствуют в сыворотке крови практически всех людей, и их легко выявить в реакции агглютинации при температуре 6–8 °С. Трансфузионных реакций и ГБН анти-I-антитела не вызывают, хотя описаны анти-I-антитела IgG, которые проявляли активность в непрямой антиглобулиновой пробе при температуре 37 °С.

Холодových агглютинины анти-i могут проявлять себя как гемолизины. Их нередко находят у больных инфекционным мононуклеозом.

Большинство холодových агглютининов относится к системе I и коллекции Ii, однако холодových антитела могут иметь и другую специфическую направленность.

Антигены I и i

В 1956 г. Wiener и соавт. [180] исследовали антитела, имевшиеся у пациента с болезнью холодových агглютининов – одной из форм аутоиммунной гемолитической анемии. Ранее подобные антитела относили к холодovým панагглютинином, поскольку они имели холодовой оптимум реагирования и взаимодействовали со всеми образцами эритроцитов. В процессе работы указанные авторы установили, что холодových антитела не являются панагглютинином, а имеют очень высокую частоту реагирования. В частности, из 22 тыс. образцов эритроцитов, исследованных сывороткой упомянутого больного, 5 не реагировали с этими антителами. Антиген, к которому были направлены антитела, получил обозначение I, а антитела – анти-I. Не реагирующие с данными антителами образцы эритроцитов были отнесены к I-отрицательным, такой фенотип получил обозначение i.

В 1960 г. Jenkins и соавт. [80] показали, что 50 сывороток, о которых ранее было известно, что они содержат холодových панагглютинины, имеют специфичность анти-I. Эти сыворотки реагировали с большим количеством образцов I-положительных эритроцитов, за исключением одного, который был отнесен к i-положительным.

По мере обнаружения новых образцов антител анти-I появились сообщения, что указанные антитела реагируют очень слабо с эритроцитами новорожденных (Jenkins и соавт. [80], Tippett и соавт. [172]).

Позднее Marsh, Jenkins [97] и Marsh [96] сообщили о первых двух образцах сывороток анти-i, после чего объем информации о системе I стал быстро пополняться.

Marsh и соавт. [102] подразделили антиген I на I^D [developed (развитый)], присущий взрослым людям, и I^F [fetal (плода)], обнаруживаемый у новорожденных и у некоторых взрослых.

Изучение холодových агглютининов показало вариации экспрессии открываемого ими антигена (Crookston и соавт. [21], Race, Sanger [126]).

Следует отметить, что анти-I-антитела, будучи аутоиммунными, имеют довольно широкую специфичность, поэтому выделение различных вариантов антигена I в определенной мере условно.

Некоторые сильные антитела анти-*i* реагируют с эритроцитами взрослых, однако их титр с эритроцитами новорожденных в несколько раз выше. На эритроцитах взрослых, имеющих фенотип «взрослый *i*», указанный антиген выражен лучше, чем на эритроцитах новорожденных.

Marsh [96] посредством титрования сывороток показал, что в период между рождением и достижением 18-месячного возраста количество вещества *i* в крови подавляющего большинства детей постепенно уменьшается, а вещества I соответственно увеличивается. Нарастание антигена I и постепенная убыль антигена *i* на эритроцитах подрастающих детей сопровождаются снижением продукции гемоглобина F и заменой его на гемоглобин A. Однако эти количественные трансформации невзаимосвязаны, и их считают простым совпадением. В растущем организме многие преобразования протекают одновременно. В очень редких случаях замены вещества *i* на I не происходит и фенотип *i* сохраняется у взрослого.

Обработка эритроцитов протеолитическими ферментами или сиалидазой усиливает реакцию анти-I-антител с антигеном I, а также анти-*i*-антител с антигеном *i*.

По данным Evans и соавт. [38], Olesen и соавт. [111], Doinel и соавт. [28], на одном эритроците располагается от 32 тыс. до 500 тыс. I-антигенных участков.

Количество антигенных участков *i* на эритроцитах новорожденных и взрослых лиц, имеющих «взрослый *i*», примерно одинаково и составляет 20–65 тыс. и 30–70 тыс. соответственно (Doinel и соавт. [28]).

Экспрессия антигенов I_i угнетена в присутствии гена *In(Lu)*, ингибирующего антигены Lutheran и некоторые другие.

Фенотип «взрослый *i*»

Эритроциты взрослых, имеющих фенотип *i*, содержат большое количество антигенного вещества *i* и лишь следовое количество вещества I. Выделяют два варианта фенотипа «взрослый *i*»: вариант *i*₁, чаще встречающийся среди европеоидов, и вариант *i*₂, встречающийся преимущественно среди негроидов. Первый вариант содержит меньше антигенного вещества, чем второй. Антитела анти-I, образуемые лицами *i*₁, могут быть адсорбированы эритроцитами *i*₂, в то время как эритроциты *i*₁ анти-I-антитела не адсорбируют (Clafin [17], Jakobowicz, Simmons [77], Yamaguchi и соавт. [183, 184], Dzierzkowa-Borodej и соавт. [32], Marsh и соавт. [98]).

Фенотип *i* у взрослых бывает крайне редко. При скрининговых обследованиях 2,5 млн американских доноров на наличие анти-I-антител Page и соавт. [112] нашли только 2 людей (европейца и негра), имевших фенотип *i* (табл. 27.1). По данным других авторов, частота фенотипа «взрослый *i*» составляет 0–0,03 %.

Фенотип «взрослый *i*» чаще встречался у беременных женщин. Так, Godwin и соавт. [60] показали, что из 22 700 беременных 8 (0,035 %) имели фенотип *i*, в то время как среди 135 100 не беременных женщин указанный фенотип встречался в 10 раз реже: только у 4 (0,003 %) женщин установлен фенотип *i*. Эти данные позволили авторам предположить, что во время беременности возможна временная утрата антигена I.

Частота фенотипа «взрослый *i*» у различных народов

Место проведения исследований	Количество обследованных	Количество лиц с фенотипом <i>i</i>		Источник
		абс. числ.	%	
Англия, Лондон	17 000	0	0	[80]
Шотландия, Глазго	6 000	2	0,03	[126]
Франция	10 090	1	0,01	[30]
США, Нью-Йорк	22 000	5	0,02	[180]
США	2 500 000	2	0,0001	[112]
Детройт (американские негры)	8 552	1	0,01	[182]
Япония	1 017	0	0	[184]
Тайвань	562	0	0	[92]

Посемейные исследования показали, что редкий фенотип *i* у взрослых формируется в результате наследования рецессивного аллеля *i*.

Okubo и Yamaguchi [110] обследовали 31 японца, имевшего фенотип «взрослый *i*», у 7 из которых родители были кровными родственниками.

В некоторых обследованных семьях лица, гетерозиготные по гену *i*, имели ослабленный антиген I и более выраженный антиген *i*. Такой фенотип был обозначен как I_{int} (промежуточный) (Marsh [96]).

По заключению многих авторов, гены *I* и *i* передаются по наследству в соответствии с законом Менделя (Race, Sanger [126], Tippett и соавт. [172], Marsh и соавт. [96, 98], Clafin [17], Jakobowicz, Simmons [77], Yamaguchi и соавт. [183, 184], Dzierzkowa-Borodej и соавт. [32], Lin-Chu и соавт. [92], Page и соавт. [112], Okubo, Yamaguchi [110], Burnie [12], Signal, Booth [158], Ogata и соавт. [108], Macdonald и соавт. [95]).

Ген *I* кодирует синтез трансферазы, преобразующей субстанцию *i* в антигенное вещество I.

Связь с врожденной катарактой

В 1972 г. Yamaguchi и соавт. [183] сообщили о 4 взрослых, имевших фенотип *i*, у которых было 4 sibсов с таким же фенотипом и 7 sibсов с фенотипом I. У всех 8 лиц *i* была врожденная катаракта, у индивидов I зрение было нормальным. Посемейные исследования подтвердили, что локус *I* и ген, обуславливающий развитие катаракты, сцеплены между собой. Дальнейшие наблюдения показали, что в Японии принадлежность к фенотипу *i* у взрослых почти неизменно сопровождается развитием катаракты (Okubo, Yamaguchi [110], Ogata и соавт. [108]). Из 31 японца с фенотипом *i* у 29 были нарушения зрения вследствие развития катаракты.

Двое из 92 китайцев Тайваня с врожденной катарактой имели фенотип *i*, в 2 китайских семьях был установлен рецессивный характер наследования аллеля *i* в сочетании с катарактой (Lin-Chu и соавт. [92], Yu и соавт. [185]). Среди жителей Европы в целом не наблюдалось ассоциации фенотипа *i* с катарактой, однако в 2 семьях такая взаимосвязь все-таки выявлена (Page и соавт. [112], Macdonald и соавт. [95]).

Природа ассоциации между генами *Ii* и врожденной катарактой остается неизвестной. В 2 тайваньских семьях врожденная катаракта сочеталась с мутациями, кодирующими аминокислотные замены Arg 348 Glu и Arg 383 His в гене *GCNT2*. Этот ген кодирует фермент, обеспечивающий разветвление I-цепей, а указанные замены инактивируют активность фермента. В одной семье была выявлена делеция гена *GCNT2* (Yu и соавт. [185]).

Антиген I^T

Обозначение I^T (транзиторный) присвоено антигену I, выявляемому на эритроцитах с помощью сывороток крови меланезийцев (Booth и соавт. [9]). Оказалось, что у многих жителей Меланезии содержатся холодовые агглютинины, отличающиеся по серологическим свойствам от холодовых антител европейцев. Эти антитела в противоположность холодовым агглютинином европейцев давали выраженные реакции с эритроцитами новорожденных, немного слабее реагировали с эритроцитами взрослых, а также реагировали, хотя и слабо, с эритроцитами взрослых, имеющих фенотип «взрослый i».

Существует мнение, что вариант антигена I^T представляет собой переходную форму развивающегося антигена I. В частности, Garratty и соавт. [56] отметили высокую экспрессию антигена I^T у 11–16-недельных плодов, что в какой-то степени подтверждает гипотезу о том, что антиген I^T – это переходный вариант антигена I.

Интересно, что слабовыраженный антиген I^T, выявленный у 15 % жителей прибрежной зоны Папуа – Новой Гвинеи, ассоциирован с наследственным овалоцитозом. При этом была ослаблена экспрессия ряда других эритроцитарных антигенов (Booth и соавт. [8, 10]). Овалоцитоз, встречающийся у жителей Папуа – Новой Гвинеи, а также в Юго-Восточной Азии, относится к наследственной патологии. Причиной его развития являются делеции гена, контролирующего синтез протеина полосы 3.

Редкие варианты I и i

Эритроциты 7 (0,1 %) из 5864 доноров г. Бомбея реагировали очень слабо с сыворотками анти-I и одновременно давали отрицательные реакции с сыворотками анти-i (Joshi, Bhatia [82]). Антиген I на эритроцитах указанных 7 лиц был экспрессирован слабо, как на эритроцитах новорожденных, экспрессия антигена I^T была также слабая. Обследование представителей трех поколений в двух больших индийских семьях показали, что выявленные фенотипические проявления передавались по наследству и отчасти зависели от генов *ABO* (Joshi, Bhatia [82, 83]). Так, все лица с необычным фенотипом Ii имели группу крови A₁ и A₁B.

Похожие фенотипы с низкой экспрессией антигенов I и i найдены в других странах у лиц с группами крови A₁, B и O (Jorgensen и соавт. [81], Dzierzkowa-Borodej и соавт. [33]).

Соотношение антигенов I и i с ABO, H и P

Антитела анти-I и анти-i гетерогенны. Многие образцы указанных антител реагируют с I-эпитопами, захватывая находящиеся в тесном переплетении иммунодоминантные моносахаридные группировки, определяющие специфичность антигенов A, B, H и других. Чаще всего встречаются анти-HI-антитела, дающие слабые или отрицательные реакции с H-дефицитными эритроцитами типа Бомбей и пара-Бомбей. Некоторые анти-HI-антитела интенсивнее реагируют с эритроцитами O и A₂, чем с эритроцитами A₁ (Jenkins и соавт. [80], Van Loghem и соавт. [175], Gold [61]).

Некоторые образцы анти-I-антител, напротив, давали более интенсивные реакции с эритроцитами A, B и AB, чем с эритроцитами O. Такие образцы получили обозначения анти-AI (или анти-A,I) (Tippett и соавт. [172], Gold [61], Salmon и соавт. [149], Baumgarten, Curtain и соавт. [5]), анти-BI (или анти-B,I) (Salmon и соавт. [149], Tegoli и соавт. [165], Drachmann [29], Morel и соавт. [105]) и анти-(A+B)I (Doinel и соавт. [27]).

Идентифицированы антитела анти-I, реагирующие только с эритроцитами I+ группы O или эритроцитами I+ подгруппы A₂Le(a-b+). Они получили обозначение анти-HILe^b и анти-ILe^bH соответственно (Tegoli и соавт. [164]). Описаны анти-Hi-антитела.

Антитела к антигену P1, не реагирующие с эритроцитами новорожденных, получили обозначение анти-IP1 (Issitt и соавт. [75]).

Известны антитела, дававшие слабые реакции с эритроцитами «взрослый i» и эритроцитами новорожденных, но не реагирующие с эритроцитами p+. Эти антитела были названы анти-IP (Allen и соавт. [3]). Описаны также антитела анти-I^{TP}, послужившие причиной аутоиммунной гемолитической анемии с летальным исходом (Ramos и соавт. [127]).

Соорег и Brown [20] выделили чистый гликопротеин i (без примеси веществ I, A, B и H) посредством иммунопреципитации анти-i-антителами на аффинных колонках.

Структура

Антигены I и i относятся к углеводам. Они находятся на олигосахаридных комплексах, на которых также размещаются антигены систем ABO, H и Lewis. Подобно AB- и H-антигенным структурам, Ii-детерминанты подразделяют на 3 класса макромолекул:

- N-связанные олигосахариды в гликопротеинах полос 3 и 4.5;
- простые гликолипиды;
- сложные гликолипиды (полигликозилцерамиды).

Антигенные Ii-детерминанты присутствуют на эритроцитах в 2 вариантах: в доступном для антител и недоступном для антител (маскированном). Помимо эритроцитов, они содержатся во многих других клетках.

Водорастворимые субстанции Ii находят в секретах организма (Roelcke [131], Feizi и соавт. [15, 39, 40, 44, 45, 46, 47, 48] Nakomori [67], Clausen, Nakomori [18],

Ebert и соавт. [37], Watanabe и соавт. [107, 176, 177], Gardas [54], Fukuda и соавт. [51], Koscielak и соавт. [89], Okada и соавт. [109], Gooi и соавт. [62]).

Антигенные детерминанты I и i расположены преимущественно на цепях типа 2, Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc. Их можно обнаружить в АВ- и Н-активных олигосахаридах, поэтапно удаляя терминальные моносахара путем химической дегградации (Feizi и соавт. [46, 47]). Антитела анти-i выявляют линейные структуры, преобладающие на эритроцитах плода и новорожденного. Основная структура антигена i представлена неразветвленной цепью полилактозамина в составе по меньшей мере двух единиц N-ацетилгалактозамина: Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc β 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc \rightarrow R.

Параглобозиды, имеющие в своем составе одну лактозаминовую группу, не обладали i-антигенной активностью. Гексасахариды, в состав которых входят 3 лактозаминовые группы, эффективно ингибировали активность анти-i-антител (Niemann и соавт. [107], Gooi и соавт. [62]).

На эритроцитах новорожденных количество разветвленных цепей вещества I невелико. Такие цепи в полной мере развиваются уже после рождения (Watanabe, Nakomori [177]). Сильно разветвленные молекулы полигликозилцерамидов, отсутствующие на эритроцитах новорожденных, обладают выраженной I-антигенной активностью.

Ii-активные олигосахаридные цепи имеют более сложное строение. Они формируются путем связывания с аспарагином через N-ацетилглюкозамин. Большинство исследований биохимической структуры антигенов Ii было проведено с целью уточнения специфичности МКА, взаимодействующих с указанными детерминантами. Несмотря на отсутствие полной серологической идентичности, образцы анти-I-антител могут быть подразделены на три категории:

- распознающие участок Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc β 1 \rightarrow 6;
- распознающие участок Gal β 1 \rightarrow 4GlcNAc β 1 \rightarrow 3;
- распознающие оба участка.

Если основная структура антигенов I и i подвергается дальнейшему гликозилированию, то антитела, взаимодействовавшие с ними ранее, начинают различаться по своей способности распознавать дополнительно гликозилированные детерминанты. Если к терминальным галактозным остаткам с помощью Н-трансферазы присоединяется фукоза, образуются участки с Н-антигенной активностью. Последние могут служить акцепторным субстратом для А- и В-трансфераз, которые присоединяют к ним N-ацетилгалактозамин и галактозу и таким образом трансформируют Н-цепи в групповые субстанции А и В.

На эритроцитах O_h (Bombay) из-за отсутствия Н-фукозилтрансферазы присоединение терминальных фукозных остатков к Ii-активным структурам не происходит, поэтому экспрессия антигена I на таких клетках повышена. Разрушение антигена Н α 1,2-фукозидазой из *Aspergillus niger* также повышает экспрессию антигена I (Doinel и соавт. [26]). Терминальные галактозные остатки Ii-активных структур, наоборот, могут подвергаться связыванию

сиаловыми кислотами, что исключает действие фукозилаз и способствует формированию А- и В-активных структур. Указанные сиалилированные структуры обладают умеренной I- и i-антигенной активностью, которая усиливается после обработки эритроцитов сиалидазой (Feizi [40], Nakomori [67], Koscielak и соавт. [89], Piller и соавт. [119]).

О биохимической природе антигена I^T известно немного. Issitt [72] высказал предположение, что этот антиген ассоциирован с антигеном Lud, открываемым холодowymi агглютинидами. Вероятно, антиген I^T расположен на олигосахаридных цепях I типа.

Биосинтез

Для биосинтеза вещества i требуется последовательное воздействие сначала β 1,3-N-ацетилгалактозаминтрансферазы, а затем β 1,4-N-ацетилгалактозаминтрансферазы. Антиген i превращается в антиген I под действием β 1,6-N-ацетилгалактозаминтрансферазы, которая обеспечивает разветвление углеводных остатков (Feizi [40], Nakomori [67], Koscielak и соавт. [89], Piller и соавт. [119], Fukuda и соавт. [52]).

Клетки яичников китайских хомячков (линия CHO) обычно экспрессируют антиген i, а антиген I на них отсутствует. Bierhuizen и соавт. [7] применили метод трансфекции генов фукозил- и ацетилгалактозаминтрансферазы. Этот эксперимент привел к экспрессии на клетках CHO I-активных структур. Далее авторам удалось клонировать ген *IGnT*, обеспечивающий разветвление I-цепей и формирование собственно антигена I (Bierhuizen и соавт. [6]).

В настоящее время аминокислотная последовательность фермента, кодируемого геном *I* (*IGnT*) расшифрована (рис. 27.1).

MNFWRVCFFA	FTLLSVVIFV	RFYSSQLSPP	KSYEKLNSSS	ERYFRKTACN	50
HALEKMPVFL	WENILPSPRL	SVPCKDYLTQ	NHYITSPLE	EEAAFPLAYV	100
MVIHKDFDTF	ERLFRAIYMP	QNVYCVHVDE	KAPAEYKESV	RQLLSCFQNA	150
FIASKTESVV	YAGISRLQAD	LNCLKDLVAS	EVPWKYVINT	CGQDFPLKTN	200
REIVQHLKGF	KGNITPGVL	PPDHAIKRTK	YVHQENTDKG	GGFVKNTNIL	250
KTSPPHQLTI	YFGTAYVALT	REFVDFVLRD	QRAIDLLQWS	KDTYSPDEHF	300
WVTLNRVSGV	PGSMPNSSWT	GNLRSIKWSD	MEDRHGGCHG	HYVHGICIYG	350
NGDLKWLVM	PSLFANKFEL	NTYPLTVECL	ELRHRERTLN	QSETAIQPSW	400
YF					402

Рис. 27.1. Аминокислотная последовательность гена β GlcNAc-трансферазы, формирующего антиген I.

Фермент, обеспечивающий разветвление I-цепей, обладает низкой активностью в период внутриутробного развития организма, и это объясняет низкий уровень экспрессии антигена I у новорожденных. При этом i-антигенная активность указанных цепей высокая (Bierhuizen и соавт. [6, 7]). На эритроцитах взрослых с фенотипом i имеются неразветвленные цепи олигосахаридов вследствие мутации или делеции гена *IGnT*, что приводит к утрате активности β GlcNAc-трансферазы (Yu и соавт. [185]). Присутствие нормальных количеств

вещества I в слюне, плазме и грудном молоке лиц с фенотипом i дает основания полагать, что существует несколько вариантов I-трансфераз, активность которых проявляется в различных тканях организма.

Растворимые формы

Антиген I присутствует в слюне, что было установлено с помощью метода нейтрализации специфических антител (Burnie [12], Marsh и соавт. [101], Dzierzkowa-Borodej и соавт. [35]). Образцы слюны 181 донора ингибировали анти-I-антитела независимо от наличия других групповых субстанций, присутствующих в слюне: ABO, H и Lewis (Dzierzkowa-Borodej и соавт. [35]). Однако с одним образцом анти-I-антител были получены результаты, которые указывали на более высокую концентрацию вещества I в слюне лиц, не выделяющих субстанции A, B и H, по сравнению с лицами, выделяющими их. Эта находка не явилась неожиданной, поскольку у невыделителей отсутствует H-трансфераза, способная присоединять фукозу к I-активным цепям (Rouger и соавт. [145, 146]). Слюна лиц с фенотипом «взрослый i», не выделяющих субстанции A, B и H, содержит нормальное количество вещества I в отличие от слюны лиц, выделяющих указанные групповые субстанции.

Вещество I присутствует в большем количестве в грудном молоке, чем в слюне. Молоко гораздо сильнее ингибировало активность сывороток анти-I (Burnie [12], Marsh и соавт. [101], Dzierzkowa-Borodej, Osinska [34]). По наблюдениям Dzierzkowa-Borodej, Osinska [34], молоко женщины с фенотипом «взрослый i» содержало нормальное количество субстанции I и вызывало ингибицию анти-I-антител, содержащихся в сыворотке ее крови.

В слюне присутствует также субстанция i, о чем свидетельствует способность слюны нейтрализовать некоторые анти-i-сыворотки (Burnie [12], De Boissezon и соавт. [25]).

В грудном молоке наряду с субстанцией I обнаружена субстанция i (Marsh и соавт. [98], Burnie [12]).

Как показали Rouger и соавт. [147], некоторые сыворотки анти-I ингибировались плазмой крови I-положительных лиц, что указывало на присутствие этой антигенной субстанции в плазме крови. При этом установлено, что содержание вещества I в плазме новорожденных составляет 25 % от его концентрации в плазме взрослых.

Плазма взрослых, имевших фенотип i, содержала нормальные количества субстанции I. Снижение концентрации вещества I отмечено у лиц с редким фенотипом I-i- (Rouger и соавт. [145]). В отличие от слюны содержание вещества I в плазме не зависело от статуса выделительства субстанций A, B и H и их количества в плазме (Rouger и соавт. [145–147]).

Гемагглютинационная активность антител анти-i угнеталась сыворотками или плазмой крови большинства взрослых и новорожденных (Burnie [12], De Boissezon и соавт. [25], Rouger и соавт. [147], Cooper, Brown [20]).

Помимо слюны и плазмы крови, вещества I и i были обнаружены в амниотической жидкости, моче, жидкости кист яичников (Burnie [12], Cooper [19], Feizi и соавт. [43]).

Распределение в тканях и опухолях

Антигены I и i имеются на лимфоцитах, при этом антитела к ним, активные при низких температурах, оказывают выраженное лимфоцитотоксическое действие (Shumak и соавт. [156, 157], Puzanski, Shumak [122, 125]).

МКА к антигену i проявляли реактогенность по отношению к некоторым популяциям В-лимфоцитов и большинству предшественников В-клеток костного мозга взрослых (Grillot-Courvalin и соавт. [64]). Антитела к антигенам I и i обладали цитотоксическим действием на моноциты и макрофаги периферической крови, а также 25 % гранулоцитов (Puzanski и соавт. [121, 123]). Цитотоксические эффекты отмечены в отношении гранулоцитов как пуповинной крови новорожденного, так и крови матери (Puzanski и соавт. [123]). При исследовании тромбоцитов в проточной цитофлюориметрии с антителами анти-I на них выявлено некоторое количество вещества I, однако содержание его оказалось существенно ниже, чем концентрация субстанций A и B (Dunstan и Simpson [31]).

Слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта и ее секреты также были изучены с целью определения вещества I. Последнее было найдено в указанных субстратах невыделителей групповых субстанций АВН. У выделителей I-активные структуры оказались экранированы иммунодоминантными АВ- и Н-моносахаридами (Picard и соавт. [116, 117]).

Антиген i обнаружен на многих клетках, включая лимфобласты, фибробласты, эритробласты и тимоциты (Thomas [169]).

Эритролейкемические линии клеток K562 и HEL сильно экспрессировали антиген i, что дало основание считать такие клетки низкодифференцированными (Kannagi и соавт. [86], Testa и соавт. [166]). Небольшая популяция клеток линии K562 экспрессировала антиген I. На клетках линии HEL антиген I не выявлен (Kannagi и соавт. [84]). Антиген i на клетках K562 удавалось конвертировать в антиген I путем добавления бутирата натрия. Гемин, добавленный с целью индукции дифференцировки, такую конвертацию не инициировал (Testa и соавт. [167]).

Экспрессия антигенов I и i на опухолевых клетках часто искажена, поэтому состояние указанных антигенов на клетке может служить своеобразным индикатором ее малигнизации (Feizi [39, 41], Nakomori [68]). По мнению Watanabe и Nakomori [177], изменения связаны с незавершенностью синтеза А-, В- и Н-веществ или блокадой процесса разветвления олигосахаридных цепей. Процесс синтеза групповых антигенов в норме протекает поэтапно путем ветвления и удлинения углеводных цепей. В случае развития опухоли наращивание углеводных группировок может быть заблокировано.

Антигены I и i у животных

На наличие антигенов I и i были исследованы эритроциты более 160 различных видов животных (Wiener и соавт. [179]). У большинства взрослых приматов, включая шимпанзе и других обезьян, определялся антиген i, подобный таковому на эритроцитах новорожденных и взрослых людей с фенотипом i (Marsh и соавт. [102], Wiener и соавт. [179], Jenkins и соавт. [79], Chiewsilp и соавт. [16]). Антиген I^D у животных отсутствовал.

В экспериментах с эритроцитами кошек, собак и морских свинок конверсия вещества i в I не происходила (Chiewsilp и соавт. [16]).

Следует упомянуть, что антигены I и i синтезируются на эритроцитах и многих других видах клеток. Конверсия вещества i в I происходит за счет разветвления углеводных цепей на гликопротеинах и гликолипидах. Этот процесс катализирует фермент β 1,6-N-ацетилглюкозаминилтрансфераза. На эритроцитах и, вероятно, на многих других клетках конверсия вещества i в I начинается с момента рождения. Эритроциты плодов и новорожденных содержат очень низкие количества вещества I, углеводные цепи на этих клетках разветвлены очень слабо. Постепенное усиление экспрессии I с реципрокным ослаблением субстанции i завершается к 6–18 мес. (Marsh [96], Pawlak, Lopez [114]). При этом происходит разветвление олигосахаридных цепей (Watanabe, Nakomori [176]). Высокая экспрессия антигена i характерна для менее дифференцированных клеток взрослого организма (Clausen, Nakomori [18]). Постепенное превращение вещества i в I происходит в процессе эритропоэза, при этом экспрессия i на юных эритроцитах выше, чем на старых клетках (Testa и соавт. [168]). Антиген i выявлен в зародышевом слое ороговевающего эпителия и быстро регинерирующем эпителии тонкой кишки. Он не обнаружен в высокодифференцированных клетках, на которых олигосахаридные цепи уже имеют разветвления (Hirohashi и соавт. [70]).

Антитела к антигенам I и i

Нормальные антитела

В сыворотке здоровых взрослых людей присутствуют в разных соотношениях нормальные естественные холодовые агглютинины, отличающиеся по своей специфичности.

Анти-I^D, анти-I^F и анти-I^S

В 1971 г. Marsh и соавт. [102] получили данные, свидетельствующие о неоднородности анти-I-антител, которая проявлялась в серологических реакциях с разными образцами эритроцитов, в том числе с эритроцитами взрослых и новорожденных. Эти исследователи обозначили компонент антигена I, который присутствует на эритроцитах пуповинной крови, I^F, и предположили, что количество этого антигена не меняется столь значительно, как содержание антигена I,

превращающегося из расходуемого i . Антиген I, который не содержится на эритроцитах пуповинной крови и развивается по мере снижения уровня i , был назван I^D . Другими словами, эритроциты пуповинной крови содержат антигены i и I^F , а эритроциты взрослых – антиген I^D и следовые количества антигенов i и I^F . Далее авторы показали, что анти- I^D -антитела нейтрализуются грудным молоком, содержащим антиген I, а анти- I^F -антитела молоком не нейтрализуются.

Marsh и соавт. [102] обнаружили, что обычные анти-I-антитела, содержащиеся в сыворотке практически всех здоровых людей, как правило, имеют анти- I^D -специфичность. Эти антитела реагируют с эритроцитами взрослых и не реагируют с эритроцитами пуповинной крови. В то же время анти-I-антитела, имеющиеся у пациентов с болезнью холодových агглютининов представляли собой смесь анти- I^D - и анти- I^F -антител и одинаково реагировали с эритроцитами взрослых и новорожденных. У отдельных больных антитела проявляли только анти- I^F -специфичность и реагировали только с эритроцитами пуповинной крови.

Issitt и Anstee [73] констатировали случаи, когда анти-I-антитела выходили за рамки этой классификации, а именно хорошо реагировали со всеми образцами эритроцитов новорожденных. Как полагают авторы, антиген I^F представлен структурой разветвленных цепей олигосахаридов, уже присутствующих на эритроцитах индивида к моменту рождения, в то время как антиген I^D представляет собой структуру цепей, которые превращаются в разветвленные в первые 18 мес. жизни.

Обозначение «анти- I^S -антитела» использовали Dzierzkowa-Borodej и соавт. Так они назвали анти-I-антитела, которые полностью ингибировались иммуноглобулином A, выделенным из грудного молока или молозива. Детерминанта I^S не является самостоятельной и входит в состав антигена I.

Анти- I^T

Антитела анти- I^T хорошо реагируют с эритроцитами новорожденных, гораздо слабее с эритроцитами взрослых и очень слабо – с эритроцитами взрослых с фенотипом i . Холодовые агглютинины анти- I^T выявлены у 76 % коренных жителей Папуа – Новой Гвинеи. Шесть образцов сывороток были детально изучены, при этом установлено, что в 5 из них антитела имели специфичность анти- I^T , в одном – анти-I (Booth и соавт. [9]).

Антитела анти- I^T выявлены у 84 % венесуэльских индейцев племени яномама (Layrisse [90]).

Первые 4 образца антител анти- I^T среди лиц белой расы были найдены у пациентов с болезнью Ходжкина. В 3 случаях они обладали свойствами гемолизиннов и вызвали аутоиммунную гемолитическую анемию (Garratty и соавт. [55, 56]).

Аутоантитела анти- I^T класса IgM, способные вызвать гемолитическую анемию, описали Schmidt и соавт. [150] и Postoway и соавт. [120].

Аутоантитела анти- I^T класса IgG не были отнесены к клинически значимым

по результатам изучения в пробах *in vitro* (Silvergleid и соавт. [160], Hafleigh и соавт. [66]).

Аллоиммунные антитела

Анти-І

Аллоиммунные антитела анти-І с высокой активностью обычно присутствуют в сыворотках крови взрослых с фенотипом *i* (Race, Sanger [126]). Хотя эритроциты таких людей не лишены полностью антигена І, выявляемые у них антитела квалифицируют как аллоиммунные по своей природе. Эти антитела относятся к классу IgM, имеют низкий температурный оптимум реагирования. В редких случаях аллоиммунные анти-І-антитела принадлежали к классу IgG, были активны при 37 °С и обладали при этом гемолитической активностью (Marsh и соавт. [98]).

В исследованиях *in vivo* с эритроцитами, имеющими радиоактивную метку, было показано, что через 15 мин после введения эритроцитов І+ больным с аллоиммунными анти-І-антителами в кровотоке сохранялось менее 1 % введенных эритроцитов. Такие результаты, безусловно, свидетельствуют о высоком гемолитическом потенциале аллоиммунных анти-І-антител (Chaplin и соавт. [14]). В другом наблюдении разрушение эритроцитов под действием аллоиммунных анти-І-антител *in vivo* происходило не столь интенсивно (Clafin [17]).

По заключению Issitt и соавт. [73, 76], холодовые агглютинины являются смесью фракций анти-І и анти-*i*, которые могут быть разделены с помощью метода адсорбции – элюции.

Известны лектины с анти-І-подобной активностью. Лектины из икры морского моллюска *Aplysia depilans* обладали специфичностью анти-І в серологических реакциях. Другие виды анти-І-подобных лектинов проявляли разную специфичность в зависимости от присутствия антигенов АВО, Н или Р (Gilboa-Garber и соавт. [59]).

Аллоиммунные антитела со специфичностью анти-*i* не описаны. Активные анти-*i*-антитела по своей природе, как правило, аутоиммунные.

Анти-*j*

Roelcke и соавт. [143] нашли у 2 больных холодовые агглютинины, реагировавшие одинаково интенсивно с эритроцитами взрослых и новорожденных. Эти антитела с двойной специфичностью анти-Іі получили обозначение анти-*j*. Они реагировали с эритроцитами, обработанными протеазой и сиалидазой. С эритроцитами, обработанными эндо-β-галактозидазой, которая расщепляет олигосахаридные цепи 2-го типа, эти антитела не реагировали. Активность анти-*j*-антител угнеталась линейными (*i*) и разветвленными (І) олигосахаридами 2-го типа.

Указанные 2 образца анти-*j*-антител отличались от обычных холодовых агглютининов и представляли собой иммуноглобулины Мλ.

Аутоиммунные антитела

Анти-I

Впервые описанные анти-I-антитела имели аутоиммунную природу и послужили причиной развития гемолитической анемии (Wiener и соавт. [180]). Позднее были описаны другие образцы аутоанти-I-антител, которые имели высокий титр и вызывали прямую агглютинацию эритроцитов (Crookston и соавт. [21], Weiner и соавт. [178], Van Loghem и соавт. [175]). Холодовые антитела, способные вызвать болезнь холодových агглютининов, обычно имеют анти-I-специфичность. Эти аутоантитела по своему происхождению являются моноклональными, хотя и проявляют некоторую гетерогенность, в большей мере обусловленную особенностями эритроцитов. Аутоантитела чаще относились к типу IgMк, описаны также IgGλ и IgG (Roelcke [131], Mollison и соавт. [104], Pruzanski, Shumak [124, 125], Feizi [42]). Они вызывали прямую агглютинацию I-положительных эритроцитов при 4 °С, большинство образцов аутоантител не проявляло активности при температуре выше 30 °С. В случаях развития болезни холодových агглютининов, аутоантитела представляли собой смесь высокоактивных IgG и IgM с легкими κ-цепями. В сыворотках больных также присутствовали низкоактивные агглютинины со специфичностью анти-Ii (Terness и соавт. [166]).

С помощью кроличьих антител к очищенным холодovým агглютинином анти-I- и анти-i было показано, что они имеют разные идиотипы и отличаются от холодových агглютининов со специфичностью анти-Pr (Feizi и соавт. [49]). Крысиные преципитирующие антиглобулиновые МКА распознавали перекрестно реагирующие идиотипические детерминанты, которые имелись на практически всех образцах антител анти-I и анти-i. Указанные МКА специфически ингибировали гемагглютинацию, вызываемую аутоиммунными анти-I- и анти-i-антителами (Stevenson и соавт. [162, 163]). Ингибиции не отмечено по отношению к холодovým агглютинином других специфичностей (Smith и соавт. [161]). Эпитоп, распознаваемый крысиными МКА, располагался в вариабельной области тяжелой цепи IgM, контролируемой геном V4-34 (Grillot-Courvalin и соавт. [64], Leoni и соавт. [91], Pascual и соавт. [113], Silberstein и соавт. [159]). Все аутоантитела анти-i содержат сегмент, кодируемый геном V4-34 (Schutte и соавт. [151]). Аутоанти-I-антитела такого сегмента не содержат (Jefferies и соавт. [78]).

Большинство антител системы Rh также имеют участок, кодируемый геном V4-34, поэтому в дополнение к Rh-специфической активности такие антитела обладают свойствами холодových агглютининов и направлены одновременно к антигенам Ii (Thorpe и соавт. [170, 171]).

Появление транзиторных моно- или поликлональных аутоантител анти-I может провоцировать *Mycoplasma pneumoniae*. У 50 % больных с респираторной инфекцией, вызванной этим возбудителем, в сыворотке крови выявляют холодových агглютинины в высоком титре (Roelcke [131]). Предполагают, что микоплазмы способны модифицировать сиалилированные I-активные структуры

таким образом, что последние становятся иммуногенными и стимулируют синтез специфических антител (Feizi, Taylor-Robinson [50], Loomes и соавт. [93, 94]). Сиалилированные I-детерминанты распознаются холодowymi агглютини-нами, получившими обозначения анти-Sia-Ib2 (анти-Gd) и анти-Sia-b1 (анти-Fl). Указанные антитела практически всегда присутствует вместе с анти-I-антителами (Issitt, Jackson [74], Konig и соавт. [87], Roelcke и соавт. [140]).

Анти-і

Первые 3 образца аутоиммунных анти-і-антител были найдены у больных ретикулезом, один из них умер от аутоиммунной гемолитической анемии (Race, Sanger [126], Jenkins и соавт. [80], Tippet и соавт. [172]). Четвертый образец аутоанти-і-антител был получен от больного с миелолейкозом (Van Loghem и соавт. [175]). У пациентов с болезнью холодowych агглютининов аутоанти-і-антитела иногда определялись вместо анти-I (Mollison и соавт. [104]). Специфичность аутоанти-і-антител была оценена как гетерогенная (Doinel и соавт. [28], Feizi, Kabat [46], Dzierzkowa-Borodej, Voak [36]). Синтез этих антител кодируется исключительно локусом *V4-34 IgM* (Schutte и соавт. [151]).

Аутоантитела анти-і часто присутствуют у больных инфекционным мононуклеозом. По данным разных авторов, частота их у больных с этой патологией варьировала от 8 до 90 %, однако лишь в редких случаях имели место эпизоды гемолиза *in vivo*, осложнявшие течение заболевания (Jenkins и соавт. [79], Rosenfield и соавт. [144], Capra и соавт. [13], Hossaini [71]). Эти антитела относились к IgM (Jenkins и соавт. [79], Hossaini [71], Troxel и соавт. [173], Wilkinson и соавт. [181], Burkart, Hsu [11], Gronenmeyer и соавт. [65]), иногда в комбинации с IgM находили анти-IgG (ревматоидный фактор) (Capra и соавт. [13], Gronenmeyer и соавт. [65]). Один из образцов антител анти-і напоминал двухфазные гемолизины Доната – Ландштейнера. Эритроциты, сенсibilизированные этими антителами при 4 °C (1-я фаза), гемолизировались при последующей инкубации пробы при 37 °C (2-я фаза) (Burkart, Hsu [11]).

Один образец аутоанти-і-антител IgG был найден Shirey и соавт. [152] у больного пароксизмальной холодной гемоглобинурией.

Присутствие аутоантител анти-і нередко сопровождалось иммунодефицитными состояниями. Так, указанные антитела были выявлены у 50 % больных синдромом Вискотта – Олдрича, редким наследственным X-ассоциированным заболеванием (Grillot-Courvalin и соавт. [64]) и у 64 % больных ВИЧ-инфекцией (McGinnis и соавт. [103]).

Материнские аутоантитела анти-і IgG способны преодолевать плаценту, вызывать положительную прямую антиглобулиновую пробу с эритроцитами новорожденного и инициировать умеренную желтуху в ранний постнатальный период (Gerbal и соавт. [57]). Описано развитие острого внутрисосудистого гемолиза у больного с анти-і-антителами. Реакция развилась после переливания двух доз эритроцитов (Judd и соавт. [84]).

Hirohashi и соавт. [70] получили гетерогибридому, продуцирующую моноклональные антитела анти-*i*, посредством слияния мышинной миеломы с лимфоцитами больного раком легкого. Другая гетерогибридома, продуцирующая анти-*i*-антитела, получена Grillot-Courvalin и соавт. [64] путем гибридизации спленоцитов больного синдромом Вискотта-Олдрича.

Связь с заболеваниями

Эритроциты больных с нарушениями эритропоэза часто имеют повышенную экспрессию антигена *i* (Т.И. Горская и соавт. [1, 2], Pruzanski и Delmage [121], Giblett и соавт. [58], Crookston [22], Reid и Bird [128], Navenot и соавт. [106]). Это наблюдается при талассемии, серповидно-клеточной анемии, дизэритропоэтической анемии II типа (HEMPAS), синдроме Даймонда – Блекфена (B_{12} -дефицитная анемия), миелобластном и сидеробластическом эритропоэзе, рефрактерных анемиях, холодовой пароксизмальной гемоглобинурии и острых лейкозах. Эритроциты с повышенной экспрессией антигена *i* обнаруживали в периферической крови лиц, подвергнутых повторным флеботомиям. Экспрессия антигена *I* у них при этом не изменялась (Hillman, Giblett [69], Crookston [22]). В тех случаях, когда в процессе эритропоэза образуется недостаточное количество эритроцитов, пролиферативный стресс приводит к ускоренному созреванию эритроидных предшественников до того, как они могут появиться в периферической крови. Количество клеток с повышенной экспрессией антигена *i* в периферической крови может быть подсчитано (Giblett и соавт. [58], Crookston [22], Hillman, Giblett [69]). При пароксизмальной холодовой гемоглобинурии усиление экспрессии антигена *i* было выявлено как на измененных ($CD59^-$), так и на нормальных ($CD59^+$) эритроцитах. Navenot и соавт. [106] рассматривают усиление экспрессии антигена *i* как симптом гематопоэтического стресса.

При хроническом лимфолейкозе экспрессия антигена *i* на лимфоцитах снижена (Shumak и соавт. [154]), при остром лимфобластозе – в норме. Ослабление антигена *i* отмечено у больных острым миелолейкозом (Shumak и соавт. [155]). Лимфобласты можно отличить от миелобластов по экспрессии антигена *i*. Этот прием используют при дифференциальной диагностике острого лимфолейкоза и хронического миелолейкоза (Shumak и соавт. [153]).

Другие холодовые агглютинины

Помимо антител анти-*I* и анти-*i* идентифицировано много других холодовых агглютининов (табл. 27.2) (Roelcke и соавт. [131, 133], Gottsche и соавт. [63]). Все они соответствуют характеристикам холодовых антител *i*, за исключением анти-*j*-антител, относятся к моноклональным антителам IgMκ.

После антител анти-*I* наиболее распространенными являются анти-Pr-антитела. Они реагируют с чувствительными к протеазам детерминантами, расположенными в области *O*-связанных три- и тетраасиалосахаридов эритроцитарных сиалогликопротеинов. Последние входят в состав гликофоринов А и В, несущих антигены системы MNS.

Холодовые агглютинины Pr подразделяют на анти-Pr₁, анти-Pr₂ и анти-Pr₃, которые отличаются по способности реагировать с эритроцитами, модифицированными с помощью различных методов (Roelcke [131]). Антитела анти-Pr₁ и анти-Pr₃ в свою очередь подразделяют на анти-Pr_{1h} и анти-Pr_{3h} по способности реагировать с эритроцитами различных видов: анти-Pr_{1h} и анти-Pr_{3h} реагируют только с эритроцитами человека, в то время как анти-Pr_{135m} и анти-Pr_{19m} агглютинируют также эритроциты собак (Roelcke [131]). Холодовые агглютинины анти-Sa, так же как и анти-Pr₂, выявляют антиген на гликофоре А и некоторых ганглиозидах (Dahr и соавт. [23], Uemura и соавт. [174]). Некоторые антитела анти-Pr и анти-Sa представляли собой IgAκ (Pereira и соавт. [115], Roelcke и соавт. [136]). Антитела анти-Pr выявлены у больных краснухой (инфицированных вирусами *Rubella*). У одного из них отмечался выраженный гемолиз (Konig и соавт. [88]).

Таблица 27.2

Характеристика холодных агглютининов

Антитела к антигену	Реакция с эритроцитами					Биохимические особенности
	вз	нов	вз i	пап	сиа	
I	+	сл	сл	+	+	Разветвленные гликопротеины и гликолипиды
i	сл	+	+	+	+	Линейные гликопротеины и гликолипиды
I ^T	сл		сл	+	+	
j	+	+	+	+	+	Линейные и разветвленные гликопротеины и гликолипиды
Pr ₁₋₃	+	+	+	-	-	О-гликаны и гликофорины
Pr _a	+	+	+	-	+	
Sa	+	+	+	сл	-	О-гликаны гликофоринов и ганглиозидов
Sia-Ib1 (Gd ₁)	+	+	+	+	-	Сиалилированные разветвленные гликофорины
Sia-Ib2 (Gd ₂)	+	+	+	+	-	Сиалилированные линейные и разветвленные гликолипиды
Sia-b1 (F1)	+	сл	сл	+	-	Сиалилированные разветвленные гликолипиды
Sia-I1 (Vo)	сл	+	+	+	сл	Сиалилированные линейные гликолипиды
Li	сл	+	+	+	-	Сиалилированные линейные гликолипиды
Lud	+	сл	+	сл	-	
Me	+	+		+	+	Экспрессия усиливается молозивом
Orn	+	+		+	+	Экспрессия не усиливается молозивом
Ju				сл	сл	
IgM ^{woo}	-	-	-	-	+	Цепи I-го типа
Rx (Sd ^x)	+	сл	+	+	+	Оптимум реагирования при pH 6,5

Примечание. вз – взрослые, нов – новорожденные, вз i – лица с фенотипом «взрослый i», пап – папаинизированные эритроциты, сиа – эритроциты, обработанные сиалидазой, «+» – реакция положительная, сл – слабopоложительная, «-» – отрицательная.

Антитела анти-Sia-Ib (anti-sialo-linear-branched, анти-Gd) представлены гетерогенной группой антител, выявляющих устойчивые к протеазам, но чувствительные к сиалидазе антигены, активированные в результате α 2,3-сиалилирования веществ I и i (разветвленных и линейных) (Roelcke и соавт. [138, 142, 143]). Антитела анти-Sia-Ib1 (анти-Gd₁) распознают структуру с терминальным остатком сиаловой кислоты (NeuNAc α 2,3-), в то время как анти-Sia-Ib2 (анти-Gd₂) реагируют с субтерминальным участком, содержащим галактозу (NeuNAc α 2,3-3Gal β 1-) (Roelcke, Brossmer [135]). Антитела анти-Sia-Ib также связываются с сиалилированными антигенами Le^a (sLe^a) и Le^x (sLe^x), экспрессированными на клетках (Gallart и соавт. [53]).

Антиген Sia-b1(FI) расположен на разветвленных сиалилированных гликолипидах, в то время как Sia-I1(Vo) и Li представлены на α 2,3-сиалилированных линейных структурах гликолипидов (Loomes и соавт. [94], и соавт. [130], Roelcke и соавт. [132, 137, 138, 141]).

О биохимической природе антигенов Lud, Om, Me и Ju известно немного. Антитела анти-Lud распознают α 2,3-сиалилированную структуру на цепях 1-го типа (Roelcke и соавт. [134, 137]). Активность антител анти-Me усиливается в присутствии предварительно подогретого грудного молока, а именно сахарами, входящими в его состав (Salama и соавт. [148]). Активность холодовых агглютининов анти-Om снижалась в присутствии молока, и это отличало их от анти-Me-антител (Kajii и Ikemoto [85]). Антитела анти-Me и анти-Om могут быть идентифицированы как анти-j из-за их сходства (Roelcke и соавт. [139]). Холодовые агглютинины IgM^{wo}, агглютинирующие эритроциты, обработанные сиалидазой, распознают цепи 1-го типа: Gal β 1 \rightarrow 3GlcNAc β 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4Glc/GlcNAc (Picard и соавт. [118]). Агглютинины анти-Rx вначале получили обозначение анти-Sd^x, поскольку их активность ингибировала моча лиц Sd(a+), но не Sd(a-) (Marsh и соавт. [99, 100]). Bass и соавт. [4] полагают, что ингибция указанных холодовых антител является неспецифической и, вероятно, обусловлена pH-зависимостью антител.

Холодовые антитела в рутинной лабораторной практике

Для более полной оценки степени значимости и места холодовых антител в повседневной практике приведем высказывания современных классиков иммунологии P. Issitt и D. Anstee: «... Хотя только примерно один из 10 000 взрослых людей имеет фенотип i, сыворотки всех людей содержат антитела анти-I. Часто необходима постановка реакции при 4 °C, чтобы выявить аутоанти-I-антитела, если образцы крови не были охлаждены до отделения сыворотки, иначе может показаться, что антитела анти-I в исследуемом образце отсутствуют. Это связано с тем, что слабые аутоанти-I-антитела могут быть полностью адсорбированы собственными эритроцитами I+. Иногда аутоанти-I-антитела могут быть выявлены в тестах, выполненных при комнатной температуре. Хотя такие антитела могут создать проблемы при выполнении пробы на совместимость, существует естественный выход из

этого положения. Скрининг антител и пробы на совместимость при комнатной температуре не являются необходимыми, нет проблемы в том, что клинически незначимые холодовые антитела присутствуют у пациента и могут быть не выявлены. Редко клинически незначимые формы аутоанти-I-антител могут искажать результаты тестов, выполненных при температуре выше комнатной. Если у больного нет признаков болезни холодовых агглютининов, т. е. антитела доброкачественные (не агрессивны *in vivo*), то основания для беспокойства отсутствуют. Антитела этого типа могут быть удалены из сыворотки пациента с помощью аутоадсорбции. Более эффективной, чем обычные методы, может быть аутоадсорбция с использованием эритроцитов больного, предварительно обработанных фицином, папаином или бромелином. Те варианты аутоанти-I-антител, которые вызывают болезнь холодовых агглютининов, иногда очень трудно удалить из сыворотки путем аутоадсорбции.

По-видимому, клинически незначимые (доброкачественные) холодовые агглютинины, включая анти-I, продуцируются в наибольших количествах в возрасте от 11 до 25 лет, затем уровень их продукции снижается. Существует определенная корреляция между уровнем IgM и количеством холодовых агглютининов у здоровых людей, но намного сильнее она выражена при наличии патологических холодовых аутоантител.

Когда у взрослого человека с фенотипом *i* в сыворотке есть антитела анти-I, для трансфузии традиционно намереваются использовать кровь доноров с фенотипом *i*. Однако всегда ли обязательна такая процедура. В то время как было показано, что один из образцов анти-I от человека с фенотипом *i* по своей природе относился к классу IgM и мог фиксировать комплемент при 37 °C, исследования на приживление эритроцитов *in vivo* не проводились. В другом случае, когда у взрослого больного с фенотипом *i* в сыворотке имелись анти-I-антитела, введенные эритроциты I+ случайно выбранного донора были быстро элиминированы из кровотока (99 % эритроцитов элиминировано в течение 30 мин при первом исследовании, 92 % эритроцитов элиминировано за 90 мин при повторном исследовании через 10 мес. с использованием тех же донорских эритроцитов I+). Однако эритроциты дочери больного (фенотип I+) сохранялись в крови больного в течение времени, близкого к нормальному. Не вполне ясно, является ли этот случай исключением или правилом? Авторы этого наблюдения расценили обнаруженное явление быстрого удаления эритроцитов I+ как «настолько неожиданное», что стали искать объяснение в разрушении эритроцитов антителами анти-I, но признаков разрушения не нашли. В других случаях наблюдалось несколько человек с фенотипом *i*, у которых анти-I-антитела присутствовали и не отличались по температурному оптимуму и титру от образцов анти-I-антител, полученных от лиц I+. Таким образом, имеющиеся в настоящее время данные позволяют полагать, что взрослые с фенотипом *i* и наличием анти-I-антител в сыворотке не всегда нуждаются в переливании эритроцитов *i*, но это положение не может быть принято безоговорочно. Серологические характеристики анти-I-антител, особенно температурные границы активности, должны быть оценены в каждом конкретном случае.

Возможна ситуация, когда у человека с эритроцитами I+ и наличием доброкачественных аутоанти-I-антител в сыворотке может наблюдаться серологическая картина, создающая видимость фенотипа «взрослый i». Если в сыворотке пациента есть неполные формы анти-I-антител, то его эритроциты могут быть блокированы ими и выглядеть как I-отрицательные. Если предполагается такая ситуация, эритроциты больного должны быть заготовлены и сохраняться до исследования при 37 °С, после чего их следует трехкратно отмыть физиологическим раствором, нагретым до 37–40 °С. После этого они могут быть исследованы в реакции с анти-I-антителами. Цель указанного методического приема заключается в том, чтобы предотвратить фиксацию сывороточных неполных анти-I-антител на эритроцитах и блокаду участков I-антигена.

Кроме случаев болезни холодовых агглютининов, некоторых вторичных холодовых гемолитических анемий, обусловленных аутоантителами, и других эпизодов гемолиза, антитела анти-I и анти-i не могут считаться причиной деструкции эритроцитов в организме. Даже у пациентов, подвергшихся гипотермии при хирургических процедурах, доказательств вызванной антителами анти-I или анти-i деструкции эритроцитов не получено».

Список литературы

1. Горская Т.И., Шпакова А.П. Антигены системы Ii при гематологических заболеваниях как показатель плодного гемопоэза // МРЖ, ВНИИМИ. – М. – 1981. – № 1. – С. 19–23.
2. Горская Т.И., Шпакова А.П., Зотиков Е.А. i-антиген на эритроцитах больных гипопластической анемией // Гематология и трансфузиология. – 1984. – № 6. – С. 24–29.
3. Allen F.H., Marsh W.L., Jensen L., Fink J. Anti-IP: an antibody defining another product of interaction between the I and P blood group systems // Vox Sang. – 1974. – V. 27. – P. 442–446.
4. Bass L.S., Rao A.H., Goldstein J., Marsh W.L. The Sd^x antigen and antibody: biochemical studies on the inhibitory property of human urine // Vox Sang. – 1983. – V. 44. – P. 191–196.
5. Baumgarten A., Curtain C.C. A high frequency of cold agglutinins of anti-IA specificity in a New Guinea Highland population // Vox Sang. – 1970. – V. 18. – P. 21–26.
6. Bierhuizen M.F.A., Maemura K., Kudo S., Fukuda M. Genomic organization of core 2 and branching β -1,6-N-acetylglucosaminyltransferases: implication for evolution of the β -1,6-N-acetylglucosaminyltransferase gene family // Glycobiology. – 1995. – V. 5. – P. 417–425.
7. Bierhuizen M.F.A., Mattei M.-G., Fukuda M. Expression of the developmental I antigen by a cloned human cDNA encoding a member of a β -1, 6-N-acetylglucosaminyltransferase gene family // Genes Dev. – 1993. – V. 7. – P. 467–478.
8. Booth P.B. The occurrence of weak I^T red cell antigen among Melanesians // Vox Sang. – 1972. – V. 22. – P. 64–72.
9. Booth P.B., Jenkins W.J., Marsh W.L. Anti-I^T: a new antibody of the I blood group system occurring in certain Melanesian sera // Brit. J. Haemat. – 1966. – V. 12. – P. 341–344.
10. Booth P.B., Serjeantson S., Woodfield D.G., Amato D. Selective depression of blood group antigens associated with hereditary ovalocytosis among Melanesians // Vox Sang. – 1977. – V. 32. – P. 99–110.
11. Burkart P.T., Hsu T.C.S. IgM cold-warm hemolysins in infectious mononucleosis // Transfusion. – 1979. – V. 19. – P. 535–538.
12. Burnie K. Ii antigens and antibodies // Can. J. Med. Technol. – 1973. – V. 35. – P. 5–26.
13. Capra J.D., Dowlin P., Cook S., Kunkel H. G. An incomplete cold-reactive γ G antibody with I specificity in infectious mononucleosis // Vox Sang. – 1969. – V. 16. – P. 198–203.

14. *Chaplin H., Hunter V.L., Malecek A.C.* et al. Clinically significant allo-anti-I in a I-negative patient with massive hemorrhage // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 57–61.
15. *Chids R.A., Feizi T., Fukuda M., Hakomori S.-I.* Blood-group-I-activity associated with Band 3, the major intrinsic membrane protein of human erythrocytes // *Biochem. J.* – 1978. – V. 173. – P. 333–336.
16. *Chiewsilp P., Colledge K.I., Marsh W.L.* Water soluble I blood group substance in the secretions of rhesus monkeys // *Vox Sang.* – 1971. – V. 21. – P. 30–36.
17. *Clafin A.J.* Three members of one family with the phenotype i : one with an anti-I antibody // *Transfusion.* – 1963. – V. 3. – P. 216–219.
18. *Clausen H., Hakomori S.* ABH and related histo-blood group antigens: immunochemical differences in carrier isotypes and their distribution // *Vox Sang.* – 1989. – V. 56. – P. 1–20.
19. *Cooper A.G.* Soluble blood group i substance in human amniotic fluid // *Nature.* – 1970. – V. 227. – P. 508–509.
20. *Cooper A.G., Brown M.C.* Serum i antigen: a new human blood-group glycoprotein // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1973. – V. 55. – P. 297–304.
21. *Crookston J.H., Dacie J.V., Rossi V.* Differences in the agglutinability of human red cells by the high-titre cold antibodies of acquired haemolytic anemia // *Brit. J. Haemat.* – 1956. – V. 2. – P. 321–331.
22. *Crookston M.C.* Anomalous ABO, H and Ii phenotypes in disease // G.Garratty, ed. *Blood Group Antigens and Disease.* – Arlington: AABB, 1983. – P. 67–84.
23. *Dahr W., Lichthardt D., Roelcke D.* Studies on the receptor sites of the monoclonal anti-Pr and –Sa cold agglutinins // *Prot. Biol. Fluids.* – 1981. – V. 29. – P. 365–368.
24. *Daniels G.L.* *Human Blood Groups.* – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
25. *De Boissezon J.-F., Marry Y., Ducos J., Abbal M.* Presence constante d'une substance inhibitrice de l'anticorps anti-i dans le serum humain normal // *CR. Acad. Sci. Paris.* – 1970. – V. 271. – P. 1448–1451.
26. *Doinel C., Ropars C., Rufin J.M.* I and H activities of human red blood cells treated with an 1,2- α -L-fucosidase from *Aspergillus niger* // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1980. – V. 23. – P. 259–269.
27. *Doinel C., Ropars C., Salmon C.* Anti-I(A+B): an autoantibody detecting an antigenic determinant of I and common part to A and B // *Vox Sang.* – 1974. – V. 27. – P. 515–523.
28. *Doinel C., Ropars C., Salmon C.* Quantitative and the thermodynamic measurements on I and i antigens of human red blood cells // *Immunology.* – 1976. – V. 30. – P. 289–297.
29. *Drachmann O.* An autoaggressive anti-BI(O) antibody // *Vox Sang.* – 1968. – V. 14. – P. 185–193.
30. *Ducos J., Ruffie J., Colombies P.* et al. I antigen in leukaemic patients // *Nature.* – 1965. – V. 208. – P. 1329–1330.
31. *Dunstan R.A., Simpson M.B.* Heterogeneous distribution of antigens on human platelets demonstrated by fluorescence flow cytometry // *Brit. J. Haemat.* – 1985. – V. 61. – P. 603–609.
32. *Dzierzkowa-Borodej W., Kazmierczak Z., Ziemiak J.* The antigens Ii blood group system in a further case of i₂ (Bi₂) adult person // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 1972. – V. 12. – P. 851–859.
33. *Dzierzkowa-Borodej W., Lisowska E., Leskiewicz A., Leszak I.* An unusual expression of Ii antigens in erythrocytes of a healthy adult person // *Vox Sang.* – 1974. – V. 27. – P. 57–66.
34. *Dzierzkowa-Borodej W., Osinska M.* Anti-I antibodies in human milk // *Arch. Immunol. Ther. Exp.* – 1971. – V. 19. – P. 609–612.
35. *Dzierzkowa-Borodej W., Seyfried H., Nichols M.E.* et al. The recognition of water-soluble I blood group substance // *Vox Sang.* – 1970. – V. 18. – P. 222–234.
36. *Dzierzkowa-Borodej W., Voak D.* Subtypes of i demonstrated by the use of atypical Ii cell types and inhibition studies // *Brit. J. Haemat.* – 1979. – V. 41. – P. 105–113.
37. *Ebert W., Roelcke D., Weicker H.* The I antigen of human red cell membrane // *Eur. J. Biochem.* – 1975. – V. 53. – P. 505–515.

38. *Evans R.S., Turner E., Bingham M.* Studies with radio-iodinated cold agglutinins of 10 patients // *Amer. J. Med.* – 1965. – V. 38. – P. 378–395.
39. *Feizi T.* Demonstration by monoclonal antibodies that carbohydrate structures of glycoproteins and glycolipids are onco-development antigens // *Nature.* – 1985. – V. 314. – P. 53–57.
40. *Feizi T.* The blood group Ii system: a carbohydrate antigen system defined by naturally monoclonal or oligoclonal autoantibodies of man // *Immunol. Commun.* – 1981. – V. 10. – P. 127–156.
41. *Feizi T.* The I and i antigens on certain normal and pathologic tissues // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1978. – V. 21. – P. 165–174.
42. *Feizi T.* The monoclonal antibodies of cold agglutinin syndrome: properties of the monoclonal autoantibodies // *Med. Biol. J.* – 1980. – V. 58. – P. 300–302.
43. *Feizi T., Cederquist L.L., Childs R.* The blood group I and i antigens of amniotic fluid. I. Association of I and i antigens with blood group A, B and H antigens // *Brit. J. Haemat.* – 1975. – V. 30. – P. 489–497.
44. *Feizi T., Childs R.A., Hakomori S.-I., Powell M.E.* Blood-group-Ii-active gangliosides of human erythrocyte membranes // *Biochem. J.* – 1978. – V. 173. – P. 245–254.
45. *Feizi T., Childs R.A., Watanabe K., Hakomori S.-I.* Three types of blood group specificity among monoclonal anti-I autoantibodies revealed by analogues of a branched erythrocyte glycolipid // *J. Exp. Med.* – 1979. – V. 149. – P. 975–980.
46. *Feizi T., Kabat E.A.* Immunochemical studies on blood groups. LIV. Classification of anti-I and anti-i sera into group based on reactivity patterns with various antigens related to the blood group A, B, H, Le^a, Le^b and precursor substances // *J. Exp. Med.* – 1972. – V. 135. – P. 1247–1258.
47. *Feizi T., Kabat E.A., Vicari G.* et al. Immunochemical studies on blood groups. XI.IX. The I antigen complex: specificity differences among anti-I sera revealed by quantitative precipitin studies; partial structure of the I determinant specific for one anti-I serum // *J. Immunol.* – 1971. – V. 106. – P. 1578–1592.
48. *Feizi T., Kabat E.A., Vicari G.* et al. Immunochemical studies on blood groups. XLVII. The I antigen complex-precursors in the A, B, H, Le^a and Le^b blood group system-hemagglutination-inhibition studies // *J. Exp. Med.* – 1971. – V. 133. – P. 39–52.
49. *Feizi T., Kunkel H.G., Roelcke D.* Cross idiotypic specificity among cold agglutinins in relating to combining activity for blood group-related antigens // *Clin. Exp. Immunol.* – 1974. – V. 18. – P. 283–293.
50. *Feizi T., Taylor-Robinson D.* Cold agglutinin anti-I and *Mycoplasma pneumoniae* // *Immunology.* – 1967. – V. 13. – P. 405–409.
51. *Fukuda M., Fukuda M.N., Hakomori S.* Developmental change and genetic defect in the carbohydrate structure of band 3 glycoprotein of human erythrocyte membrane // *J. Biol. Chem.* – 1979. – V. 254. – P. 3700–3703.
52. *Fukuda M.N., Fukuda M., Hakomori S.* Cell surface modification by endo- β -galactosidase: change of blood group activities and release of oligosaccharides from glycoproteins and glycolipids of human erythrocytes // *Biol. Chem.* – 1979. – V. 254. – P. 5458–5465.
53. *Gallart T., Roelcke D., Blay M.* et al. Anti-Sia-Ib(anti-Gd) cold agglutinins bind the domain NeuNAc₂-3Gal in sialyl Lewis^x, sialyl Lewis^a, and related carbohydrates on nucleated cells and in soluble cancer-associated mucins // *Blood.* – 1997. – V. 90. – P. 1576–1587.
54. *Gardas A.* Studies on the I-blood-group-active sites on macro-glycolipids from human erythrocytes // *Eur. J. Biochem.* – 1976. – V. 68. – P. 185–191.
55. *Garratty G., Haffleigh B., Dalziel J., Petz L.D.* An IgG anti-I^T detected in a Caucasian American // *Transfusion.* – 1972. – V. 12. – P. 325–329.
56. *Garratty G., Petz L.D., Wallerstein R.O., Fudenberg H.H.* Autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease associated with anti-I^T // *Transfusion.* – 1974. – V. 14. – P. 226–231.

57. *Gerbal A., Lavallee R., Ropars C. et al.* Sensibilisation des hematies d'un nouveau-ne par un auto-anticorps anti-i d'origine meternelle de nature IgG // *Nouv. Rev. Franc. Hemat.* – 1971. – V. 11. – P. 689–700.
58. *Giblett E.R., Cutbush C., Crookston M.* Agglutinability of red cells by anti-I in patients with thalassemia major and other haematological disorders // *Nature.* – 1964. – V. 201. – P. 1138–1139.
59. *Gilboa-Garber N., Sudakevitz D., Levene C.* A comprasion of *Aplysia* lectin anti-I specificity with human anti-I and several other I-detecting lectins // *Transfusion.* – 1999. – V. 39. – P. 1060–1064.
60. *Godwin D.J., Combs M.R., Telen M.J., Issitt P.D.* Increased incidence of the i phenotype in pregnancy [Abstract] // *Joint. Cong. Int. Soc. Blood Transfus. and AABB,* 1986. – P. 155.
61. *Gold E.R.* Observations of the specificity of anti-O and anti-A sera // *Vox Sang.* – 1964. – V. 9. – P. 153–169.
62. *Gooi H.C., Veyrieres A., Alais J. et al.* Further studies of the specificities of monoclonal anti-i and anti-I antibodies using chemically synthesized, linear oligosaccharides of the poly-N-acetyllactosamine series // *Mol. Immunol.* – 1984. –V. 21. – P. 1099–1104.
63. *Gottsche B., Salama A., Mueller-Eckhardt C.* Autoimmune hemolytic anemia caused by a cold agglutinin with a new specificity (anti-Ju) // *Transfusion.* – 1990. – V. 30. – P. 261–262.
64. *Grillot-Courvalin C., Brouet J.-C., Piller F. et al.* An anti-B cell autoantibody from Wiskott-Aldrich syndrome which recognizes i blood group specificity on normal human B cells // *Eur. J. Immunol.* – 1992. – V. 22. – P. 1781–1788.
65. *Gronenmeyer P., Chaplin H., Ghazarian V. et al.* Hemolytic anemia complicating infectious mononucleosis due to the interaction of an IgG cold anti-i and an IgM cold rheumatoid factor // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 715–718.
66. *Hafleigh E.B., Wells R.F., Grumet F.C.* Nonhemolytic IgG anti-I^T // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 592–587.
67. *Hakomori S.* Blood group ABH and Ii antigens of human erythrocytes: chemistry, polymorfism, and their development change // *Semin. Hematol.* – 1981. – V. 18. – P. 39–62.
68. *Hakomori S.* Histo-blood group antigens as tumor-associated carbohydrate antigens and ligands for cell adhesion // *J.-P. Cartron, P. Rouger eds. Blood Cell Biochemistry.* – NY: Plenum Press, 1995. – V. 6. – P. 421–443.
69. *Hillman R.S., Giblett E.R.* Red cell membrane alteration associated with 'marrow stress' // *J. Clin. Invest.* – 1965. – V. 44. – P. 1730–1736.
70. *Hirohashi S., Clausen H., Nudelman E. et al.* A human monoclonal antibody directed to blood group i antigen: heterohybridoma between human lymphocytes from regional lymph nodes of a lung cancer patient and mouse myeloma // *J. Immunol.* – 1986. – V. 136. – P. 163–4168.
71. *Hossaini A.A.* Anti-i in infectious mononucleosis // *Amer. J. Clin. Path.* – 1970. – V. 53. – P. 198–203.
72. *Issitt P.D.* Cold-reactive autoantibodies outside the I and P blood groups // *J.M. Moulds, I.I. Woods, eds. Blood Groups: P, I, Sd^a and Pr.* – Arlington: AABB, 1991. – P.73–112.
73. *Issitt P.D., Anstee D.J.* *Applied Blood Group Serology.* – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
74. *Issitt P.D., Jackson V.A.* Useful modifications and variations of techniques in work on I system antibodies // *Vox Sang.* – 1968. – V. 15. – P. 152–153.
75. *Issitt P.D., Tegoly J., Jackson V. et al.* Anti-IP₁: antibodies that show an association between the I and P blood group systems // *Vox Sang.* – 1968. – V. 14. – P. 1–8.
76. *Jackson V.A., Issitt P.D., Francis B.J. et al.* The simultaneous presence of anti-I and anti-i in sera // *Vox Sang.* – 1968. – V.15. – P. 133–141.
77. *Jakobowicz R., Simmons R.T.* The identification of anti-I agglutinins in human serum: an atypical antibody which simulates a non-specific cold agglutinin // *Med. J. Aust.* – 1964. – V. 1. – P. 194–195.

78. *Jefferies L.C., Carchidi C.M., Silbersten L.E.* Naturally occurring anti-i/I cold agglutinins may encoded by different V_H3 genes as well as the $V_H4.21$ gene segment // *J. Clin. Invest.* – 1993. – V. 92. – P. 2821–2833.
79. *Jenkins W.J., Koster H.G., Marsh W.L., Carter R.L.* Infectious mononucleosis: an unsuspected source of anti-i // *Brit. J. Haemat.* – 1965. – V. 11. – P. 480–483.
80. *Jenkins W.J., Marsh W.L., Noades J.* et al. The I antigen and antibody // *Vox Sang.* – 1960. – V. 5. – P. 97–106.
81. *Jorgensen J.R.* A new phenotype in Ii blood group system // *Vox Sang.* – 1968. – V. 15. – P. 171–176.
82. *Joshi S.R., Bhatia H.M.* A new red cell phenotype I-i-: red cell lacking both I and i antigens // *Vox Sang.* – 1979. – V. 36. – P. 34–38.
83. *Joshi S.R., Bhatia H.M.* I-i- phenotype in a large kindred Indian family // *Vox Sang.* – 1984. – V. 46. – P. 157–160.
84. *Judd W.J., Steiner E.A., Abruzzo L.V.* et al. Anti-i causing acute hemolysis following a negative immediate-spin crossmatch // *Transfusion.* – 1992. – V. 32. – P. 572–575.
85. *Kajii E., Ikemoto S.* A cold agglutinin: Om // *Vox Sang.* – 1989. – V. 56. – P. 104–106.
86. *Kannagi R., Papayannopoulou T., Nakamoto B.* et al. Carbohydrate antigen profiles of human erythroleukemia cell lines HEL and K562 // *Blood.* – 1983. – V. 62. – P. 1230–1241.
87. *Konig A.I., Kreft H., Hengge U.* et al. Coexisting anti-I and anti-FI/Gd cold agglutinins in infections by *Mycoplasma pneumoniae* // *Vox Sang.* – 1988. – V. 55. – P. 176–180.
88. *Konig A.L., Schabel A., Sugg U.* et al. Autoimmune hemolytic anemia caused by IgG λ -monotypic cold agglutinins of anti-Pr specificity after rubella infection // *Transfusion.* – 2001. – V. 41. – P. 488–492.
89. *Koscielak J., Zdebska E., Wilczynska Z.* et al. Immunochemistry of Ii-active glycosphingolipids of erythrocytes // *Eur. J. Biochem.* – 1979. – V. 96. – P. 331–337.
90. *Layrisse Z., Layrisse H.* High incidence cold autoagglutinins of anti-I^T specificity in Yanomama Indians of Venezuela // *Vox Sang.* – 1968. – V. 14. – P. 369–382.
91. *Leoni J., Ghiso J., Goni F., Frangione B.* The primary structure of the Fab fragment of protein KAU, a monoclonal immunoglobulin M cold agglutinin // *J. Biol. Chem.* – 1991. – V. 266. – P. 2836–2842.
92. *Lin-Chu M., Broadberry R.E., Okubo Y., Tanaka M.* The i phenotype and congenital cataract among Chinese in Taiwan // *Transfusion.* – 1991. – V. 31. – P. 676–677.
93. *Loomes L.M., Uemura K., Childs R.A.* et al. Erythrocyte receptors for *Mycoplasma pneumoniae* are sialylated of Ii antigen type // *Nature.* – 1984. – V. 307. – P. 560–563.
94. *Loomes L.M., Uemura K.-I., Feizi T.* Interaction of *Mycoplasma pneumoniae* with erythrocyte glycolipids of I and i antigen types // *Infect. Immunol.* – 1985. – V. 47. – P. 15–20.
95. *Macdonald E.B., Douglas R., Harden P.A.* A Caucasian family with the i phenotype and congenital cataracts // *Vox Sang.* – 1983. – V. 44. – P. 322–325.
96. *Marsh W.L.* Anti-I: a cold antibody defining the Ii relationship in human red cells // *Brit. J. Haemat.* – 1961. – V. 7. – P. 200–209.
97. *Marsh W.L., Jenkins W.J.* Anti-I: a new cold antibody // *Nature.* – 1960. – V. 188. – P. 753.
98. *Marsh W.L., Jensen I., Decary F., Colledge K.* Water-soluble I blood group substance in the secretions of i adults // *Transfusion.* – 1972. – V. 12. – P. 222–226.
99. *Marsh W.L., Johnson C.L., Dinapoli J.* et al. Immune hemolytic anemia caused by auto anti-Sd^x: a report on six cases // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 647.
100. *Marsh W.L., Johnson C.L., Oyen R.* et al. Anti-Sd^x: a ‘new’ auto-agglutinin related to the Sd^a blood group // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 1–8.
101. *Marsh W.L., Nichols M.E., Allen F.H.* Inhibition of anti-I sera by human milk // *Vox Sang.* – 1970. – V. 18. – P. 149–154.
102. *Marsh W.L., Nichols M.E., Reid M.E.* The definition of two I antigen components // *Vox Sang.* – 1971. – V. 20. – P. 209–217.

103. *McGinnis M.H., Macher A.M., Rook A.H., Alter H.J.* Red cell autoantibodies in patients with acquired immune deficiency syndrome // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 405–409.
104. *Mollison P.L., Engelfriet P., Contreras M.* Blood Transfusion in Clinical Medicine. – 10-th ed. – Oxford: BSP, 1997. – 1033 p.
105. *Morel P., Garratty G., Willbanks E.* Another example of anti-IB // *Vox Sang.* – 1975. – V. 29. – P. 231–233.
106. *Navenot J.-M., Muller J.-Y., Blanchard D.* Expression of blood group i antigen and fetal hemoglobin in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria // *Transfusion.* – 1997. – V. 37. – P. 291–297.
107. *Niemann H., Watanabe K., Hakomori S.-I.* et al. Blood group i and I activities of ‘lacto-N-norhexaosylceramide’ and its analogues: the structural requirements for i-specificities // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1978. – V. 81. – P. 1286–1293.
108. *Ogata H., Okubo Y., Akabane T.* Phenotype i associated with congenital cataract in Japanese // *Transfusion.* – 1979. – V. 19. – P. 166–168.
109. *Okada Y., Kannagi R., Lavery S.B., Hakomori S.-I.* Glycolipid antigens with blood group I and i specificities from human adult and umbilical cord erythrocytes // *J. Immunol.* – 1984. – V. 133. – P. 835–842.
110. *Okubo Y., Yamaguchi H.* I-negative phenotype and cataract [Abstract] // 19-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus., 1986. – P.147.
111. *Olesen H.* Thermodynamics of the cold agglutinin reaction // *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* – 1966. – V. 18. – P. 1–15.
112. *Page P.L., Langevin S., Petersen R.A., Kruskall M.S.* Reduced association between Ii blood group and congenital cataract in white patients // *Amer. J. Clin. Path.* – 1987. – V. 87. – P. 101–102.
113. *Pascual V., Victor K., Lelsz D.* et al. Nucleotide sequence analysis of the V regions of two IgM cold agglutinins: evidence that the V_H4-21 gene segment is responsible for the major cross-reactive idiotype // *J. Immunol.* – 1991. – V. 146. – P. 4385–42391.
114. *Pawlak Z., Lopez M.* Development des antigenes ABH et Ii chez de 0 a 16 ans // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1979. – V. 22. – P. 253–263.
115. *Pereira A., Mazzara R., Escoda I.* et al. Anti-Sa cold agglutinin of IgA class requiring plasma exchange-therapy as early manifestation of multiple myeloma // *Ann. Hematol.* – 1993. – V. 66. – P. 315–318.
116. *Picard J., Edward D.W., Feizi T.* Changes in expression of the blood group A, B, H, Le^a and Le^b antigens and the blood group precursors associated I (MA) antigen in glycoprotein-rich extracts of gastric carcinomas // *J. Clin. Lab. Immunol.* – 1983. – V. 1. – P. 119–128.
117. *Picard J., Feizi T.* Peanut lectin and anti-Ii antibodies reveal structural differences among human gastrointestinal glycoproteins // *Mol. Immunol.* – 1983. – V. 20. – P. 1215–1220.
118. *Picard J.K., Loveday D., Feizi T.* Evidence for sialylated Type I blood group chains on human erythrocyte membranes revealed by agglutination of neuraminidase-treated erythrocytes with Walenstrom’s macroglobulin IgM^{WOO} and hybridoma antibody FC 10.2 // *Vox Sang.* – 1985. – V. 48. – P. 26–33.
119. *Piller F., Cartron J.-P., Maranduba A.* et al. Biosynthesis of blood group I antigens. Identification of a UDP-GlcNAc:GlcNAc β 1-3Gal(-R) β 1-6(GlcNAc to Gal) N-acetylglucosaminyltransferase in hog gastric mucosa // *J. Biol. Chem.* – 1984. – V. 259. – P. 13385–13390.
120. *Postoway N., Capon S., Smith L.* et al. Cold agglutinin syndrome caused by anti-I^T [Abstract] // Joint. Cong. Int. Soc. Blood Transfus. and AABB, 1990. – P. 85.
121. *Pruzanski W., Delmage K.J.* Cytotoxic and cytolytic activity of homogeneous cold agglutinins of peripheral blood monocytes // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1977. – V. 7. – P. 130–138.
122. *Pruzanski W., Farid N., Keystone E.* et al. The influence of homogeneous cold agglutinins on human B and T lymphocytes // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1975. – V. 4. – P. 248–257.

123. *Pruzanski W., Farid N., Keystone E., Armstrong M.* The influence of homogenous cold agglutinins on polymorphonuclear and mononuclear phagocytes // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1975. – V. 4. – P. 277–285.
124. *Pruzanski W., Shumak K.H.* Biologic activity of cold-reacting agglutinins // *N. Engl. J. Med.* – 1977. – V. 297. – P. 538–542.
125. *Pruzanski W., Shumak K.H.* Biologic activity of cold-reacting autoantibodies // *N. Engl. J. Med.* – 1977. – V. 297. – P. 583–589.
126. *Race R.R., Sanger R.* *Blood Groups in Man.* – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
127. *Ramos R.R., Curtis B.R., Eby C.S.* et al. Fatal outcome in a patient with autoimmune hemolytic anemia associated with an IgM bithermic anti-I^TP // *Transfusion.* – 1994. – V. 34. – P. 427–431.
128. *Reid M.E., Bird G.W.G.* Association between human red cell blood group antigens and disease // *Transfus. Med. Rev.* – 1990. – V. 4. – P. 47–55.
129. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* *The Blood Group Antigen: FactsBook.* – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
130. *Roelcke D.* A further cold agglutinin, Fl, recognizing a *N*-acetylneuraminic acid-determined antigen // *Vox Sang.* – 1981. – V. 41. – P. 98–101.
131. *Roelcke D.* Cold agglutination // *Transfus. Med. Rev.* – 1989. – V. 3. – P. 140–146.
132. *Roelcke D.* Li cold agglutinin: a further antibody recognizing sialic acid-dependent antigen fully expressed on newborn erythrocytes // *Vox Sang.* – 1985. – V. 48. – P. 181–183.
133. *Roelcke D.* Sialic acid-dependent red blood cells antigens // G.Garratty, ed. *Immunobiology of Transfusion Medicine.* – NY: Dekker, 1994. – P. 69–95.
134. *Roelcke D.* The Lud cold agglutinin: a further antibody recognizing *N*-acetylneuraminic acid-determined antigens not fully expressed at birth // *Vox Sang.* – 1981. – V. 41. – P. 316–318.
135. *Roelcke D., Brossmer R.* Different fine specificities of human monoclonal anti-Gd cold agglutinins // *Prot. Biol. Fluids.* – 1984. – V. 31. – P. 1075–1078.
136. *Roelcke D., Hack H., Kreft H.* et al. IgA cold agglutinins recognize Pr and Sa antigens expressed on glycophorins // *Transfusion.* – 1993. – V. 33. – P. 472–475.
137. *Roelcke D., Hack H., Kreft H., Gross H.J.* α 2,3-Specific desialylation of human red cells: effect on the autoantigens of the Pr, Sa and Sia-I1, b1, Ib1 series // *Vox Sang.* – 1998. – V. 74. – P. 109–112.
138. *Roelcke D., Hengge U., Kirschfink M.* Neolasto (Type-2 chain)-sialoautoantigens recognized by human cold agglutinins // *Vox Sang.* – 1990. – V. 59. – P. 235–239.
139. *Roelcke D., Kreft H., Hack H., Stevenson F.K.* Anti-i: human cold agglutinins recognizing linear (i) and branched (I) Type 2 chains // *Vox Sang.* – 1994. – V. 67. – P. 216–221.
140. *Roelcke D., Kreft H., Northoff H., Gallasch E.* Sia-b1 and I antigens recognized by *Mycoplasma pneumoniae*-induced human cold agglutinins. // *Transfusion.* – 1991. – V. 31. – P.627-630.
141. *Roelcke D., Kreft H., Pfister A.-M.* Cold agglutinin Vo: an IgM λ monoclonal human antibody recognizing a sialic acid determined antigen fully expressed on newborn erythrocytes // *Vox Sang.* – 1984. – V. 47. – P. 236–241.
142. *Roelcke D., Pruzanski W., Ebert W.* et al. A new human monoclonal cold agglutinin Sa recognizing terminal *N*-acetylneuraminyl groups on the cell surface // *Blood.* – 1980. – V. 55. – P. 677–681.
143. *Roelcke D., Riesen W., Geisen H.P., Ebert W.* Serological identification of the new cold agglutinin specificity anti-Gd // *Vox Sang.* – 1977. – V. 33. – P. 304–306.
144. *Rosenfield R.E., Schmidt P.J., Calvo R., McGinnis M.H.* Anti-i, a frequent cold agglutinin in infectious mononucleosis // *Vox Sang.* – 1965. – V. 10. – P.631-634.
145. *Rouger P., Juszczak G., Doinel C.* et al. Relationship between I and H antigens. II. Study of the H and I deficient phenotypes // *Immunol. Commun.* – 1980. – V. 9. – P. 161–172.

146. Rouger P., Juszcak G., Doinel C., Salmon C. Relationship between I and H antigens. I. A study of the plasma and saliva of a normal population // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 536–539.
147. Rouger P., Riveau D., Salmon C. Detection of the H and I blood group antigens in normal plasma: a comparison with A and i antigens // *Vox Sang.* – 1979. – V. 37. – P. 78–83.
148. Salama A., Pralle H., Mueller-Eckhardt C. A new red blood cell cold autoantibody (anti-Me) // *Vox Sang.* – 1985. – V. 49. – P. 277–284.
149. Salmon C., Homberg J.C., Liberge G., Delarue F. Autoanticorps a specificities multiplex, anti-HI, antiAI, anti-BI, dans certains eluats d'anemie hemolytique // *Rev. Franc. Etud. Clin. Biol.* – 1965. – V. 10. – P. 522–525.
150. Schmidt P.J., McCurdy P., Havell T. et al. An anti-I^T of clinical significance [Abstract] // *Transfusion.* – 1974. – V. 14. – P. 507.
151. Schutte M.E.M., van Es J.H., Silbersten L.E., Logtenberg T. V_H4.21-encoded natural autoantibodies with anti-i specificity mirror those associated with cold hemagglutinin disease // *J. Immunol.* – 1993. – V. 151. – P. 6569–6576.
152. Shirey R.S., Park K., Ness P.M. et al. An anti-i biphasic hemolysin in chronic paroxysmal cold hemoglobinuria // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 62–64.
153. Shumak K.H., Baker M.A., Taub R.N. et al. Myeloblastic and lymphoblastic markers in acute undifferentiated leukemia and chronic myelogenous leukemia in blast crisis // *Cancer Res.* – 1980. – V. 40. – P. 4048–4052.
154. Shumak K.H., Beldotti I., Rachkewich R.A. Diagnosis of haematological disease using anti-i. I. Disorders with lymphocytosis // *Brit. J. Haemat.* – 1979. – V. 41. – P. 399–405.
155. Shumak K.H., Rachkewich R.A., Beldotti I. Diagnosis of haematological disease using anti-i. II. Distinction between acute myeloblastic and acute lymphoblastic leukaemia // *Brit. J. Haemat.* – 1979. – V. 41. – P. 407–411.
156. Shumak K.H., Rachkewich R.A., Crookston M.C., Crookston J.H. Antigens of the Ii system on lymphocytes // *Nature New Biol.* – 1971. – V. 231. – P. 148–149.
157. Shumak K.H., Rachkewich R.A., Greaves M.F. I and i antigens on normal human T and B lymphocytes and on lymphocytes from patient with chronic lymphocytic leukemia // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1975. – V. 4. – P. 241–247.
158. Signal T., Booth P.B. A New Zealand family with i members // *Vox Sang.* – 1976. – V. 30. – P. 391–395.
159. Silberstein L.E., Jefferies L.C., Goldman J. et al. Variable region gene of pathologic human autoantibodies to the related i and I red blood cell antigens // *Blood.* – 1991. – V. 78. – P. 2372–2386.
160. Silvergleid A.J., Wells R.F., Hafleigh E.B. et al. Compability test using ⁵¹Chromium-labeled red blood cells in cross-match positive patients // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 8–14.
161. Smith G., Spellerberg M., Boulton F. et al. The immunoglobulin V_H gene, V_H4-21, specifically encodes autoanti-red antibodies against the I or i antigens // *Vox Sang.* – 1995. – V. 68. – P. 231–235.
162. Stevenson F.K., Smith G.J., North J. et al. Identification of normal B-cell counterparts of neoplastic cells which severe cold agglutinins of anti-I and anti-i specificity // *Brit. J. Haemat.* – 1989. – V. 72. – P. 9–15.
163. Stevenson F.K., Wraitham M., Glennie M.J. et al. Antibodies no shared idiotypes as agents for analysis and therapy for human B cell tumors // *Blood.* – 1986. – V. 68. – P. 430–436.
164. Tegoli J., Cortez M., Jensen L., Marsh W.L. A new antibody, anti-ILe^bH, specific for a determinant formed by the combined action of I, Le, Se and H gene products // *Vox Sang.* – 1971. – V. 21. – P. 397–404.
165. Tegoli J., Harrris J.P., Issitt P.D., Sanders C.W. Anti-IB, an expected 'new' antibody detecting a joint product of the I and B genes // *Vox Sang.* – 1967. – V. 13. – P. 144–157.

166. *Terness P., Navolan D., Opelz G., Roelcke D.* Inverse association between IgG-anti-κ and antierythrocyte autoantibodies in patients with cold agglutination // *Blood.* – 1999. – V. 94. – P. 4343–4346.
167. *Testa U., Henri A., Bettaieb A.* et al. Regulation of i- and I-antigen expression in the K562 cell line // *Cancer Res.* – 1982. – V. 42. – P. 4694–4700.
168. *Testa U., Rochant H., Henri A.* et al. Change in i-antigen expression of erythrocyte during *in vivo* aging // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1981. – V. 24. – P. 299–305.
169. *Thomas D.B.* The i antigen complex: a new specificity unique to dividing human cells // *Eur. J. Immunol.* – 1974. – V. 4. – P. 819–824.
170. *Thorpe S.J., Boulton C.E., Stevenson F.K.* et al. Cold agglutinin activity is common among human monoclonal IgM Rh system antibodies using the V₄₋₃₄ heavy chain variable segment // *Transfusion.* – 1997. – V. 37. – P. 1111–1116.
171. *Thorpe S.J., Turner C.E., Stevenson F.K.* et al. Human monoclonal antibodies encoded by the V4-34 gene segment show cold agglutinin activity and variable multireactivity which correlates with the predicted charge of the heavy-chain variable region // *Immunology.* – 1988. – V. 93. – P. 129–136.
172. *Tippett P., Noades J., Sanger R.* et al. Further studies of the I antigen and antibody // *Vox Sang.* – 1960. – V. 5. – P. 107–121.
173. *Troxel D.B., Innella F., Cohen R.J.* Infectious mononucleosis complicated by hemolytic anemia due to anti-i // *Amer. J. Clin. Pathol.* – 1966. – V. 46. – P. 625–631.
174. *Uemura K., Roelcke D., Nagai Y., Feizi T.* The reactivities of human erythrocyte autoantibodies anti-Pr₂, anti-Gd, Fl and Sa with gangliosides in a chromatogram binding assay // *Biochem. J.* – 1984. – V. 219. – P. 865–874.
175. *Van Loghem J.J., van der Hart M., Veenhoven-van Riesz E.* et al. Cold auto-agglutinins and haemolysins of anti-I and anti-i specificity // *Vox Sang.* – 1962. – V. 7. – P. 214–221.
176. *Watanabe K., Hakomori S., Chids R.A., Feizi T.* Characterization of a blood group I-active ganglioside: structural requirements for I and i specificities // *J. Biol. Chem.* – 1979. – V. 254. – P. 3221–3228.
177. *Watanabe K., Hakomori S.-I.* Status of blood group carbohydrate chains in ontogenesis and in oncogenesis // *J. Exp. Med.* – 1976. – V. 144. – P. 644–653.
178. *Weiner W., Shinton N.K., Gray I.R.* Antibody of blood-group specificity in simple ('cold') haemolytic anaemias // *J. Clin. Pathol.* – 1960. – V. 13. – P. 232–236.
179. *Wiener A.S., Moor-Jankowski J., Gordon E.B., Davis J.* The blood group factors I and i in primates including man, and in lower species // *Amer. J. Phys. Anthropol.* – 1965. – V. 23. – P. 389–396.
180. *Wiener A.S., Unger L.J., Cohen L., Feldman J.* Type-specific cold auto-antibodies as a cause of acquired hemolytic anemia and hemolytic transfusion reactions: biologic test with bovine red cells // *Ann. Intern. Med.* – 1956. – V. 44. – P. 221–240.
181. *Wilkinson L.S., Petz L.D., Garratty G.* Reappraisal of the role of anti-i in haemolytic anemia in infectious mononucleosis // *Brit. J. Haematol.* – 1973. – V. 25. – P. 715–722.
182. *Winkler M.M., Hamilton J.R.* Previously tested donors eliminated to determine rare phenotype frequencies [Abstract] // *Joint. Congr. Int. Soc. Blood Transfus. and AABB,* 1990. – P.158.
183. *Yamaguchi H., Okubo Y., Tanaka M.* A note on possible close linkage between the Ii blood locus and a congenital cataract locus // *Proc. Jpn. Acad.* – 1972. – V. 48. – P. 625–628.
184. *Yamaguchi H., Okubo Y., Tomita T.* et al. A rare I (I-negative) phenotype blood found in Japanese families // *Proc. Jpn. Acad.* – 1970. – V. 46. – P. 889–892.
185. *Yu L.-C., Twu Y.-C., Chang C.-Y., Lin M.* Molecular basis of the adult i and the gene responsible for the expression of the human blood group I antigen // *Blood.* – 2001. – V. 98. – P. 3840–3845.

Глава 28.

Коллекция 208 (Er)

К коллекции 208 отнесены три антигена: 2 часто встречающихся (Er^a и $Er3$) и 1 (Er^b), встречающийся крайне редко (табл. 28.1). Известен нулевой фенотип – $Er(a-b-)$. Антигены Er^a и Er^b – антигенны. Коллекция Er не получила статус групповой антигенной системы, поскольку не установлена хромосомная локализация генов ER.

Таблица 28.1

Антигены Er

Обозначение			Частота, %
традиционное	ISBT		
Er^a	ER1	208001	> 99,9
Er^b	ER2	208002	< 0,01
$Er3$	ER3	208003	> 99,9

Серология антигенов Er

Антиген Er^a описали Daniels и соавт. [2] в 1982 г., обнаружив у одного из пациентов не идентифицированные ранее антитела. Антитела такой же специфичности находили и другие исследователи. В соответствии с их обозначениями антиген Er^a именовался как Rosebush, Ros, Min и Rod (Reid, Lomas-Francis [9]). Сравнение антител показало, что они реагируют с одним и тем же антигеном – Er^a .

В 1988 г. Hamilton и соавт. [5] нашли у женщины, имевшей пять беременностей, антитела с очень низкой частотой реагирования. Они взаимодействовали с пятью из шести образцов эритроцитов $Er(a-)$. Открываемый ими антиген получил обозначение Er^b .

Интересна семья Rod., в которой были обнаружены анти- Er^b -антитела. В двух поколениях этой семьи были лица $Er(a+b+)$, $Er(a-b+)$ и $Er(a-b-)$, и это позволило Hamilton и соавт. показать, что гены Er^a и Er^b наследуются кодоминантно, а редкий нулевой фенотип является следствием гомозиготности по молчащему аллелю ER, также передаваемому по наследству в соответствии с законом Менделя.

Следует упомянуть еще одну работу, дополняющую серологическую характеристику коллекции 208. Agriaga и соавт. [1] обнаружили индивида $Er(a-b-)$, сыворотка крови которого реагировала с эритроцитами как $Er(a-b+)$, так и $Er(a+b-)$. Антитела не удавалось разделить путем дифференциальной адсорбции, в связи с

чем они были первоначально обозначены как анти- E_r^{ab} (далее анти- E_r3), а антиген, открываемый ими, – E_r3 . Родители указанного выше носителя редкого фенотипа и антител являлись кровными родственниками. Других лиц, имеющих нулевой фенотип $E_r-1, -2, -3$, среди европеоидов не найдено.

Необычный фенотип $E_r(a-)$ в японской семье описали Naoki и соавт. [8]. Эритроциты трех сестер $E_r(a-)$ агглютинировались тремя из восьми сывороток анти- E_r^a , найденных в Европе. Одна из сестер имела анти- E_r^a -антитела, что указывает на существование либо двух вариантов антигена E_r^a , либо еще одного, четвертого, антигена этой коллекции, отличающегося от E_r^a . Известны и другие образцы сывороток анти- E_r^a , которые реагировали с эритроцитами $E_r(a-)$. Результаты перекрестных реакций при сравнении этих сывороток в разных лабораториях не всегда совпадали, однако во всех случаях свидетельствовали о гетерогенности вещества E_r и анти- E_r -антител.

Лиц, имеющих фенотип $E_r(a-)$, крайне мало. Daniels и соавт. [2], Gale и соавт. [4] и Thompson и соавт. [11] не нашли ни одного $E_r(a-)$ из 63 762 обследованных европейцев. Naoki и соавт. [8] обследовали 13 521 японца и также не нашли ни одного $E_r(a-)$, за исключением упомянутой выше уникальной находки. Среди 605 обследованных доноров 4 имели фенотип $E_r(b+)$.

По расчетным данным, генная частота аллеля E_r^a составляет 0,9967, аллеля E_r^b – 0,0033. Частота фенотипа $E_r(a-)$ у европеоидов соответствует 1 на 100 тыс.

Популяционные, в том числе посемейные, исследования показали, что антигены E_r не связаны с группами крови ABO, MN, P, Duffy, Kidd и Dombrock (Daniels и соавт. [2], Hamilton и соавт. [5], Naoki и соавт. [8]).

Антиген E_r^a полностью развит к моменту рождения, устойчив к действию трипсина, химотрипсина, папаина, фицина, проназы и сульфгидрильных реагентов (Daniels и соавт. [2, 3], Liew, Uchikawa [6]). Экспозиция эритроцитов в ЭДТА с глициновым буфером приводила к утрате эритроцитами антигена E_r^a . Полное исчезновение E_r^a наблюдалось при pH 2,0; при pH 2,5 утрата носила частичный характер (Liew, Uchikawa [6]).

Антиген E_r^b также оказался устойчивым к действию протеаз и сульфгидрильных реагентов (Hamilton и соавт. [5]).

Анти- E_r -антитела

В анамнезе всех без исключения носителей анти- E_r^a -антител были гемотрансфузии или беременности (Daniels и соавт. [2], Lyloff и соавт. [7], Naoki и соавт. [8], Rowe [10], Thompson и соавт. [11]). Антитела относились к классу IgG, способностью связывать комплемент не обладали (Daniels и соавт. [2], Naoki и соавт. [8], Thompson и соавт. [11]). У 2 реципиентов, имевших анти- E_r^a -антитела, после переливания им эритроцитов $E_r(a+)$ наблюдали положительную прямую антиглобулиновую пробу, однако признаков гемолиза *in vivo* не отметили (Daniels и соавт. [2], Thompson и соавт. [11]). Эксперименты с монослоем моноцитов показали, что указанные антитела не относятся к клинически

значимыми. У 2 новорожденных, матери которых имели анти- Er^a -антитела, была положительная прямая проба Кумбса, однако симптомов гемолитической болезни не наблюдали.

К сожалению, образец анти- Er^b -антител, полученный Hamilton и соавт. [5], остается единственным. Исследователи констатируют, что осталось небольшое количество указанной сыворотки лишь для крайне необходимого сопоставления и она в настоящее время практически недоступна.

Список литературы

1. *Arriaga F., Garratty G., Poole J., Marty M.L.* A novel antibody against antigens of the Er system: anti- Er^{ab} // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78 (Suppl. 1). – abstract P.154.
2. *Daniels G.L., Judd W.J., Moore B.P.L.* et al. A 'new' high frequency antigen Er^a // *Transfusion.* – 1982. – V. 22. – P. 189–193.
3. *Daniels G.L.* Effect of enzymes on and chemical modifications of high-frequency red cell antigens // *Immunohematology.* – 1992. – V. 8. – P. 53–57.
4. *Gale S.A., Rowe G.P., Northfield F.E.* Application of a microtitre plate antiglobulin technique to determine the incidence of donors lacking high frequency antigens // *Vox Sang.* – 1988. – V. 54. – P. 172–173.
5. *Hamilton J.R., Beattie K.M., Walker R.H., Hartrick M.B.* Er^b , an allele to Er^a , and evidence for a third allele, Er // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 268–271.
6. *Liew Y.W., Uchikawa M.* Loss of Er^a antigen in very low pH buffers // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 442–443.
7. *Lylloff K., Georgsen J., Grunnet N., Jersild C.* On the inheritance of the Er^a red cell antigen // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 118.
8. *Naoki K., Okuma S., Uchiyama E.* et al. $Er(a-)$ red cell phenotype in Japan // *Transfusion.* – 1991. – V. 31. – P. 572–573.
9. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* The Blood Group Antigen: FactsBook. – 2-nd. Ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
10. *Rowe G.P.* On the inheritance of Er and the frequency of Er^a // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 87–88.
11. *Thompson H.W., Skradski K.J., Thoreson J.R., Polesky H.F.* Survival of $Er(a+)$ red cells in a patient with allo-anti- Er^a // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 140–141.

Глава 29.

Система GIL

О выявлении анти-GIL-антител, открывающих одноименный часто встречающийся антиген, сообщили Frederick и соавт. [2] в 1981 г. Антиген традиционно получил обозначение по имени женщины, у которой впервые были обнаружены упомянутые антитела. Позднее были выявлены еще 4 женщины GIL⁻, имевшие анти-GIL-антител (Daniels и соавт. [1]).

К настоящему времени система представлена одним антигеном GIL и двумя фенотипами: GIL⁺ и GIL⁻.

В 2002 г. Rodier и соавт. [4] установили локализацию детерминант GIL, которые расположены на акваглицеропорине-3 (AQP3).

Синтез вещества GIL контролируется геном *AQP3*, который картирован на хромосоме 9 в позиции 9p13 и не зависит от других групповых антигенных систем эритроцитов.

Серология

Daniels и соавт. [1] провели детальное серологическое обследование 5 женщин GIL⁻, европейек, имевших анти-GIL-антитела.

Наблюдение 1. Миссис Gil, американка, группа крови A(II), гемотрансфузий не было. Эритроциты ее первого ребенка давали слабоположительную реакцию в прямой антиглобулиновой пробе. Каких-либо проявлений ГБН не наблюдалось. У второго ребенка прямая проба Кумбса при рождении была отрицательной, однако его эритроциты реагировали *in vitro* с сывороткой крови матери. Три сибса миссис Gil имели фенотип GIL⁺, родители не были кровными родственниками.

Наблюдение 2. Миссис Voi, француженка, группа крови O(I). После переливания крови во время хирургического вмешательства у нее развилась гемолитическая трансфузионная реакция, обусловленная, как позже выяснилось, анти-GIL-антителами. Интересно отметить, что эритроциты женщины реагировали в прямой антиглобулиновой пробе. Через 3 мес. после трансфузионной реакции титр анти-GIL-антител снизился с 1 : 1024 до 1 : 2. Эритроциты 2 сибсов женщины и 6 детей реагировали с сывороткой ее крови. Ни у одного из детей признаков ГБН не отмечалось. Эритроциты миссис Voi не реагировали с сывороткой Gil в антиглобулиновой пробе. Отсутствие на них антигена GIL подтверждалось отрицательными результатами адсорбции – элюции. Вместе с тем активность сыворотки миссис Voi полностью устранялась путем адсорбции аллогенными эритроцитами GIL⁺. Сыворотка миссис Voi после

нейтрализации анти-А-антител группоспецифической субстанцией А не реагировала с эритроцитами Gil+.

Эритроциты миссис Voi, исследованные 13 годами позже, давали слабоположительную реакцию с сывороткой Gil, а также с элюатом сыворотки Hun.

Наблюдение 3. Миссис Hun, немка, группа крови O(I). После родов в сыворотке ее крови обнаружены антитела с высокой частотой реагирования. Эритроциты новорожденного давали сильную (3+) реакцию в прямой антиглобулиновой пробе, однако симптомов гемолитического заболевания у ребенка не было. Девять лет спустя антитела в сыворотке миссис Hun по-прежнему выявлялись. В очередной раз их выявили в другой лаборатории после рождения еще одного здорового ребенка. Эритроциты миссис Hun не реагировали с сывороткой Gil, а эритроциты Gil не реагировали с сывороткой миссис Hun.

Наблюдение 4. Миссис Gou A(II), в анамнезе четыре беременности, гемотрансфузий не было. Ее сыворотка давала слабоположительную реакцию с эритроцитами миссис Hun, но не реагировала с эритроцитами миссис Gil.

Наблюдение 5. Миссис Mil, американка, 78 лет, в анамнезе одна беременность. За 5 недель до обнаружения антител ей перелили две дозы эритроцитов. Антитела до трансфузий отсутствовали. Эритроциты миссис Mil не реагировали с анти-Gil-антителами. Элюаты, полученные с эритроцитов GIL+ после контакта с сывороткой миссис Mil, не реагировали с эритроцитами миссис Gil и эритроцитами миссис Gou. Адсорбция сыворотки миссис Mil эритроцитами GIL- не влияла на ее активность.

Перекрестная адсорбция указанных пяти сывороток эритроцитами GIL+, специально отобранными для этой цели, показала, что в четырех из них присутствовали анти-GIL-антитела, пятая сыворотка (Mil) содержала анти-GIL-антитела и сопутствующие им анти-P₁-антитела.

Детальное изучение двух образцов анти-GIL-антител позволило установить принадлежность их к субклассам IgG. Так, антитела сыворотки миссис Gil относились к субклассу IgG1, антитела сыворотки миссис Hun были представлены смесью IgG1 и IgG2.

Антитела сыворотки миссис Voi (женщины, перенесшей гемолитическую посттрансфузионную реакцию) обладали способностью связывать комплемент. Другие анти-GIL-антитела комплемент не связывали. Ни один из образцов антител не обладал агглютинирующей способностью по отношению к эритроцитам GIL+. Все образцы антител обладали сенсibiliзирующими эритроциты свойствами и их можно было выявить только в непрямой антиглобулиновой пробе. Реакция усиливалась при энзимировании эритроцитов.

Антиген GIL устойчив к действию папаина, фицина, трипсина, химотрипсина, протеазы и сульфгидрильных реагентов (Reid и Lomas-Francis [3]). Активность антител не ингибировалась плазмой и сывороткой крови, слюной, молозивом, мочой, а также группоспецифическими субстанциями Lewis и P₁.

Исследование сывороток миссис Gil и миссис Hun в реакции с монослоем моноцитов показало, что анти-GIL-антитела, содержащиеся в них, потенциально способны вызвать разрушение эритроцитов GIL+ *in vivo*.

Среди обследованных доноров (23 449 европеоидов, 2 841 негроид и 101 монголоид) индивиды, имеющие фенотип GIL-, не выявлены.

Посемейные исследования из-за ограниченности данных не позволили показать передачу молчащего гена *GIL*- по наследству, в связи с чем антиген GIL не был включен в номенклатуру ISBT. Статус системы он обрел в 2002 г., после того как была установлена его локализация и идентифицирован соответствующий ген.

Daniels и соавт. [1] полагают, что, хотя отдельные образцы анти-GIL-антител в эксперименте проявляют себя как потенциально клинически значимые, прямых доказательств этого нет. Единственный случай гемолитической трансфузионной реакции у миссис Voi, по их мнению, недостаточно документирован и не убеждает в том, что посттрансфузионную реакцию обусловили именно анти-GIL-антитела.

Биохимия, молекулярная генетика

Ген *AQP3*, контролирующий синтез акваглицеропорина-3, носителя антигена GIL, представлен 6 экзонами (рис. 29.1).

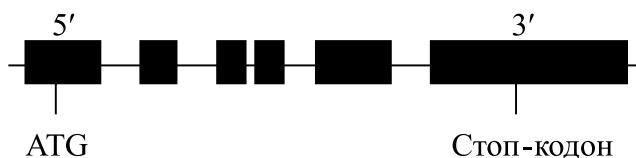


Рис. 29.1. Строение гена *AQP3*.

Кодируемый гликопротеин состоит из 342 аминокислот (рис. 29.2), содержит один *N*-гликан и 6 цистеиновых остатков. Он пересекает мембрану эритроцита 6 раз (рис. 29.3), имеет мол. массу 46 кДа. На одном эритроците насчитывается около 26 тыс. антигенных участков GIL.

MGRQKELVSR	CGEMLHIRYR	LIRQALAECL	GTLILVMFGC	GSVAQVLSR	50
GTHGGFLTTIN	LAFGFAVTLG	ILIAGQVSGA	HLNPAVTFAM	CFLAREPWIK	100
LPIYTLAQTL	GAFLGAGIVF	GLYYDAIWHF	ADNQLFVSGP	NGTAGIFATY	150
PSGHLDMING	FFDQFIGTAS	LIVCVLAIVD	PYNNPVPRL	EAFTVGLVVL	200
VIGTSMGFNS	GYAVNPARDF	GPRLFTALAG	WGSVFTTQ	HWWWPIVSP	250
LIGSIAGVFFV	YQLMIGCHLE	QPPPSNEEEN	WKLANVKHKE	QIMGRQKELV	300
SRCGEMLHIR	YRLLRQALAE	CLGTLILVMF	GCGSVAQVVL	SR	342

Рис. 29.2. Аминокислотная последовательность гликопротеина *AQP3*.

Молекулярной основой нулевого фенотипа системы GIL является гомозиготность по мутации в участке *g>a* интрона 5 гена *AQP3*. Она приводит к смещению рамки считывания и остановке трансляции (Rodier и соавт. [4]).

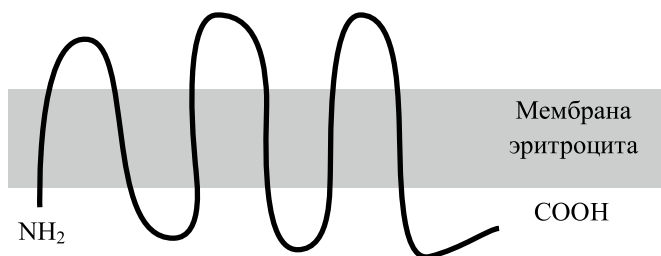


Рис. 29.3. Структура гликопротеина AQP3.

Физиологические функции

Функции акваглицеропорина-3 в организме точно не установлены. Этот белок представлен на мембране эритроцитов димерами, тримерами и тетрамерами. Помимо эритроцитов, он содержится в эпителии почек, желудка, тонкого и толстого кишечника, селезенки, верхних дыхательных путей, кожи, глаз. На тромбоцитах он не выявлен.

Есть основания полагать, что акваглицеропорин-3 участвует в транспорте небольших по размеру молекул глицерина и мочевины. Эритроциты лиц GIL-обладали пониженным сродством к глицерину.

Список литературы

1. Daniels G.L., DeLong E.N., Hare V. et al. GIL: a red cell antigen of very high frequency // Immunohematology. – 1998. – V. 14. – P. 49–52.
2. Frederick J., Brendel W., Daniels G. et al. Gill: investigation of a new high-incidence red cell antigen [Abstract] // Transfusion. – 1981. – V. 21 (Suppl). – P. 613.
3. Reid M.E., Lomas-Francis C. The Blood Group Antigen: FactsBook. – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
4. Rodier N., Ripoché P., Gane P. et al. AQP3 deficiency in humans and the molecular basis of a novel blood group system, GIL // J. Biol. Chem. – 2002. – V. 277. – P. 45854–45859.

Глава 30.

Антигены серии 211

В серию 211 входят два антигена – Vel 1 и Vel 2. До 2007 г. они имели обозначение Vel и АВТІ и относились к серии 901. После того как была установлена фенотипическая связь этих антигенов, их выделили в отдельную серию.

Vel

Антиген Vel открыли Sussman и Miller в 1952 г. Он является первым из часто встречающихся антигенов, которые до настоящего времени не удалось отнести ни к одной из известных групповых систем. Антиген Vel встречается с частотой более 99,9 % (табл. 30.1).

Таблица 30.1

Частота антигена Vel у разных народов

Популяция	Количество обследованных		Частота Vel+, %	Источник
	всего	Vel–		
Американцы	21 000	8	99,96	[18, 25, 26]
Англичане	99 637	25	99,97	[6, 14]
Французы	10 000	4	99,96	[3]
Австралийцы	5 000	2	99,96	[1]
Финны	18 920	0	>99,99	[21]
Шведы	91 605	52	99,94	[6]
Норвежцы	5 009	4	99,92	[21]

Антитела анти-Vel способны вызывать посттрансфузионные гемолитические реакции.

По данным Cedergren и соавт. [6], Herron и соавт. [14], лица Vel– среди англичан встречались с частотой 1 на 3000 обследованных. Расчетная частота генов Vel^+ и Vel^- составила 0,9821 и 0,0179.

Сообщения о популяционных исследованиях антигена Vel среди монголоидов, негроидов и каких-либо отдельных этнических групп немногочисленны. Не исключено, что частота этого антигена у представителей различных рас может отличаться. Так, среди 328 обследованных жителей Таиланда 4 (1,22 %) имели фенотип Vel– (Chandanayinyong и соавт. [7]). Двух человек Vel– (1,25 %) нашли Alfred и соавт. [2] при обследовании 160 индейцев штата Чилкотин в Канаде.

В 11 семьях, среди членов которых имелись лица Vel^- , соотношение фенотипов Vel^+ и Vel^- составило 3 : 1, что указывало на очевидную гомозиготность членов семьи, имевших фенотип Vel^- , по редкому аллелю Vel^- .

В 17 шведских семьях, имевших пробандов Vel^- , соотношение Vel^+ и Vel^- составило 20 : 17. Смещение указанного соотношения в пользу лиц Vel^- объяснялось тем, что в ряде семей родители являлись кровными родственниками и с большой степенью вероятности являлись обладателями гена Vel^- (Cedergren и соавт. [6]).

Результаты обследования 6 семей показали, что антиген Vel не является частью системы P , несмотря на то что среди лиц Vel^- фенотип P_2 встречался чаще, чем ожидалось (Cedergren и соавт. [6]).

В 2 семьях фенотип Vel^- выявлен у представителей двух поколений (Albrey и соавт. [1], Race, Sanger [21]).

Levine и соавт. [19] проследили наследование группы Vel^- в трех поколениях одной семьи.

Результаты посемейных исследований показали, что гены Vel^+ и Vel^- передаются по наследству в соответствии с законом Менделя.

Экспрессия антигена Vel варьирует в широких пределах. Описаны образцы эритроцитов, на которых он был выражен очень слабо и выявлялся только с помощью двухэтапного антиглобулинового теста с добавлением комплемента. Не исключено, что при популяционных исследованиях, при которых указанный тест не проводили, отдельные лица, фенотипированные как Vel^- , в действительности являлись носителями слабовыраженного антигена Vel . Попытки выделить варианты антигена Vel успеха не имели: выявленные различия носили лишь количественный характер (Issitt и соавт. [17], Issitt и Anstee [15]).

Антиген Vel выявляется на эритроцитах плода начиная с 12 недель внутриутробного развития (Toivanen, Hirvanen [29]). На эритроцитах новорожденных он выражен слабее, чем на эритроцитах взрослых (Sussman [25], Race, Sanger [21], Drachmann, Lundsgaard [10]).

Описана пациентка, которая первоначально была фенотипирована как Vel^- , однако во время беременности ее фенотип изменился на Vel^+ и оставался таковым в течение 6 мес. наблюдения после родов (Cedergren и соавт. [6]).

Отмечена фенотипическая связь между антигеном Vel и некоторыми другими часто встречающимися антигенами. Так, 3 из 14 сывороток анти- Vel не реагировали с эритроцитами 4 лиц, имевших редкий фенотип $Ge:-2,-3,4$ системы Gerbich, но давали положительные реакции с эритроцитами $Ge:-2,3,4$ и $Ge:-2,-3,-4$ (Issitt и соавт. [16]).

Schechter и соавт. [22] обратили внимание на то, что большинство образцов эритроцитов Vel^- (6 из 8) реагировали с анти-АВТИ-антителами, показывая тем самым определенную связь антигена Vel с другим часто встречающимся антигеном АВТИ (901015).

Антиген Vel отсутствует на лимфоцитах, гранулоцитах и моноцитах. Присутствие его на этих клетках не удавалось обнаружить даже с помощью проточной цитофлюориметрии (Dunstan [11]).

Вещество Vel не разрушается протеолитическими ферментами, наоборот, обработка эритроцитов папаином или фицином усиливает реакцию анти-Vel-антител.

Анти-Vel-антитела обнаруживали главным образом у лиц, получавших гемотрансфузии, реже – у имевших беременности. Антитела анти-Vel естественного происхождения не описаны. Чаще анти-Vel-антител представлены IgM. Они обладают способностью связывать комплемент и вызывают гемолиз эритроцитов Vel+ *in vitro* (Levine и соавт. [18], Sussman и соавт. [25, 26], Herron и соавт. [14], Battaglini и соавт. [3], Wiener и соавт. [30], Bradish, Shields [5], Storry, Mallory [24], Neppert и соавт. [20]). В некоторых случаях гемолиз происходил только при добавлении в реагирующую смесь свежей аллогенной сыворотки в качестве источника комплемента (Levine и соавт. [18], Sussman [25], Bradish, Shields [5]). Гемолизирующую активность сывороток анти-Vel устраняли прогреванием их при температуре 56 °С.

Некоторые образцы антител относились к субклассу IgG1, другие являлись смесью IgG1 и IgG3 (Garratty и соавт. [13]).

Антитела анти-Vel считаются трансфузионно опасными. Первый из выявленных образцов антител и все последующие явились причиной посттрансфузионных гемолитических реакций немедленного типа (Sussman, Miller [26], Battaglini и соавт. [3], Levine и соавт. [19], Neppert и соавт. [20], Vecton и соавт. [4]).

Выявление анти-Vel-антител представляет определенную трудность, и они могут остаться незамеченными при выполнении проб на совместимость перед гемотрансфузией (Storry, Mallory [24], Neppert и соавт. [20]). При изучении приживаемости радиоактивно меченных эритроцитов Vel+ в организме сенсibilизированного лица было установлено, что их количество через 1 ч после введения уменьшается до 3 % (Tilley и соавт. [28]). Вместе с тем описаны случаи, когда реципиенты, имевшие анти-Vel-антитела, переносили переливания серологически несовместимой Vel-положительной крови без реакций (Issitt, Anstee [15], Davey, Procter [9]).

ГБН анти-Vel-антитела не вызывали. Несколько образцов антител этой специфичности было найдено у беременных (Sussman, Miller [26], Albrey и соавт. [1], Drachmann, Lundsgaard [10], Williams и соавт. [31], Stilleri соавт. [23]). Отсутствие ГБН объясняют слабой экспрессией антигена Vel на эритроцитах плода и новорожденного, а также принадлежностью анти-Vel-антител к классу IgM. Известно, что антитела этого класса не проходят через плаценту к плоду в течение всей беременности. В одном случае (Williams и соавт. [31]) анти-Vel-антитела были представлены смесью IgG1 и IgG3, и эритроциты новорожденного показывали положительную прямую антиглобулиновую пробу. Исследование элюатов подтвердило наличие анти-Vel-антител на эритроцитах новорожденного, однако симптомы гемолитической болезни были слабовыраженными, для их купирования было достаточно фототерапии.

Becton и Kinney [4], Ferrer и соавт. [12], Herron и соавт. [14], Szaloky и Van der Hart [27]) описали 4 случая аутоиммунных анти-Vel-антител. В двух случаях у носителей антител диагностирована гемолитическая анемия, причем в одном из них, у 9-недельного ребенка, прямая проба Кумбса была отрицательной (Becton, Kinney [4]). В двух других случаях присутствие анти-Vel-аутоантител гемолитической анемией не сопровождалось (Herron и соавт. [14], Szaloky, Van der Hart [27]).

АВТИ

Антиген АВТИ обнаружили Schechter и соавт. [22] в 1996 г. с помощью сывороток крови трех много рожавших женщин из арабо-израильских семей. Их родители состояли в кровном родстве. Антитела образовались, очевидно, вследствие беременностей, поскольку гемотрансфузий в анамнезе упомянутых женщин не было. Хотя антитела представляли собой смесь IgG1 с IgG3 и имели высокий титр (1 : 2048) в непрямой антиглобулиновой пробе, ГБН они не вызывали.

Помимо 3 женщин, имевших анти-АВТИ-антитела, редкий фенотип АВТИ– имели еще 3 члена этих семей. При обследовании жителей того же арабо-израильского поселения (509 евреев, 121 араб и 70 здоровых лиц разной национальности) лица АВТИ– не выявлены.

Антиген АВТИ проявляет определенную связь с антигеном Vel. Как отмечено выше, сыворотки анти-АВТИ реагируют с эритроцитами Vel–, показывая тем самым, что выявляют антиген, антигенный Vel. Это обстоятельство послужило поводом для выделения антигенов Vel и АВТИ в коллекцию 211 Vel (Daniels и соавт. [8]). Прежнее обозначение и цифровой код антигенов были изменены. Антиген Vel (901001) обозначен VEL1 (211001), антиген АВТИ (901015) – VEL2 (211002).

Список литературы

1. *Albrey J.A., McCulloch W.J., Simmons R.T.* Inheritance of the Vel blood group in three families // *Med. J. Aust.* – 1965. – V. 2. – P. 662–665.
2. *Alfred B.M., Stout T.D., Lee M. et al.* Blood groups, phosphoglucomutase, and cerumen types of the Anaham (Chilcotin) Indians // *Amer. J. Phys. Anthropol.* – 1970. – V. 32. – P. 329–338.
3. *Battaglini P.F., Ranque J., Bridonneau C. et al.* Etude du facteur VEL dans la population marseillaise a propos d'un cas d'immunisation anti-VEL // *Proc. 10-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus.* – 1964. – P. 309–311.
4. *Becton D.L., Kinney T.R.* An infant girl with severe autoimmune hemolytic anemia: apparent anti-Vel specificity // *Vox Sang.* – 1986. – V. 51. – P. 108–111.
5. *Bradish E.B., Shields W.F.* Another example of anti-Vel // *J. Clin. Pathol.* – 1959. – V. 31. – P. 301–309.
6. *Cedergren B., Giles C.M., Ikin E.W.* The Vel blood group in Northern Sweden // *Vox Sang.* – 1976. – V. 31. – P. 344–355.
7. *Chandanayinyong D., Sasaki T.T., Greenwalt T.J.* Blood groups of the Thais // *Transfusion.* – 1967. – V. 7. – P. 269–276.
8. *Daniels G., Flegel W.A., Fletcher A. et al.* International Society of Blood Transfusion Committee on terminology for red cell surface antigens: Cape Town report // *Vox Sang.* – 2007. – V. 92. – P. 250–253.

9. *Davey R.J., Procter J.L.* Elimination of requirement for Vel red blood cells and successful transfusion following chromium-51 survival study // *Immunohematology*. – 1995. – V. 11. – P. 39–42.
10. *Drachmann O., Lundsgaard A.* Prenatal assessment of blood group antibodies against ‘public’ antigens: an example of anti-Ve (Vel) in pregnancy // *Scand. J. Haematol.* – 1970. – V. 7. – P. 27–42.
11. *Dunstan R.A.* Status of major red cell blood group antigens on neutrophils, lymphocytes and monocytes // *Brit. J. Haemat.* – 1986. – V. 62. – P. 301–309.
12. *Ferrer Z., Cornwall S., Berger R.* et al. A third example of haemolytic auto-anti-Vel // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1984. – V. 27. – P. 639–644.
13. *Garratty G., Arndt P., Nance P.* IgG subclass of blood group antibodies to high frequency antigens [Abstract] // *Transfusion*. – 1996. – V. 36. – P. 50S.
14. *Herron R., Hyde R.D., Hiller S.J.* The second example of anti-Vel auto-antibody // *Vox Sang.* – 1979. – V. 36. – P. 179–181.
15. *Issitt P.D., Anstee D.J.* *Applied Blood Group Serology*. – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
16. *Issitt P.D., Combs M., Carawan H.* et al. Phenotypic association between Ge and Vel [Abstract] // *Transfusion*. – 1994. – V. 34. – P. 60S.
17. *Issitt P.D., Oyen R., Reinhart J.K.* et al. Anti-Vel₂, a new antibody showing heterogeneity of Vel system antibodies // *Vox Sang.* – 1968. – V. 15. – P. 125–132.
18. *Levine P., Robinson E.A., Herrington L.B., Sussman L.N.* Second example of the antibody for the high-incidence blood factor Vel // *Amer. J. Clin. Path.* – 1955. – V. 25. – P. 751–754.
19. *Levine P., White J.A., Stroup M.* Seven Ve^a (Vel) negative members in three generations of family // *Transfusion*. – 1961. – V. 1. – P. 111–115.
20. *Neppert J., Bartz L., Clasen C.* Unsatisfactory detection of an *in vivo* haemolytic anti-Vel by gel test // *Vox Sang.* – 1998. – V. 75. – P. 70–71.
21. *Race R.R., Sanger R.* *Blood Groups in Man*. – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
22. *Schechter Y., Chezar J., Levene C.* et al. ABTI (901015), a new red cell antigen of high frequency [Abstract] // *Transfusion*. – 1996. – V. 36. – P. 25S.
23. *Stiller R.J., Lardas O., Haynes de Regt R.* Vel isoimmunization in pregnancy // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1990. – V. 162. – P. 1071–1072.
24. *Storry J.L., Mallory D.M.* Misidentification of anti-Vel due to inappropriate use of techniques [Abstract] // *Transfusion*. – 1993. – V. 33. – P. 17S.
25. *Sussman L.N.* Current status of the Vel blood group system // *Transfusion*. – 1962. – V. 2. – P. 163–171.
26. *Sussman L.N., Miller E.B.* Un nouveau facteur sanguine ‘Vel’ // *Rev. Hemat.* – 1952. – V. 7. – P. 368–371.
27. *Szaloky A., Van der Hart M.* An auto-antibody anti-Vel // *Vox Sang.* – 1971. – V. 20. – P. 76–377.
28. *Tilley C.A., Crookston M.C., Haddad S.A., Shumak K.H.* Red blood cell survival studies in patients with anti-Ch^a, anti-Yk^a, anti-Ge, and anti-Vel // *Transfusion*. – 1977. – V. 17. – P. 69–172.
29. *Toivanen P., Hirvanen T.* Fetal development of red cell antigens K, k, Lu^a, Lu^b, Fy^a, Fy^b, Vel and Xg^a // *Scand. J. Haematol.* – 1969. – V. 6. – P. 49–55.
30. *Wiener A.S., Gordon E.B., Unger L.J.* Sensitization to the very high frequency blood group factor Vel, with observations on the occurrence of very rare Vel-negative type among siblings // *Bull. Jew. Hosp. Brooklyn*. – 1961. – V. 3. – P. 46–51.
31. *Williams C.K., Williams B., Pearson J.* et al. An example of an anti-Vel causing mild hemolytic disease of the newborn [Abstract] // *Transfusion*. – 1985. – V. 25. – P. 462.

Глава 31.

Часто встречающиеся антигены (серия 900)

К часто встречающимся относят антигены, удовлетворяющие следующим условиям:

- частота заявляемого антигена более 90 %;
- показаны его серологические отличия от других часто встречающихся антигенов;
- антиген не связан с известными групповыми системами и коллекциями;
- представлены стандартные образцы эритроцитов, содержащие и не содержащие заявляемый антиген;
- наследственная передача соответствующего гена прослежена в двух и более поколениях;
- доступность тестовых антител и контрольных эритроцитов для сопоставления в других лабораториях.

Для упорядочения учета и классификации часто встречающихся антигенов Номенклатурный комитет ISBT выделил номера от 901 до 1000, в связи с чем эти антигены получили наименование антигенов серии 901.

В серию 901 включены девять антигенов (табл. 31.1). Первый антиген этой серии – Vel (901001) – выделен в самостоятельную коллекцию 211 после того, как было показано, что он связан с другим часто встречающимся антигеном – АВП. Антитетичная связь этих антигенов устанавливается.

Таблица 31.1

Антигены серии 901 по состоянию на 2010 год

Обозначение			Источник
авторское	традиционное	номер ISBT	
Langereis	Lan	901002	[110]
August	At ^a	901003	[1]
	Jr ^a	901005	[104]
	Emm	901008	[27]
Anton	AnWj	901009	см. гл. Система Indian
Sid	Sd ^a	901012	[57, 87]
Duclos	Duclos	901013	[44]
	PEL	901014	[26]
	MAM	901016	[62]

Lan

Анти-Lan-антитела явились причиной тяжелой гемолитической посттрансфузионной реакции у реципиента по фамилии Langereis, имевшего фенотип Lan- (Van der Hart и соавт. [110]). Антитела такой же специфичности описаны как анти-Gn^a, анти-Dp и анти-So. Позднее было установлено, что все они открывают один и тот же часто встречающийся антиген (Fox, Taswell [37], Frank и соавт. [38], Nessbitt [72]).

Популяционные исследования, охватывающие около 40 тыс. доноров в США, Великобритании и Нидерландах, выявили 2 лиц, имевших фенотип Lan-, остальные были Lan+ (Daniels [25]). По результатам указанных исследований, расчетная частота гена Lan⁺ составила 0,9929. Четыре человека Lan- выявлены при обследовании 6000 доноров негров в ЮАР (Smart и соавт. [95]), 3 – среди 15 000 обследованных японцев (Okubo и соавт. [73]).

Посемейными исследованиями установлено, что редкий фенотип Lan- обусловлен гомозиготностью по рецессивному аллелю Lan⁻. В 5 семьях, имевших пробандов Lan-, родители имели фенотип Lan+ и, очевидно, были гетерозиготными по аллелю Lan⁻. Ни один из родителей 25 пробандов Lan- не имел фенотипа Lan- (Van der Hart и соавт. [110], Fox, Taswell [37], Frank и соавт. [38], Clancey и соавт. [21], Page [75], Smith и соавт. [96], Okubo и соавт. [73]). В одной польской семье, проживающей недалеко от Кракова, пробанды Lan- наблюдались в двух поколениях. Один из них имел двух сибсов Lan- и племянника Lan- (Fox, Taswell [37]).

Экспрессия антигена Lan в некоторых случаях снижена. В связи с этим использование с целью фенотипирования недостаточно активных тестовых сывороток может привести к получению ложноотрицательных результатов. Посемейными исследованиями показано, что ген, контролирующий слабый антиген Lan, передается по наследству (Poole и соавт. [82]). При исследовании 15 образцов эритроцитов Lan- оказалось, что пять из них содержали указанный антиген, который удавалось выявить только с помощью высокоактивных сывороток (Storry, Oyen [101]).

Причиной образования первых двух из обнаруженных образцов анти-Lan-антител явились трансфузии Lan-положительной крови реципиентам Lan- (Van der Hart и соавт. [110], Grindon и соавт. [43]). Анти-Lan-антитела могут образовываться также вследствие беременности (Fox, Taswell [37], Frank и соавт. [38], Okubo и соавт. [73], Shertz и соавт. [93]). Естественные анти-Lan-антитела не описаны.

Анти-Lan-антитела относятся в основном к субклассам IgG1 и Ig3, хотя встречаются антитела субклассов IgG2 и IgG4 (Okubo и соавт. [73], Garratty и соавт. [39], Vengelen-Tyler, Morel [113], Pope и соавт. [83]). Некоторые образцы антител анти-Lan связывали комплемент (Van der Hart и соавт. [110], Smith и соавт. [96], Okubo и соавт. [73], Judd и соавт. [48]), в то время как другие таким свойством не обладали (Grindon и соавт. [43], Okubo и соавт. [73]).

О способности анти-Lan-антител вызывать гемолиз перелитых эритроцитов свидетельствуют исследования *in vivo* и *in vitro*, проведенные Judd и соавт. [48], Dzik и соавт. [34], Nance и соавт. [70, 71].

Тяжелых форм ГБН анти-Lan-антитела не вызывали. В 3 случаях они обусловили положительную прямую антиглобулиновую пробу (Page [75], Smith и соавт. [96], Shertz и соавт. [93]). Двоим новорожденным была проведена фототерапия (Page [75], Shertz и соавт. [93]), третьему ребенку, родившемуся от женщины, сенсibilизированной помимо антигена Lan факторами Jk^a и с (hr'), было проведено обменное переливание Lan-положительной крови (Shertz и соавт. [93]).

Имеется единственное описание аутоиммунных анти-Lan-антител. Последние вызвали умеренно выраженную гемолитическую анемию (Dzik и соавт. [34]). Эритроциты больной содержали слабовыраженный антиген Lan и реагировали в прямой антиглобулиновой пробе.

At^a

Антитела к антигену At^a (August) описаны в 1967 г. Applewhaite и соавт. [1]. Еще шесть образцов антител указанной специфичности найдены в 1973 г. Gellerman и соавт. [40].

Антиген At^a был открыт повторно как E1 (Frank и соавт. [38]). Позднее было показано, что антитела анти-E1 идентичны анти-At^a и открывают один и тот же антиген (Brown и соавт. [13]).

Известно 14 лиц At(a-), все негроиды (Applewhaite и соавт. [1], Frank и соавт. [38], Winkler, Hamilton [118], Gellerman и соавт. [40], Sweeney и соавт. [105], Ramsey и соавт. [85], Cash и соавт. [17]).

Winkler и Hamilton [118], Vengelen-Tyler [113], Culver и соавт. [24] нашли лишь одного индивида At(a-) при обследовании 16 450 американских негров.

В одной из обследованных семей было 6 человек At(a-) и 16 At(a+), Родители всех детей At(a-) были At(a+) (Applewhaite и соавт. [1], Frank и соавт. [38], Gellerman и соавт. [40], Sweeney и соавт. [105], Ramsey и соавт. [85], Cash и соавт. [17]). Исключение составила одна семья, в которой у ребенка At(a-) мать была также At(a-) (Gellerman и соавт. [40]). Осталось невыясненным, были ли родители ребенка кровными родственниками.

Все носители анти-At^a-антител имели гемотрансфузии или беременности. Антитела данной специфичности естественного происхождения не описаны. Большинство образцов антител относилось к классу IgG и оптимально реагировало в непрямой антиглобулиновой пробе. Одна из сывороток содержала в дополнение к IgG некоторое количество антител класса IgM и вызывала прямую агглютинацию эритроцитов At(a+) (Gellerman и соавт. [40]).

Garratty и соавт. [39] нашли две сыворотки анти-At^a: одна содержала антитела субкласса IgG1, другая смесь антител IgG1, IgG3 и IgG4.

В одном случае анти-At^a-антитела вызвали немедленную гемолитическую реакцию при изучения приживаемости несовместимых эритроцитов у сенсibilизированного больного (Ramsey и соавт. [85]). В другом случае указанные антитела вызвали тяжелую отсроченную гемолитическую посттрансфузионную реакцию после переливания нескольких доз

эритроцитов, содержавших антиген At^a (Cash и соавт. [17]). Эти антитела приводили к быстрой элиминации несовместимых эритроцитов из кровотока. Исследования с монослоем моноцитов также показали, что анти- At^a являются клинически значимыми (Sweeney и соавт. [105], Ramsey и соавт. [85], Hadley и соавт. [45]).

Culver и соавт. [24] наблюдали 12 родильниц, имевших анти- At^a -антитела. Только у одного из новорожденных отмечены симптомы гемолитической болезни средней тяжести. Лечение ребенка ограничилось фототерапией.

Jr^a

Сообщение Stroup и MacIlroy [104] об обнаружении пяти образцов антител анти-Jr^a появилось в 1970 г. В результате посемейных исследований эти авторы выявили 12 лиц с редким фенотипом Jr(a-).

Лиц Jr(a-) чаще выявляли среди японцев, в других популяциях такой фенотип встречается редко (табл. 31.2).

Частота этого фенотипа среди японцев варьировала в широких пределах (Miyazaki и соавт. [61]). Так, на северо-востоке Японии, в префектуре Ниагата, лица Jr(a-) встречались с частотой 1 : 60 (Yamada и соавт. [119]), в районе Осака – 1 : 500 (Yamaguchi и соавт. [121]).

Фенотип Jr(a-) описан у жителей Северной Европы (Trichler [108], Kendall [49]), словацких цыган (Pisacka и соавт. [81]), арабов-бедуинов (Levene и соавт. [52]) и жителей Мексики (Vedo, Reid [112]).

Среди представителей исследованных популяций, за исключением японцев, лица Jr(a-) были выявлены благодаря присутствию в сыворотках их крови анти-Jr^a-антител, случайно обнаруженных в связи с медицинским обследованием или проведением трансфузионного лечения. Среди японцев Jr(a-) Yamada и соавт. [119] не нашли ни одного человека, сенсibilизированного к этому антигену.

Посемейные исследования, направленные на изучение характера наследования гена Jr^a , немногочисленны. Из 51 родственника пробандов Jr(a-) 41 был Jr(a+), 10 – Jr(a-).

Race и Sanger [84] полагают, что фенотип Jr(a-) является результатом гомозиготности по редкому рецессивному гену Jr^{a-} .

Образование анти-Jr^a-антител могут стимулировать как гемотрансфузии (Pisacka и соавт. [81], Verska, Larson [115]), так и беременности (Nakajima, Ito [69], Yamaguchi и соавт. [121], Trichler [108], Kendall [49], Pisacka и соавт. [81], Levene и соавт. [52], Vedo, Reid [112], Orrick, Golde [74], Toy и соавт. [107], Vascon и соавт. [2]).

Toy и соавт. [107], Vascon и соавт. [2] выявили эти антитела у первобеременной, не получавшей гемотрансфузий.

Daniels [25] приводит случай выявления естественных анти-Jr^a-антител класса IgM. Они непосредственно агглютинировали эритроциты в солевой среде и были найдены у 2 братьев, которым никогда не переливали кровь.

Большинство анти-Jr^a-антител представлено IgG1, иногда смесью IgG1 и IgG3 (Pore и соавт. [83], Levene и соавт. [52], Toy и соавт. [107], Vascon и соавт. [2]). Эти антитела связывали комплемент (Nakajima, Ito [69], Vedo, Reid [112]).

Анти-Jr^a-антитела, вызывавшие положительную прямую антиглобулиновую пробу с эритроцитами новорожденных, обнаруживали в элюатах (Nakajima, Ito [69], Vedo, Reid [112], Toy и соавт. [107], Vascon и соавт. [2]). Они вызывали желтуху у новорожденных, однако для лечения детей было достаточным проведение фототерапии (Nakajima, Ito [69], Orrick, Golde [74], Toy и соавт. [107]).

Отмечена связь гипербилирубинемии у новорожденных, родившихся у женщин с наличием высокоактивных анти-Jr^a-антител, с недоношенностью, которую возможно индуцируют указанные антитела (Trichler [108]).

У реципиента с антителами анти-Jr^a после переливания ему 150 мл несовместимых эритроцитов Jr(a+) наблюдался озноб (Jowitt и соавт. [47]). У другой больной с анти-Jr^a-антителами, которой было перелито 3 дозы несовместимых эритроцитов, отмечено быстрое нарастание титра указанных антител. Антитела обнаруживали в элюатах с перелитых эритроцитов в течение 35 дней после трансфузии. Признаков гемолиза *in vivo* не было, однако донорские эритроциты Jr(a+) исчезли из кровотока существенно быстрее установленной нормы (Vascon и соавт. [2]). Инъекция сенсibilизированному больному Jr^a-положительных эритроцитов с радиоактивной меткой привела к умеренно выраженному разрушению введенных клеток. Последние не обнаруживались в кровотоке через сутки после инъекции (Kendall [49]).

Получены моноклональные анти-Jr^a-антитела субкласса IgG3 (Miyazaki и соавт. [61]). Их продуцировали гетерогбридомные клетки, созданные путем слияния мышинных миеломных клеток с мононуклеарами донора, имевшего анти-Jr^a-антитела. Лимфоциты донора были предварительно трансформированы вирусом Эпштейна – Барр.

Emm

Первые четыре сыворотки анти-Emm описали Daniels и соавт. [27] в 1987 г. Один из носителей антител – житель острова Мадагаскар французского происхождения, второй – американец европейского происхождения, третий – пакистанец и, наконец, четвертый – канадец французского происхождения. Все 4 были Emm– и у всех в сыворотке крови присутствовали анти-Emm-антитела. У одного из носителей антител, жителя Канады, имелся брат Emm–, который также имел анти-Emm-антитела. Антитела отнесли к категории естественных, поскольку их носители были мужчины, не имевшие в анамнезе гемотрансфузий. В одной из сывороток антитела были IgM, в остальных четырех – IgG. Позднее Reid и соавт. [86] выявили еще 2 мужчин Emm– с анти-Emm-антителами, также не имевших гемотрансфузий.

Считается, что антиген Emm связан с гликозилфосфатидилинозитолом. Вещество Emm отсутствовало на комплементчувствительной фракции

эритроцитов больных пароксизмальной холодовой гемоглобинурией, в то время как некомплементчувствительная фракция эритроцитов этих больных его содержала (Reid et al [86], Telen et al [106]).

Таблица 31.2

Распределение антигенов серии 901 у разных народов

Антиген	Популяция	Количество лиц		Частота антигена, %	Источник
		имеющих антиген	не имеющих антигена		
002 Lan	Американцы	6 652	1	99,98	[37, 38, 43, 75]
	Англичане	28 992	0	>99,99	[96]
	Датчане	3 999	1	99,97	[110]
	Японцы	15 000	0	>99,99	[73]
	Негры ЮАР	5 996	4	99,93	[95]
003 At ^a	Американцы	9 600	0		[1, 38]
	Американские негры	14 250	1	99,99	[113, 118]
005 Jr ^a	Японцы	19 293	5	99,97	[69]
	Японцы	24 725	19	99,93	[61]
	Японцы, Осака	992	2	99,80	[121]
	Японцы, Нигата	452	8	98,26	[119]
	Американцы	9 545	0		[84, 108]
	Англичане	1 200	0		[25]
	Монголоидные	1 041	0		[84]
008 Emm	Англичане	730	0		[27]

Sd^a

Антиген Sd^a (Sid) встречается среди европеоидов с частотой более 90 %, что послужило основанием для включения его в серию 901. Он занимает особое место среди других часто встречающихся антигенов. Не исключено, что этот антиген представляет самостоятельную групповую систему. Задолго до того, как Macvie и соавт. [57], Renton и соавт. [87] сообщили о выявлении анти-Sd^a-антител, образцы сывороток, содержавшие такие же антитела, изучали в нескольких лабораториях.

Агглютинабельные свойства эритроцитов Sd(a+) варьируют в широких пределах. Примерно в 1 % случаев наблюдались относительно крупные агглютинаты, состоявшие из 10–20 эритроцитов, в 80 % случаев реакция была выражена умеренно, слабые реакции показали около 10 % образцов эритроцитов (Macvie и соавт. [57]). Антитела анти-Sd^a низкой активности реагировали только с некоторыми образцами эритроцитов Sd(a+). В связи с этим они могли быть ошибочно приняты за антитела другой специфичности.

Агглютинация эритроцитов Sd(a+) носит смешанный характер: в поле

зрения наряду с агглютинатами присутствует много свободных эритроцитов, не вовлеченных в агглютинаты. Если из пробы отделяли неагглютинированные эритроциты и проводили с ними реакцию повторно, то вновь наблюдали картину смешанной агглютинации (Renton и соавт. [87]).

В 1968 г. Cazal и соавт. [20] обнаружили в одной мавританской семье редко встречающийся антиген Cad. Агглютинация эритроцитов Cad⁺ была сильно выражена и вызывалась практически любой аллогенной сывороткой. Эритроциты Cad⁺ обладали полиагглютинабельными свойствами. Отличительной особенностью эритроцитов Cad⁺ являлось то, что они реагировали с лектином *Dolichos biflorus* независимо от принадлежности к группе крови O, A или B системы ABO. Известно, что этот лектин агглютинирует только эритроциты A₁.

Sanger и соавт. [89] пришли к выводу, что антиген Cad в действительности представляет собой полиагглютинабельный вариант антигена Sd^a. Агглютинабельность эритроцитов Sd(a⁺) с лектином *Dolichos biflorus* варьировала так же сильно, как и с аллогенными сыворотками анти-Sd^a. На основании этого рядом авторов выделен фенотип Sd(a⁺⁺), или супер Sid (Cazal и соавт. [18, 19], Yamaguchi и соавт. [120], Lewis и соавт. [53], Lopez и соавт. [55], Gerbal и соавт. [41]).

Для дифференцировки фенотипов Sd(a⁺⁺) и Sd(a⁺) по агглютинабельности Cazal и соавт. [18, 19] предложили обозначения Cad1, Cad2, Cad3 и Cad4. Эритроциты Sd(a⁺⁺), дающие с лектином *Dolichos biflorus* наиболее интенсивные реакции, отнесены к Cad1.

Эритроциты членов упомянутой выше мавританской семьи давали положительные реакции с большинством аллогенных сывороток и маркировались как Sd(a⁺⁺) супер Sid (Cazal и соавт. [20]).

Полиагглютинабельные свойства некоторых образцов эритроцитов Sd(a⁺⁺) проявлялись только при использовании высокочувствительных методов исследования (Lopez и соавт. [55], Gerbal и соавт. [41]).

По своему характеру агглютинабельность эритроцитов Sd(a⁺⁺) отличается от других форм полиагглютинабельности.

Высказано предположение (Race, Sanger [84]), что слабые анти-Sd^a-антитела присутствуют в сыворотках крови большинства людей, поэтому способны агглютинировать эритроциты Sd(a⁺⁺). Интересен тот факт, что сыворотки лиц Sd(a⁺⁺) не реагируют с эритроцитами Sd(a⁺⁺).

Способность различных образцов эритроцитов адсорбировать анти-Sd^a-антитела зависит от степени экспрессии антигена Sd^a на клетках. Наиболее выраженной адсорбционной способностью обладают эритроциты Sd(a⁺⁺) (Stringarm и соавт. [102]).

Вещество Sd^a присутствует в слюне лиц Sd(a⁺), о чем свидетельствовала нейтрализация сывороток анти-Sd^a их слюной (Macvie и соавт. [57], Morton и соавт. [65]). Эта субстанция определялась также в сыворотке крови и молозиве. Количество вещества Sd^a у новорожденных больше чем у взрослых. Наиболее высокие концентрации вещества Sd^a обнаружены в меконии и моче новорожденных (Morton и соавт. [65]).

Для определения Sd^a -фенотипа наиболее приемлемым в практическом отношении оказался метод ингибиции анти- Sd^a -антител мочой обследуемых. Эритроциты $Sd(a-)$ не обладали способностью адсорбировать группоспецифическое вещество Sd^a из содержащих его жидких субстратов. Они не агглютинировались антителами анти- Sd^a после инкубации в плазме лиц $Sd(a+)$ и $Sd(a++)$ (Macvie и соавт. [57], Race и Sanger [84]).

Группоспецифическая субстанция Sd^a обнаружена у 12 видов млекопитающих (Morton и соавт. [65]). В моче морских свинок ее концентрация оказалась исключительно высокой и поэтому этот материал считается наилучшим для идентификации антител анти- Sd^a методом ингибиции гемагглютинации. Вещество Sd^a отсутствовало у птиц (Morton и соавт. [65]).

У человека высокие концентрации группоспецифического вещества Sd^a обнаружены в почках (Morton и соавт. [65, 66]). Высказывались предположения, что эта особенность почечной ткани влияет на приживление трансплантированного органа (Morgan и соавт. [64]). Субстанция Sd^a присутствует также в тканях толстой кишки и желудка, в то время как в тонкой кишке, мышцах, печени, селезенке и головном мозге она отсутствует (Pickles, Morton [78]).

Антиген Sd^a встречается у европейцев с частотой 89,3–91,4 % (Macvie и соавт. [57], Renton и соавт. [87], Conte, Sefanini-Cessi [23]). Однако эти данные получены при исследовании эритроцитов. При определении антигена Sd^a методом ингибиции антител мочой обследуемых установлена более высокая частота этого антигена – 93,4–96,1 % (Morton и соавт. [65], Conte, Sefanini-Cessi [23]).

По расчетным данным, частота генотипа Sd^a/Sd^a – 64,48 %, Sd^a/Sd – 31,64 %, Sd/Sd – 3,88 %.

Фенотип супер-Sid [$Sd(a++)$] у жителей Европы встречается редко. В странах Дальнего Востока его частота несколько выше (табл. 31.3).

При обследовании 168 членов 55 семей установлен доминантный тип наследования гена Sd^a (Cazal и соавт. [18–20], Yamaguchi и соавт. [120], Lewis и соавт. [53], Gerbal и соавт. [41], Stringarm и соавт. [102], Lopez и соавт. [56]).

Таблица 31.3

Частота фенотипа $Sd(a++)$ в некоторых популяциях

Популяция	Количество обследованных			Источник
	всего	$Sd(a++)$	%	
Французы	78 526	56	0,07	[41]
Канадцы, Виннипег	1 425	2	0,14	[53]
Канадцы, Торонто	2 191	1	0,05	[84]
Японцы	51 420	15	0,03	[120]
Китайцы Гонконга	36 037	110	0,31	[58]
Жители Таиланда	14 261	37	0,26	[102, 103]

Посемейные исследования показали, что антиген Sd^a не относится к системам ABO, MNS, P1, RH, LU, KEL, FY, JK, Xg, DO и XK (Macvie и соавт. [57], Lewis и соавт. [53], Gerbal и соавт. [41]).

В одной канадской семье выявлена слабая ассоциация фенотипа Sd(a+) с антигеном Wr(a+) системы Diego (Lewis и соавт. [53]).

По наблюдениям Macvie и соавт. [57], Renton и соавт. [87], Pickles, Morton [78], эритроциты всех без исключения новорожденных были Sd(a-). В течение 10 недель после рождения они трансформировались в Sd(a+). Эритроциты ребенка, который имел отца Sd(a++), на момент рождения не агглютинировались лектином *Dolichos biflorus*, однако через полгода обрели эту способность, т. е. стали Sd(a++) (Gerbal и соавт. [41]).

У беременных частота фенотипа Sd(a-) выше, чем у небеременных (Macvie и соавт. [57], Pickles, Morton [78], Spitalnik и соавт. [99]). В течение I триместра беременности этот фенотип выявлен у 22 % женщин, ближе к родам – у 36 %, после родов – у 25 % (Spitalnik и соавт. [99], Pickles, Morton [78]). У большинства беременных Sd(a-) группоспецифическое вещество Sd^a, отсутствовавшее на эритроцитах, определялось в моче (Morton и соавт. [65]).

Macvie и соавт. [57], Renton и соавт. [87] при исследовании сывороток крови доноров эритроцитами Sd(a+) показали, что примерно 1 % здоровых лиц содержат анти-Sd^a-антитела. Антитела выявляли чаще, если для скрининга использовали эритроциты Sd(a++) супер-Sid.

Эритроциты Cad агглютинируются большинством аллогенных сывороток анти-Sd^a. Эти антитела обычно представлены IgM и проявляют активность при 20 °C (Macvie и соавт. [57], Renton и соавт. [87], Pickles, Morton [78]). Найдены также анти-Sd^a-антитела IgG (Spitalnik и соавт. [99], Silvergleid и соавт. [94]).

В большинстве случаев антитела анти-Sd^a не проявляли себя как клинически значимые (Macvie и соавт. [57], Pickles, Morton [78], Spitalnik и соавт. [99], Colledge и соавт. [22]). Однако трансфузии эритроцитов Sd(a+) реципиентам Sd(a-), имевшим анти-Sd^a-антитела, еще более усиливали антителогенез, заметно повышая долю анти-Sd^a-антител класса IgG (Spitalnik и соавт. [99]).

Эксперименты по приживлению эритроцитов Sd(a+) у сенсibilизированных реципиентов показали, что антитела анти-Sd^a существенно не сокращали срок циркуляции эритроцитов, даже если последние содержали антиген Sd(a++) супер-Sid (Peetermans, Cole-Dergent [77], Reznicek и соавт. [88]).

Тем не менее имеется два описания гемолитических посттрансфузионных реакций у лиц, имевших антитела класса IgM, после переливания им эритроцитов Sd(a++) супер-Sid (Peetermans, Cole-Dergent [77], Reznicek и соавт. [88]).

Как отмечалось выше, антиген Sd^a может быть выявлен как с помощью аллоиммунных сывороток, так и лектина *Dolichos biflorus*, который реагирует с N-терминальным участком N-ацетилгалактозамина. Лектин *Dolichos biflorus* агглютинирует эритроциты A₁, Tn+ и Sd(a++), которые несут специфическую детерминанту, распознаваемую этим лектином (Bird [3], Bird, Wingham [5],

Stringarm и соавт. [102]). Указанная детерминанта наиболее выражена на эритроцитах Sd(a⁺⁺). Реакция ингибируется *N*-ацетилгалактозамином. В определенных разведениях или после частичной адсорбции обычными эритроцитами экстракты из *Dolichos biflorus* пригодны для поиска эритроцитов Sd(a⁺⁺). Повторные адсорбции лектинов *Dolichos biflorus* эритроцитами A₁, Tn⁺ и Sd(a⁺⁺) приводили к полному истощению их специфической активности.

Агглютинацию эритроцитов Sd(a⁺⁺) вызывают также лектины из семян шалфея *Salvia horminum*, *Salvia farinacea* и пустырника обыкновенного *Leonurus cardiaca* (Bird, Wingham [4, 6], Moore, Marsh [63]), а также экстракты из печени виноградных улиток *Helix pomatia* и *Helix aspersa* (Cazal и соавт. [19], Myllida и соавт. [68], Bird, Wingham [7], Uhlenbruck и соавт. [109], Bizot [8]). Агглютинация, как и в случае с лектином *Dolichos biflorus*, ингибировалась *N*-ацетилгалактозамином (Bird, Wingham [4–7], Uhlenbruck и соавт. [109]). Специфическую активность лектинов из семян шалфея по отношению к эритроцитам Sd(a⁺⁺) и Tn⁺ удавалось разделить путем дифференциальной адсорбции эритроцитами соответственно Tn и Sd(a⁺⁺) (Bird, Wingham [6]). Лектины из пустырника реагировали с эритроцитами Tn⁺ слабо, поэтому путем небольшого разведения их можно было превратить в реагент для идентификации группы Sd(a⁺⁺) (Bird, Wingham [4]). Интересно отметить, что лектины из бобов *Phaseolus lunatis* и *Phaseolus limensis*, специфичные по отношению к антигену A₁, не агглютинировали эритроциты Sd(a⁺⁺), несущие высокоагглютинабельный антиген Sd^a (Myllida и соавт. [68], Bird, Wingham [7], Uhlenbruck и соавт. [109]).

Сыворотки крови цыплят содержат естественные антитела, реагирующие с эритроцитам Sd(a⁺⁺) (Bizot, Cayla [9]). После иммунизации кур эритроцитами Sd(a⁺⁺) сыворотки их крови приобретали способность агглютинировать все образцы эритроцитов Sd(a⁺) человека в непрямой антиглобулиновой пробе (Bizot, Cayla [9]).

Отделяемую фракцию анти-Tn-антител обнаружили Lockyer и соавт. [54] в сыворотке крови африканского иероглифового питона *Python sebae*. Змеи этого вида неядовитые. Осталось неизвестным, содержатся ли антитела (агглютинирующие или гемолизирующие) в сыворотке крови ядовитых змей, яд которых при попадании в кровь человека вызывает гемолиз эритроцитов.

Исследования с различными образцами лектинов показали, что степень экспрессии антигена Sd^a зависит от того, посредством какой связи, α или β, *N*-ацетилгалактозамин соединяется с галактозой (Bird, Wingham [7], Uhlenbruck и соавт. [109], Donald и соавт. [30]).

В 1970 г. Morton и Terry [67] выделили Sd^a-активный субстрат из мочи человека посредством преципитации этиловым спиртом. Десятью годами позднее было показано, что Sd^a-активность мочи обусловлена белком Тамма – Хорсфалла, который содержится в моче в больших количествах (Soh и соавт. [98], Kokot, Dulawa [50]). Этот гликопротеин имеет мол. массу 78 кДа. Он состоит из 70 % белков и 30 % углеводов и выделяется почками в виде *N*-гликана (Fletcher [36]), в котором 7 из 8 участков гликозилированы (Van Rooijen и соавт.

[111]). Одна из форм этого гликопротеина, получившая название уромодулин, присутствует в моче беременных женщин и относится к ингибиторам пролиферации Т-лимфоцитов (Easton и соавт. [35]).

Аминокислотная последовательность протеина Тамма – Хорсфалла у лиц Sd(a+) и Sd(a-) оказалась идентичной (Morgan и соавт. [64], Soh и соавт. [98]). Протеин, обладающий Sd^a-серологической активностью, выделен посредством иммунопреципитации лектином *Dolichos biflorus* и *Helix pomatia*, а также иммунопреципитацией аллогенными анти-Sd^a-антителами (Morgan и соавт. [64], Serafini-Cessi, Conte [90]). У лиц Sd(a+) белок Тамма – Хорсфалла содержал до 2 % N-ацетилгалактозамина, у лиц Sd(a-) он отсутствовал.

Donald и соавт. [29, 31, 32] изучили углеводные остатки протеина Тамма – Хорсфалла, выделенного из мочи лиц Sd(a+) и Sd(a-). Они представлены тетра- и пентасахаридами. Пентасахаридами из мочи лиц Sd(a-) не обладали специфической серологической активностью, тогда как пентасахаридами из мочи Sd(a+) ингибировали аллогенные анти-Sd^a-антитела и лектин *Dolichos biflorus*. Исследователи пришли к выводу, что экспрессия антигена Sd^a обусловлена N-ацетилгалактозаминовыми остатками. Их отщепление приводило к исчезновению Sd^a-серологической активности (Cartron и соавт. [15], Donald и соавт. [33]).

Cartron и Blanchard [15] установили, что гликофорины А и В, присутствующие на эритроцитах Sd(a++), имеют более высокую мол. массу по сравнению с гликофорины эритроцитов Sd(a+) и Sd(a-). Это обусловлено дополнительным N-ацетилгалактозаминовым остатком, присоединенным к гликофоринам через β-связь (Blanchard и соавт. [11]). Авторы полагают, что именно увеличение мол. массы за счет N-ацетилгалактозамина обуславливает способность пентасахаридов из эритроцитов Sd(a++) ингибировать лектин *Dolichos biflorus*. Это свойство было также у гликофоринов А и В с измененной структурой на эритроцитах Sd(a++) (Blanchard и соавт. [10, 11, 14], Herkt и соавт. [46]). На эритроцитах Cad+ выявлена более высокая мол. масса фактора деградации комплемента (decay acceleration factor, CD55). Spring и соавт. [100] связывают это также с присутствием дополнительных N-ацетилгалактозаминовых групп. Кроме того, на эритроцитах Cad+ выявлен необычный ганглиозид, обладающий способностью ингибировать активность лектинов. По своей природе он является сиалопараглобозидом. Структура его терминального участка идентична структуре аналогичного участка Sd^a-активного пентасахарида, входящего в состав протеина Тамма – Хорсфалла (Blanchard и соавт. [12], Gillard и соавт. [42]). Этот ганглиозид не найден на эритроцитах Sd(a-), в связи с чем Blanchard и соавт. [12] пришли к заключению, что указанный ганглиозид играет определяющую роль в экспрессии антигена Sd^a.

Полагают, что ген Sd^a кодирует β1,4-N-ацетилгалактозаминтрансферазу, которая присоединяет соответствующие остатки к трисахаридной структуре-предшественнику. Фермент, проявляющий подобную активность, обнаружен в

моче лиц Sd(a+). В моче лиц Sd(a-) этот фермент отсутствовал (Donald и соавт. [31], Serafini-Cessi и соавт. [92]).

Ацетилгалактозаминтрансфераза обнаружена в почках (Piller и соавт. [79]) и толстой кишке человека (Malagolini и соавт. [59], Piller и соавт. [80]), почках морских свинок (Serafini-Cessi и соавт. [91], Soh и соавт. [97]). Препараты из почек человека ускоряли присоединение N-ацетилгалактозамина к сиалозилпараглобозиду. По отношению к нативному гликофоруину А ацетилгалактозаминтрансфераза активности не проявляла, хотя указанный гликофорин считается хорошим акцептором подобных терминальных углеводных групп (Blanchard и соавт. [12], Piller и соавт. [79], Watkins [117]).

Субстрат, кодирующий Sd^a-трансферазу, удалось получить из РНК слизистой оболочки желудка человека с помощью обратной ПЦР. При этом были использованы праймеры, имитирующие аминокислотную последовательность предполагаемого гена мышины β_{1,4}-N-ацетилгалактозаминтрансферазы (Dohi и соавт. [28]). Исследователи не исключают, что антиген Sd^a может получить статус самостоятельной групповой системы как только будет установлена хромосомная локализация гена, кодирующего Sd^a-трансферазу.

Вещество Sd^a играет определенную роль в биологии человека. Cartron и соавт. [16] отметили, что эритроциты Sd(a++) членов семьи Cad обладали повышенной устойчивостью к инвазии малярийным паразитом *Plasmodium falciparum*. Для проникновения плазмодия через мембрану эритроцитов требуется присутствие гликофоринов, содержащих доступные для связывания сиаловые кислоты. Однако участки выхода сиаловых кислот, расположенные на O-гликанах эритроцитов Cad+, экранированы дополнительными N-ацетилгалактозаминовыми группами, поэтому недоступны для химических рецепторов плазмодия малярии (Cartron и соавт. [16]).

По данным Pak и соавт. [76], белок Тамма – Хорсфалла, несущий Sd^a-специфичность, препятствует адгезии кишечной палочки *Escherichia coli* к эпителию мочевыводящих путей и тем самым играет важную роль в защите организма от урогенитальной инфекции из кишечного тракта. Этот белок специфически связывается с чувствительными ворсинками эшерихий, блокирует их и лишает эти бактерии способности прилипать к эпителию.

Duclos

Антиген Duclos описан Habibi и соавт. [44] в 1978 г. Антитела в сыворотке миссис Duclos реагировали со всеми образцами эритроцитов, за исключением собственных и эритроцитов Rh_{null}U- и Rh_{mod}U-. Женщина имела фенотип DCceeU^{weak}. Сначала антиген Duclos включили в систему Rh под номером Rh38. Позднее были получены анти-Duclos-подобные мышинные МКА (Von dem Borne и соавт. [116]), специфичность которых отличалась от специфичности анти-Duclos (LePennec и соавт. [51]). С помощью иммуноблоттинга с мышинными МКА было показано, что антигенные детерминанты Duclos расположены на Rh-ассоциированном гликопротеине (RhAG) (Mallinson и соавт. [60]).

Полученные данные послужили основанием для исключения антигена Duclos из системы резус. По этой причине обозначение Rh38 упразднено, а антиген Duclos включен в серию 901 под номером 901013.

PEL

Первые 2 образца анти-PEL-антител обнаружили Daniels и соавт. [26] у канадских женщин французского происхождения. Обе женщины имели фенотип PEL-, у одной из них 3 сибса также были PEL-. Сравнение 2 других вскоре найденных образцов анти-PEL-антител показало, что они отличаются по специфичности. В частности они не реагировали с эритроцитами первой пропозиты, однако давали слабоположительные реакции с эритроцитами PEL- членов других семей, также франко-канадского происхождения. Второй тип анти-PEL-антител был обозначен как анти-МТР.

Все 4 носителя анти-PEL- и анти-МТР-антител получали гемотрансфузии, 3 имели также беременности. Эритроциты всех новорожденных PEL+, родившихся у упомянутых женщин, показывали отрицательную прямую антиглобулиновую пробу, признаков ГБН не отмечено. Выживаемость радиоактивно меченных эритроцитов PEL+ в организме сенсibilизированных соответствовала нормальной.

МAM

Montgomery и соавт. [62] наблюдали 2 женщин, как затем выяснилось, МAM-, в сыворотке которых имелись антитела с высокой частотой реагирования, получившие обозначение анти-МAM. Одна женщина была ирландского происхождения, другая – арабского. Вторая женщина имела сестру МAM-, у которой вследствие всего одной беременности также образовались анти-МAM-антитела. Третья выявленная женщина с наличием анти-МAM-антител имела 3 беременности. Ни у одной из сенсibilизированных женщин гемотрансфузий не было.

Антитела анти-МAM относят к клинически значимым. У третьего ребенка одной из пропозит развилась тяжелая ГБН, для лечения которой потребовалось внутриутробное переливание крови. У новорожденного другой пропозиты наблюдали тромбоцитопению, обусловленную анти-НРА-1a-тромбоцитарными антителами и, возможно, присутствовавшими в сыворотке крови родильницы анти-МAM-антителами.

Два образца анти-МAM-антител представляли собой смесь IgG1 и IgG3, в третьей сыворотке присутствовали еще и IgG2 (Montgomery и соавт. [62]).

Посредством иммуноблоттинга показано, что антигенные детерминанты МAM расположены в области диффузных полос, соответствующих протеину с мол. массой 23–80 кДа, в сочетании с независимой от них полосой, соответствующей протеину с мол. массой 18 кДа. Помимо эритроцитов, антиген МAM присутствует на лимфоцитах, гранулоцитах, моноцитах и тромбоцитах периферической крови. Он найден в большинстве лейкоцитарных клеточных линий, а также линий фибробластов и эндотелиальных клеток, в эмбриональных клетках почек. В эпителиальных клетках антиген МAM не обнаружен (Montgomery и соавт. [62]).

Список литературы

1. *Applewhaite F., Ginsberg V., Gerena J. et al.* A very frequent red cell antigen, At^a // *Vox Sang.* – 1967. – V. 13. – P. 444–445.
2. *Bacon J., Sherrin D., Wright R.G.* Case report: anti-Jr^a // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 543–544.
3. *Bird G.W.G.* Lectins in immunohematology // *Transfus. Med. Rev.* – 1989. – V. 3. – P. 55–62.
4. *Bird G.W.G., Wingham J.* Anti-Cad lectin from the seeds of *Leonurus cardiaca* // *Clin. Lab. Haematol.* – 1979. – V. 1. – P. 57–59.
5. *Bird G.W.G., Wingham J.* Cad (super Sd^a) in British family with Eastern connections: a note on the specificity of the *Dolichos biflorus* lectin // *J. Immunogenet.* – 1976. – V. 3. – P. 297–302.
6. *Bird G.W.G., Wingham J.* Haemagglutinins from *Salvia* // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 163–166.
7. *Bird G.W.G., Wingham J.* Some serological properties of the Cad receptor // *Vox Sang.* – 1971. – V. 20. – P. 55–61.
8. *Bizot M.* Comportement de quelques extraits de gasteropodes terrestres vis-a-vis des substances de specificite Sd^a // *Rev. Franc. Transfus.* – 1972. – V. 15. – P. 371–375.
9. *Bizot M., Cayla J.P.* Hetero-anticorps anti-Cad du poulet // *Rev. Franc. Transfus.* – 1972. – V. 15. – P. 195–202.
10. *Blanchard D., Capon C., Leroy Y. et al.* Comparative study of glycophorin A derived O-glycans from human Cad, Sd(a+) and Sd(a-) erythrocytes // *Biochem. J.* – 1985. – V. 232. – P. 813–818.
11. *Blanchard D., Cartron J.-P., Fournier B. et al.* primary structure of the oligosaccharide determinant of blood group Cad specificity // *J. Biol. Chem.* – 1983. – V. 258. – P. 7691–7695.
12. *Blanchard D., Piller F., Gillard B. et al.* Identification of a novel ganglioside on erythrocytes with blood group Cad specificity // *J. Biol. Chem.* – 1985. – V. 260. – P. 7813–7816.
13. *Brown A., Harris P., Daniels G.L. et al.* At^a (August) and El (Eldr) are synonymous // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 123–125.
14. *Cartron J.-P., Blanchard D.* Association of human erythrocyte membrane glycoproteins with blood group Cad specificity // *Biochem. J.* – 1982. – V. 202. – P. 497–504.
15. *Cartron J.-P., Kornprobst M., Lemmonier M. et al.* Isolation from human urines of a mucin with blood group Sd^a activity // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1982. – V. 102. – P. 331–336.
16. *Cartron J.-P., Prou O., Luillier M., Soulier J.P.* Susceptibility to invasion by *Plasmodium falciparum* of some human erythrocytes carrying rare blood group antigens // *Brit. J. Haemat.* – 1986. – V. 55. – P. 639–647.
17. *Cash K., Brown T., Sausalis L. et al.* Severe delayed hemolytic transfusion reaction secondary to anti-At^a // *Transfusion.* – 1999. – V. 39. – P. 834–837.
18. *Cazal P., Monis M., Bizot M.* Les antigenes Cad en 1976 // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1977. – V. 20. – P. 165–173.
19. *Cazal P., Monis M., Bizot M.* Les antigenes Cad et leurs rapports avec: les antigenes A. // *Rev. Franc. Transfus.* – 1971. – V.14. – P.321-324.
20. *Cazal P., Monis M., Caubel J., Beives J.* Polyagglutinabilite hereditaire dominante: antigene prive (Cad) correspondant a un anticorps public e a une lectine de *Dolichos biflorus* // *Rev. Franc. Transfus.* – 1968. – V. 11. – P. 209–221.
21. *Clancey M., Bonds S., Van Eys J.* A new example of anti-Lan and two families with Lan-negative members // *Transfusion.* – 1972. – V. 12. – P. 106–108.
22. *Colledge K.I., Kaplan H.S., Marsh W.L.* Massive transfusion of Sd(a+) blood to a recipient with anti-Sd^a, without clinical complication [Abstract] // *Transfusion.* – 1973. – V. 13. – P. 340.

23. *Conte R., Sefanini-Cessi F.* Comparison between the erythrocyte and urinary Sd^a antigen distribution in a large number of individuals from Emilia-Romagna, a region northern Italy // *Transfus. Med.* – 1991. – V. 1. – P. 47–49.
24. *Culver P.L., Brubaker D.B., Sheldon R.E.* et al. Anti-At^a causing mild hemolytic disease of the newborn // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 468–470.
25. *Daniels G.L.* Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
26. *Daniels G.L., Simard H., Goldman M.* et al. PEL, a 'new' high-frequency red cell surface antigen // *Vox Sang.* – 1996. – V. 70. – P. 25S.
27. *Daniels G.L., Taliano V., Klein M.T., McCreary J.* Emm: a red cell antigen of very high frequency // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 319–321.
28. *Dohi T., Yuyama Y., Natory Y.* et al. Detection of N-acetylgalactosaminyltransferase mRNA which determines expression of Sd^a blood group carbohydrate structure in human gastrointestinal mucosa and cancer // *Int. J. Cancer.* – 1996. – V. 67. – P. 626–631.
29. *Donald A.S.R., Feeney J.* Oligosaccharides obtained from a blood-group-Sd^{a+} Tamm-Horsfall glycoprotein // *Biochem. J.* – 1986. – V. 236. – P. 821–828.
30. *Donald A.S.R., Soh C.P.C., Watkins W.M., Morgan W.T.G.* N-acetyl-D-galactosaminyl-β-(1→4)-D-galactose: a terminal non-reducing structure in human blood group Sda-active Tamm-Horsfall urinary glycoprotein // *Biochem. Biophys Res. Commun.* – 1982. – V. 104. – P. 58–65.
31. *Donald A.S.R., Soh C.P.C., Yates A.D.* et al. Structure, biosynthesis and genetics of the Sd^a antigen // *Biochem. Soc. Trans.* – 1987. – V. 15. – P. 606–608.
32. *Donald A.S.R., Yates A.D., Soh C.P.C.* et al. A blood group Sd^a-active pentasaccharide isolated from Tamm-Horsfall urinary glycoprotein // *Biochem. Biophys Res. Commun.* – 1983. – V. 115. – P. 625–631.
33. *Donald A.S.R., Yates A.D., Soh C.P.C.* et al. The human blood-group-Sd^a-determinant: a terminal non-reducing carbonate structure in N-linked and mucine-type glycoproteins // *Biochem. Soc. Trans.* – 1984. – V. 12. – P. 596–599.
34. *Dzik W., Blank J., Getman E.* et al. Hemolytic anemia and RBC destruction due to auto anti-Lan [Abstract] // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 462.
35. *Easton R.L., Patankari M.S., Clark G.F.* et al. Pregnancy-associated changes in the Tamm-Horsfall glycoprotein // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275. – P. 21928–21938.
36. *Fletcher A.P.* The Tamm and Horsfall glycoprotein // A. Gottschalk, ed. *Glycoproteins: Their Composition, Structure and function.* – 2-nd. ed. – Amsterdam: Elsevier, 1972. – P. 892–908.
37. *Fox J.A., Taswell H.F.* Anti-Gn^a, a new antibody reacting with a high-incidence erythrocytic antigen // *Transfusion.* – 1969. – V. 9. – P. 265–269.
38. *Frank S., Schmidt R.P., Baugh M.* Three new antibodies to high-incidence antigenic determinants (anti-El, anti-Dp and anti-So) // *Transfusion.* – 1970. – V. 10. – P. 254–257.
39. *Garratty G., Arndt P., Nance P.* IgG subclass of blood group antibodies to high frequency antigens [Abstract] // *Transfusion.* – 1996. – V. 36. – P. 50S.
40. *Gellerman M.M., McCreary J., Yedinak E., Stroup M.* Six additional examples of anti-At^a // *Transfusion.* – 1973. – V. 13. – P. 225–230.
41. *Gerbal A., Lopez M., Chassaigne M.* et al. Cad dans la population française // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1976. – V. 14. – P. 415–429.
42. *Gillard B.K., Blanchard D., Bouhours J.-F.* et al. Structure of a ganglioside with Cad blood group antigen activity // *Biochemistry.* – 1988. – V. 27. – P. 4601–4606.
43. *Grindon A.J., McGinniss M.H., Issitt P.D.* et al. A second example of anti-Lan // *Vox Sang.* – 1968. – V. 15. – P. 293–296.
44. *Habibi B., Fouillade M.T., Duedari N.* et al. The antigen Duclos: a new high frequency red cell antigen related to Rh and U // *Vox Sang.* – 1978. – V. 34. – P. 341–344.

45. *Hadley A., Wikeas A., Poole J. et al.* A chemiluminescence test for predicting the outcome of transfusing incompatible blood // *Transfus. Med.* – 1999. – V. 9. – P. 337–342.
46. *Herkt F., Parente J.P., Leroy Y. et al.* Structure determination of oligosaccharides isolated from Cad erythrocyte membranes by permethylation analysis and 500-MHz ¹H-NMR spectroscopy // *Eur. J. Biochem.* – 1985. – V. 146. – P. 125–129.
47. *Jowitt S., Powell H., Shwe K.H., Love E.M.* Transfusion reaction due to anti-Jr^a. [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1994. – V. 4 (Suppl. 1). – P. 49.
48. *Judd W.J., Oberman H.A., Sileniaks A., Steiner E.A.* Clinical significance of anti-Lan // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 181.
49. *Kendall G.A.* Clinical importance of the rare erythrocyte antibody anti-Jr^a // *Transfusion.* – 1976. – V. 16. – P. 646–647.
50. *Kokot F., Dulawa J.* Tamm-Horsfall protein updated // *Nephron.* – 2000. – V. 85. – P. 97–102.
51. *LePennec P.Y., Klein M.T., Le Besnerais M. et al.* Immunological characterization of 18 monoclonal antibodies directed against Rh, G and LW molecules // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1988. – V. 31. – P. 123–131.
52. *Levene C., Sela R., Dvilansky A. et al.* The Jr(a⁻) phenotype and anti-Jr^a in two Beduin Arab women in Israel // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 119–120.
53. *Lewis M., Kaita H., Chown B. et al.* A family with the rare red cell antigens Wr^a and ‘super’ Sd^a // *Vox Sang.* – 1973. – V. 25. – P. 336–340.
54. *Lockyer W.J., Gold E.R., Bird G.W.G.* Anti-Tn and anti-Cad in the serum of the non-poisonous snake *Python sebae* // *Med. Lab. Sci.* – 1977. – V. 34. – P. 311–317.
55. *Lopez M., Gerbal A., Bony V., Salmon C.* Cad antigen: comparative studies of 50 samples // *Vox Sang.* – 1975. – V. 28. – P. 305–313.
56. *Lopez M., Gerbal A., Girard-Debord M., Salmon C.* Tois sujets A_{end} Cad dans une famille française // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1977. – V. 20. – P. 457–466.
57. *Macvie S.I., Morton J.A., Pickles M.M.* The reactions and inheritance of new blood group factor, Sd^a // *Vox Sang.* – 1967. – V. 13. – P. 485–492.
58. *Mak K.H., Leong S., Chan N.K.* Incidence of Cad antigen among Chinese donors in Hong Kong [Abstract] // 20-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus. – 1988. – P. 30.
59. *Malagolini N., Dall’Olio F., Di Stefano G. et al.* Expression of IDP-GalNAc:NeuAcα2,3Galβ-Rβ1,4 (GalNAc to Gal) N-acetylgalactosaminyltransferase involved in the synthesis of Sd^a antigen in human large intestine and colorectal carcinomas // *Cancer Res.* – 1989. – V. 49. – P. 6466–6470.
60. *Mallinson G., Anstee D.J., Avent N.D. et al.* Murine monoclonal antibody MB-2D10 recognizes Rh-related glycoproteins in the human red cell membrane // *Transfusion.* – 1990. – V. 30. – P. 222–225.
61. *Miyazaki T., Kwon K.W., Yamamoto K. et al.* A human monoclonal antibody to high-frequency red cell antigen Jr^a // *Vox Sang.* – 1994. – V. 66. – P. 51–54.
62. *Montgomery W.M., Nance S.J., Donnelly S.F. et al.* MAM: a ‘new’ high-incidence antigen found on multiple cell lines // *Transfusion.* – 2000. – V. 40. – P. 1132–1139.
63. *Moore B.P.L., Marsh S.* Identification of strong Sd(a⁺) red cells by hemagglutinins from *Salvia borminum* // *Transfusion.* – 1975. – V. 15. – P. 132–134.
64. *Morgan W.T.J., Soh C.P.C., Donald A.S.R., Watkins W.M.* Observations on blood group Sd^a activity of Tamm and Horsfall urinary glycoprotein // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1981. – V. 24. – P. 37–51.
65. *Morton J.A., Pickles M.M., Terry A.M.* The Sd^a blood group antigen in tissues and body fluids // *Vox Sang.* – 1970. – V. 19. – P. 472–482.
66. *Morton J.A., Pickles M.M., Vanhegan R.I.* The Sd^a antigen in the human kidney and colon // *Immunol. Invest.* – 1988. – V. 17. – P. 217–224.
67. *Morton J.A., Terry A.M.* The Sd^a blood group antigen. Biochemical properties of urinary Sd^a // *Vox Sang.* – 1970. – V. 19. – P. 151–161.

68. *Myllida G., Furuheim U., Nordling S.* et al. Persistent mixed field polyagglutinability: electrokinetic and serological aspects // *Vox Sang.* – 1971. – V. 20. – P. 7–23.
69. *Nakajima H., Ito K.* An example of анти-Jr^a antibody causing hemolytic disease of the newborn and frequency of the Jr^a antigen in the Japanese population // *Vox Sang.* – 1978. – V. 35. – P. 265–267.
70. *Nance S.J., Arndt P., Garratty G.* Predicting the clinical significance of red cell alloantibodies using monocyte monolayer assay reactivity // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 449–452.
71. *Nance S.J., Arndt P., Garratty G.* The effect of fresh normal serum on monocyte monolayer assay reactivity // *Transfusion.* – 1988. – V. 28. – P. 398–399.
72. *Nessbitt R.* The red cell antigen Gn^a [Abstract] // *Transfusion.* – 1979. – V. 19. – P. 354.
73. *Okubo Y., Yamaguchi H., Seno T.* et al. The rare red cell phenotype Lan negative in Japanese // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 534–535.
74. *Orrick L.R., Golde S.H.* Jr^a mediated hemolytic disease of the newborn infant // *Amer. J. Obstet. Gynecol.* – 1980. – V. 137. – P. 135–136.
75. *Page P.L.* Hemolytic disease of the newborn due to anti-Lan. // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 256–257.
76. *Pak J., Pu Y., Zhang Z.-T.* et al. Tamm-Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Echerichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and Ib receptors // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 276. – P. 9924–9930.
77. *Peetermans M.F., Cole-Dergent J.* Haemolytic transfusion reaction due to anti-Sd^a // *Vox Sang.* – 1970. – V. 18. – P. 67–70.
78. *Pickles M.M., Morton J.A.* The Sd^a blood group antigen // *Human Blood Groups: 5-th Int. Convoc. Immunol.* – Buffalo, N.Y. Basel: Karger, 1977. – P. 277–286.
79. *Piller F., Blanchard D., Huet M., Cartron J.-P.* Identification of a α-NeuAc(2→3)-β-D-galactopyranosyl N-acetyl-β-D-galactosaminyltransferase in human kidney // *Carbohydr. Res.* – 1986. – V. 149. – P. 171–184.
80. *Piller F., Cartron J.-P., Tuppy H.* Increase of blood group A and loss of blood group Sd^a activity in the mucus from human neoplastic colon // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1980. – V. 23. – P. 599–611.
81. *Pisacka M., Prosicka M., Kralova M.* et al. Six cases of anti-Jr^a antibody detected in one year: a probable relation with gypsy ethnic minority from central Slovakia // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78 (Suppl. 1). – abstract. – P. –146.
82. *Poole J., Rowe G.P., Leak M.* Weak expression of high frequency antigens and their significance in transfusion practice [Abstract] // 20-th Cong. Int. Soc. Blood Transfus. – 1988. – P. 303.
83. *Pope J., Lubenko A., Lai W.Y.Y.* A survey of the IgG subclasses of antibodies to high frequency red cell antigens [Abstract] // *Transfus. Med.* – 1991. – V. 1 (Suppl. 2). – P. 58.
84. *Race R.R., Sanger R.* Blood Groups in Man. – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
85. *Ramsey G., Sherman L.A., Zimmer A.M.* et al. Clinical significance of anti-At^a // *Vox Sang.* – 1999. – V. 69. – P. 135–137.
86. *Reid M.E., Oyen R., Sausais I.* et al. Two additional examples of anti-Emm [Abstract] // *Transfusion.* 1998. – V. 38. – 101S.
87. *Renton P.H., Howell P., Ikin E.W.* et al. Anti-Sd^a, new blood group antibody // *Vox Sang.* – 1967. – V. 13. – P. 493–501.
88. *Reznicek M.J., Gordle D.G., Strauss R.G.* A hemolytic reaction implicating Sd^a antibody missed by immediate spin crossmatch // *Vox Sang.* – 1992. – V. 62. – P. 173–175.
89. *Sanger R., Gavin J., Tippett P.* et al. Plant agglutinin for another human blood-group // *Lancet.* – 1971. – V. i. – P. 1130.
90. *Serafini-Cessi F., Conte R.* Precipitin reaction between Sd^a-active human Tamm-Horsfall glycoprotein and anti-Sd^a serum // *Vox Sang.* – 1982. – V. 42. – P. 141–144.

91. *Serafini-Cessi F., Dall'Olio F.* Guinea-pig kidney β -N-acetylgalactosaminyltransferase towards Tamm-Horsfall glycoprotein: requirement of sialic acid in the acceptor for transferase activity // *Biochem. J.* – 1983. – V. 215. – P. 483–489.
92. *Serafini-Cessi F., Malagolini N., Dall'Olio F.* Characterization and partial purification of β -N-acetylgalactosaminyltransferase from urine of Sd^a individuals // *Arch. Biochem. Biophys.* – 1988. – V. 266. – P. 573–582.
93. *Shertz W.T., Carty L., Wolford F.* Hemolytic disease of the newborn caused by anti-Lan, anti-Jk^a, and anti-c // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 117.
94. *Silvergleid A.J., Wells R.F., Hafleigh E.B.* et al. Compatibility test using ⁵¹chromium-labeled red blood cells in crossmatch positive patients // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 8–14.
95. *Smart E.A., Reddy V., Fogg P.* Anti-Lan and the rare Lan-negative phenotype in South Africa // *Vox Sang.* – 1998. – V. 74 (Suppl. 1). – abstract – P. 1433.
96. *Smith D.S., Stratton F., Johnson T.* et al. Haemolytic disease of the newborn caused by anti-Lan antibody // *Brit. Med. J.* – 1969. – V. 3. – P. 90–92.
97. *Soh C.P.C., Donald A.S.R., Feeney J.* et al. Enzymic synthesis, chemical characterisation and Sd^a activity of GalNAc β 1-4 [NeuAc α 2-3] Gal β 1-4GlcNAc and GalNAc β 1-4 [NeuAc α 2-3] Gal β 1-4Glc // *Glycocon. J.* – 1989. – V. 6. – P. 319–332.
98. *Soh C.P.C., Morgan W.T.G., Watkins W.M., Donald A.S.R.* The relationship between the N-galactosamine content and the blood group Sd^a activity of Tamm and Horsfall urinary glycoprotein // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 1980. – V. 93. – P. 1132-1139.
99. *Spitalnik S., Cox M.T., Spennacchio J.* et al. The serology of Sd^a effects of transfusion and pregnancy // *Vox Sang.* – 1982. – V. 42. – P. 308–312.
100. *Spring F.A., Judson P.A., Daniels G.L.* et al. A human cell-surface glycoprotein that carries Cromer-related blood group antigens on erythrocytes and is also expressed on leukocytes and platelets // *Immunology.* – 1987. – V. 62. – P. 307–313.
101. *Storry J., Oyen R.* Variation in Lan expression // *Transfusion.* – 1999. – V. 39. – P. 109–110.
102. *Stringarm S., Chewslip P., Tubrod J.* Cad receptors in Thai blood donors // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 462–466.
103. *Stringarm S., Chupungart C., Giles C.M.* The use of *Ulex europaeus* and *Dolichos biflorus* extracts in routine blood grouping of blood donors in Thailand: some unexpected findings // *Vox Sang.* – 1972. – V. 23. – P. 537–545.
104. *Stroup M., MacIlroy M.* Five examples of an antibody defining an antigen of high frequency in the Caucasian population [Abstract] // *Prog. 23-rd Ann. Mtg. AABB, 1970.* – P. 86.
105. *Sweeney J.D., Holme S., McCall L.* et al. At(a⁻) phenotype: description of a family and reduced survival of At(a⁺) red cells in a proposita with anti-At^a // *Transfusion.* – 1995. – V. 35. – P. 63–67.
106. *Telen M.J., Rosse W.F., Parker C.J.* et al. Evidence that several high-frequency human blood group antigens reside on phosphatidylinositol-linked erythrocyte membrane protein // *Blood.* – 1990. – V. 75. – P. 1404–1407.
107. *Toy P., Reid M., Lewis T.* et al. Does anti-Jr^a cause hemolytic disease of the newborn? // *Vox Sang.* – 1981. – V. 41. – P. 40–44.
108. *Trichler J.E.* An example of anti-Jr^a // *Transfusion.* – 1977. – V. 17. – P. 177–178.
109. *Uhlenbruck G., Sprenger I., Heggen M., Leseney A.M.* Diagnosis of the 'Cad' blood group with agglutinins from snails and plants // *Z. Immun.-Forsch.* – 1971. – V. 141. – P. 290–291.
110. *Van der Hart M., Moes M., V.D. Veer M., Van Loghem J.J.* Ho and Lan: two new blood group antigens // *VIII Europ. Cong. Haemat., 1961.*
111. *Van Rooijen J.J.M., Voskamp A.F., Kamerlin J.P., Vliegenthart F.G.* Glycosylation sites and site-specific glycosylation in human Tamm-Horsfall glycoprotein // *Glycobiology.* – 1999. – V. 9. – P. 21–30.
112. *Vedo M., Reid M.E.* Anti-Jr^a in a Mexican American // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 569.

113. *Vengelen-Tyler V.* Efficient use of scarce sera in screening thousands of donors [Abstract] // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 476.
114. *Vengelen-Tyler V., Morel P.A.* The relationship of anti-Lan and anti-Jr^a ‘HTLA’ antibodies [Abstract] // *Transfusion.* – 1981. – V. 21. – P. 603.
115. *Verska J.J., Larson N.L.* Autologous transfusion in cardiac surgery: a case report of a patient with rare antibody // *Transfusion.* – 1973. – V. 13. – P. 219–220.
116. *Von dem Borne A.E.G.K., Bos M.J.E., Lomas C.* et al. Murine monoclonal antibodies against a unique determinant of erythrocytes, related to Rh and U antigens: expression on normal and malignant erythrocyte precursors and Rh_{null} red cells // *Brit. J. Haematol.* – 1990. – V. 75. – P. 654–261.
117. *Watkins W.M.* Sd^a and Cad antigens // J.-P.Cartron, P.Rouger eds. *Blood Group Biochemistry.* – N.Y.: Plenum Press., 1995. – V. 6. – P. 335–375.
118. *Winkler M.M., Hamilton J.R.* Previously tested donors eliminated to determine rare phenotype frequencies [Abstract] // *Joint. Cong. Int. Soc. Blood Transfus. And AABB.* – 1990. – P. 158.
119. *Yamada K., Nagashima S., Kishi M.* et al. [Abstract] // 24-th Ann. Mtg. Jap. Soc. Blood Transfus, 1976. – P. 50.
120. *Yamaguchi H., Okubo Y., Ogawa Y., Tanaka M.* Japanese families with group O and B red cells agglutinable by *Dolichos biflorus* extract // *Vox Sang.* – 1973. – V. 25. – P. 361–369.
121. *Yamaguchi H., Okubo Y., Seno T.* et al. A rare phenotype blood Jr(a-) occurring in two successive generations of a Japanese family // *Proc. Jpn. Acad.* – 1976. – V. 52. – P. 521–523.

Глава 32.

Редко встречающиеся антигены (серия 700)

С момента открытия групп крови исследователи разных стран обнаружили ряд редко встречающихся антигенов, которые не удавалось отнести к той или иной групповой системе. Для их обозначения с учетом перспективы открытия новых редких антигенов выделены номера с 700-го по 900-й (отсюда и название серии). Установлены критерии, которым должен соответствовать антиген для включения в серию 700:

- частота заявляемого антигена меньше 1 %;
- не является одним из известных редких антигенов;
- не связан с групповыми антигенами систем и коллекций;
- наследственная передача прослежена в двух поколениях;
- доступность образцов для сопоставления в референс-лабораториях.

Антигены, включенные к настоящему времени в серию 700 (табл. 32.1 и 32.2), отвечают этим условиям. Количество редко встречающихся антигенов в серии 700 в отдельные периоды времени исчислялось несколькими десятками. Благодаря усилиям молекулярных генетиков многие из них удалось отнести к различным групповым системам. Так, система Diego с 1996 по 2002 г. пополнилась 18 редкими антигенами (Reid, Lomas-Francis [23]). В отношении ряда других антигенов исследования прекращены, поскольку исчерпались специфические сыворотки, содержащие соответствующие антитела.

Для антигенов, встречающихся с частотой менее 0,25 %, Race и соавт. [21] предложили название «частные антигены», имея в виду, что некоторые из них встречались только у отдельных лиц или членов одной семьи – «семейные антигены».

Таблица 32.1

Антигены серии 700 по состоянию на 2010 г.

авторское	Обозначение		Источник
	традиционное	номер ISBT	
Batty	By	700002	[27]
Christiansen	Chr ^a	700003	[14]
Biles	Bi	700005	[31]
Box	Bx ^a	700006	[3, 13]
Torkildsen	To ^a	700017	[16]
Peters	Pt ^a	700018	[19]
Reid	Re ^a	700019	[8]
Jensen	Je ^a	700021	[28]

Обозначение			Источник
авторское	традиционное	номер ISBT	
Hey	Hey	700023	[33]
Livesay	Li ^a	700028	[24]
Milne		700039	[20]
Rasmussen	RASM	700040	[1]
Oldeide	Ol ^a	700043	[17]
	JVF	700044	[15]
Katagiri	Kg	700045	[11]
Jones	JONES	700047	[22]
	HJK	700049	[25]
	HOFM	700050	[10]
	SARA	700052	[29]
	REIT	700054	[6]
	SHIN		[18]

Таблица 32.2

Частота антигенов серии 700

Антиген	Код ISBT	Страна	Количество обследованных	Количество носителей	Частота, %	Источник
Bu	002	Англия	31 522	2	0,01	[2]
Chr ^a	003	Дания	500	1	0,2	[14]
Bi	005	США	1 110	0		[31]
Bx ^a	006	Англия	24 106	2	<0,01	[3, 13, 21]
To ^a	017	Норвегия	6 461	1	0,02	[16]
Pt ^a	018	Нов. Зеландия	14 500	0	<0,01	[19]
		Норвегия	21 825	0	<0,01	[17, 19]
		Англия	10 200	1	0,02	[4]
Re ^a	019	Канада	>10 000	0	<0,01	[8]
		Англия	6 635	1	0,02	[26]
		Уэльс	4 770	0	<0,01	[26]
Je ^a	021	Дания	>1 000	0		[28]
Hey	023	Франция	8 127	2	0,02	[14]
Milne	039	Нов. Зеландия	2 643	0		[20]
RASM	040	Сев. Америка				[1]
Ol ^a	043	Норвегия	7 151	1	0,01	[17]
Kg	045	Япония	600	0		[11]
JONES	047	Европа	16 746	1	<0,01	[22]
HOFM	050	Дания	926	0		[10]
REIT	054	Канада	4 086	0		[6]
SHIN		Япония	3 000	1	0,03	[18]

Pt^a и Li^a

Антитела анти-Pt^a, естественные по происхождению, найдены в сыворотках, содержащих одновременно антитела к другим редко встречающимся аллоантигенам эритроцитов (Pinder et al [19], Contreras et al [4], Young, Smith [32]).

Негтон и соавт. [9] посредством иммуноблоттинга с использованием анти-Pt^a-антител показали, что антиген Pt^a расположен на мембранном полипептиде, имеющем мол. массу около 32 кДа и, по-видимому, связанном с цитоскелетом эритроцитов.

Посемейное исследование, проведенное Riches и соавт. [24], показало, что антиген Li^a предположительно связан с антигеном Lu^a. В одной из семей такая ассоциация оказалась близкой к статистически значимой. Вместе с тем результаты исследования с помощью иммуноблоттинга с анти-Li^a-антителами не подтвердили, что этот редкий антиген локализуется на гликопротеине Lutheran.

Ol^a и HOFM

В трех поколениях одной норвежской семьи наличие редкого антигена Ol^a (Oldeide) сочеталось со слабой экспрессией антигенов C и E системы Rh (Kornstad [17]). Вместе с тем, результаты посемейного исследования показали, что гены *Ol^a* и *Rh* независимы один от другого. По мнению Daniels [6], необходимы дальнейшие исследования с целью выяснения связи гена *Ol^a* с аллелями, контролирующими синтез Rh-ассоциированного гликопротеина.

Редкий антиген HOFM на эритроцитах сочетался со слабой выраженностью антигена C (Hoffmann et al [10]), поэтому первоначально его рассматривали как фактор системы резус. Однако результаты посемейных исследований не дали оснований для включения антигена HOFM в систему Rh.

Антитела к антигенам серии 700

Антитела к редким антигенам, подобно другим антиэритроцитарным антителам, выявлены в сыворотке крови лиц, имевших беременности и/или гемотрансфузии (табл. 32.3). В некоторых случаях они были естественного происхождения и обнаруживались у лиц, в анамнезе которых отсутствовали какие-либо указания на возможность аллоиммунизации. У некоторых здоровых лиц присутствовали антитела к нескольким редким антигенам, относящимся к разным групповым системам. Иногда такие антитела выявлялись как сопутствующие нескольким аллоиммунным антителам широкой специфичности. В качестве примера Daniels [6] приводит сыворотку миссис Tillet, донора O(I)CcDEe. Женщина имела 3 беременности, завершившиеся рождением здоровых детей, никогда ранее не получала гемотрансфузий. В сыворотке ее крови присутствовали антитела анти-Pt^a (700018), анти-M^s (MNS11), анти-Vw (MNS12), анти-Ri^a (MNS16), анти-Hut (MNS19), анти-Dantu (MNS25), анти-Or (MNS31), анти-Go^a (Rh30), анти-Rh32, анти-Evans (Rh37), анти-Wr^a (Di3), анти-Wd^a (Di5), анти-Rb^a (Di6), анти-ELo (Di8), анти-Bp^a (Di10), анти-Mo^a (Di11), анти-Vg^a (Di13),

анти-BOW (Di15), анти-NFLD (Di16), анти-Jn^a (Di17), анти-Tr^a (Di19), анти-Ls^a (Ge6), а также 8 других антител, специфичность которых установить не удалось.

Антитела к редким антигенам обнаруживали, как правило, случайно: при проведении пробы на индивидуальную совместимость, анализе причин ГБН, стандартизации тестовых реактивов анти-A, анти-B, анти-AB и др., проведении скрининга случайным образцом эритроцитов, содержащим редкий антиген, анализе мультиспецифических сывороток.

Присутствие в сыворотке антител к нескольким редким антигенам затрудняет установление их специфичности. Совокупно высокая частота реагирования сыворотки маскирует антитела с низкой частотой реагирования. Такова особенность мультиспецифических сывороток, в которых обнаруживают антитела к редким антигенам. В этих случаях применяют адсорбцию – элюцию, используя эритроциты, содержащие тот или иной, в том числе редкий, антиген. Исследование элюатов позволяет подтвердить или опровергнуть предполагаемую специфичность. Не следует также забывать, что адсорбция сывороток стандартными эритроцитами, несущими какой-либо заведомо известный антиген, может сопровождаться частичным или полным удалением антител другой специфичности и таким образом вносить дополнительные трудности.

Клиническое значение

Антигены и антитела серии 700 характеризуются как трансфузионно неопасные. Вместе с тем некоторые из них [анти-HJK (700049), анти-Kg (700045), анти-REIT (700054)] явились причиной тяжелых форм ГБН, для лечения которых потребовались обменные, в том числе внутриутробные гемотрансфузии (Ichikawa et al [11], Rouse et al [25]).

ГБН, обусловленная антителами анти-JFV (700044) и анти-JONES (700047), купировалась обменными гемотрансфузиями в сочетании с фототерапией (Kluge et al [15], Reid et al [22]).

Антитела к антигену Vi (700005) также послужили причиной развития ГБН (Wadlington et al [31]).

Антитела анти-By (700002), анти-Re^a (700019) и анти-RASM (700040) выявляли на эритроцитах новорожденных, однако симптомокомплекса ГБН они не вызвали (Simmons, Were [27], Guevin et al [8], Brown et al [1], Rowe, Howell [26]).

Хотя антитела к антигенам серии 700 не создают больших проблем для трансфузиологов, они все же представляют потенциальную опасность, поскольку могут остаться не выявленными при проведении пробы на индивидуальную совместимость перед гемотрансфузией. Присутствие антител к редким антигенам в тестовых реагентах может явиться причиной ошибок при фенотипировании доноров и реципиентов.

Характеристика антител к редко встречающимся антигенам

Антитела к антигену	Частота антител*	Специфичность сыворотки	Источник
By 002	1 : 7 987 0 : 2 000	мульти**	[12, 21, 27]
Chr ^a 003		моно***	[14]
Bi 005		моно	[31]
Bx ^a 006	1 : 23 081 0 : 8 000	мульти	[3, 13, 21]
To ^a 017	48 : 300 66 : 5 704	моно	[5, 7, 16]
Pt ^a 018		мульти	[4, 19, 32]
Re ^a 019	0 : 2 358	моно	[8, 26]
Je ^a 021	1:100 000	моно	[28]
Hey 023	0 : 3 060	мульти	[30, 33]
Li ^a 028		моно	[24]
Milne 039	58 : 1 242	моно	[20]
RASM 040	0 : 543	моно	[1]
Ol ^a 043		мульти	[17]
JFV 044	0 : 534	моно	[15]
Kg 045		моно	[11]
JONES 047	0 : 2 000	мульти	[22]
HJK 049		моно	[25]
HOFM 050		моно	[10]
SARA 052	1 : 3 150	мульти	[29]
REIT 054		моно	[6]
SHIN	1 : 1 662 0 : 19 380	мульти	[18]

* число носителей данных антител из общего количества обследованных доноров,
 ** сыворотка мультиспецифическая, содержит антитела ко многим редко встречающимся антигенам, *** сыворотка содержит моноспецифические антитела.

Список литературы

1. *Brown A., Plantos M., Moore B.P.L., Jones T.* RASM, a 'new' low-frequency blood group antigen // *Vox Sang.* – 1986. – V. 51. – P. 133–135.
2. *Cleghorn T.E.* The frequency of the Wr^a, By and M^g blood group antigens in blood donors in the South of England // *Vox Sang.* – 1960. – V. 5. – P. 556–560.
3. *Contreras M., Lubenko A., Armitage S.* et al. Frequency and inheritance of the Bx^a (Box) antigen // *Vox Sang.* – 1980. – V. 39. – P. 225–228.

4. *Contreras M., Stebbing B., Armitage S.E., Lubenko A.* Further data on the Pt^a antigen // *Vox Sang.* – 1978. – V. 35. – P. 181–183.
5. *Crossland J.D., Kornstad L., Giles C.M.* Third example of the blood group antigen To^a // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 280–282.
6. *Daniels G.L.* Human Blood Groups. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
7. *Gralnick M.A., Sherwood G.K., De Peralta F., Schmidt P.J.* Torkildsen: experience with the low-incidence antigen in the United States [Abstract] // *Prog. 24-th Ann. Mtg. Am. Ass. Blood Banks*, 1987. – P. 105–106.
8. *Guevin R.-M., Taliano V., Fiset D.* et al. L' antigene Reid, un nouvel antigene prive // *Rev. Franc. Transfus.* – 1971. – V. 14. – P. 455–459.
9. *Herron R., Smith G.A., Young D., Smith D.S.* Partial characterization of the human erythrocyte antigen Pt^a // *Vox Sang.* – 1989. – V. 56. – P. 112–116.
10. *Hoffmann J.J.M.L., Overbeeke M.A.M., Kaita H., Loomans A.A.H.* A new, low incidence red cell antigen (HOFM), associated with depressed C antigen // *Vox Sang.* – 1990. – V. 59. – P. 240–243.
11. *Ichikawa Y., Sato C., McCreary J., Lubenko A.* Kg, a new low-frequency red blood cell antigen responsible for hemolytic disease of the newborn // *Vox Sang.* – 1989. – V. 56. – P. 98–100.
12. *Jakobowisz R., Albrey J.A., McCulloch W.J., Simmons R.T.* A further example of anti-By (Batty) in the serum of a woman whose red cells are of A_x (A_o) subgroup of group A // *Med. J. Aust.* – 1969. – V. ii. – P. 294–296.
13. *Jenkins W.J., Marsh W.L.* Autoimmune haemolytic anaemia // *Lancet.* – 1961. – V. ii. – P. 16–18.
14. *Kissmeyer-Nielsen F.* A new rare blood-group antigen, Chr^a // *Vox Sang.* (old series). – 1955. – V. 5. – P. 102–103.
15. *Kluge A., Roelcke D., Tanton E.* et al. Two examples of a new low-frequency red cell antigen, JVF // *Vox Sang.* – 1988. – V. 55. – P. 44–47.
16. *Kornstad L.* A rare blood group antigen, Ol^a (Oldeide), associated with weak Rh antigens // *Vox Sang.* – 1986. – V. 50. – P. 235–239.
17. *Kornstad L., Oyen R., Cleghorn T.E.* A new rare blood group antigen To^a (Torkildsen) and an unsolved factor Skjelbred // *Vox Sang.* – 1968. – V. 14. – P. 363–368.
18. *Nakajima H., Satoh H., Komatsu F.* et al. SHIN, a low frequency red cell antigen, found in two Japanese blood donors // *Hum. Hered.* – 1993. – V. 43. – P. 69–73.
19. *Pinder L.B., Farr D.E., Woodfield D.G.* Milne, a new low-frequency antigen // *Vox Sang.* – 1984. – V. 47. – P. 290–292.
20. *Pinder L.B., Staveley J.M., Douglas R., Kornstad L.* Pt^a: a new private antigen // *Vox Sang.* – 1969. – V. 17. – P. 303–305.
21. *Race R.R., Sanger R.* Blood Groups in Man. – 6-th ed. – Oxford: BSP, 1975. – 659 p.
22. *Reid M., Fisher M.L., Green C.* et al. A private red cell antigen, Jones, causing haemolytic disease of the newborn // *Vox Sang.* – 1989. – V. 57. – P. 77–80.
23. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* The Blood Group Antigen: FactsBook. – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
24. *Riches R.A., Laycock C.M.* A new 'private' antigen Li^a (Livesey) // *Vox Sang.* – 1980. – V. 38. – P. 305–309.
25. *Rouse D., Weiner C., Williamson R.* Immune hydrops fetalis attributable to anti-HJK // *Obstet. Gynecol.* – 1990. – V. 76. – P. 988–990.
26. *Rowe G.P., Howell P.* Two further examples of the low-frequency antigen Re^a (Reid) // *Vox Sang.* – 1985. – V. 49. – P. 400–402.
27. *Simmons R.T., Were S.O.M.* A 'new' family blood group antigen and antibody (By) of rare occurrence // *Med. J. Aust.* – 1955. – V. ii. – P. 55–59.
28. *Skov F.* A new rare blood group antigen Je^a // *Vox Sang.* – 1972. – V. 23. – P. 461–463.

29. *Stern D.A., Hawksworth D.N., Watt J.M., Ford D.S.* A new low-frequency antigen, 'SARAH' // *Vox Sang.* – 1994. – V. 67. – P. 64–67.
30. *Strohm P.L.* The Hey antigen and antibody: a second family study and the first example of an IgG anti-Hey // *Vox Sang.* – 1982. – V. 43. – P. 31–34.
31. *Wadlington W.B., Moore W.H., Hartmann R.C.* Maternal sensitization due to Bi. A presumed 'new private' red cell antigen // *Amer. J. Dis. Child.* – 1961. – V. 101. – P. 623–630.
32. *Young D.J., Smith D.S.* A further example of the low frequency antigen Pt^a // *Clin. Lab. Haemat.* – 1983. – V. 5. – P. 307–312.
33. *Yvart J., Gerbal A., Salmon C.* A 'new' private antigen: Hey // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 41–44.

Глава 33.

Полиагглютинабельность эритроцитов

Способность эритроцитов агглютинироваться многими сыворотками – полиагглютинабельность – не связана с их принадлежностью к той или иной группе крови. Эритроциты приобретают полиагглютинабельные свойства под действием бактериальных и вирусных гликозилаз. Эти ферменты, отщепляя поверхностные моносахаридные и ацетильные группы гликопротеинов и гликолипидов мембраны эритроцитов, высвобождают скрытые в ее толще криптагглютиногены (криптантигены). Модифицированные таким образом эритроциты легко агглютинируются иммуноглобулинами класса М, присутствующими в крови подавляющего большинства людей.

Гомозиготность по редким генам и соматические мутации, нарушающие синтез олигосахаридов на клеточной мембране, также могут служить причиной появления криптантигенов на эритроцитах (см. сводку 33.1).

Весьма ценными для изучения и идентификации типов полиагглютинабельности оказались лектины. Не будучи по своей природе иммуноглобулинами, они тем не менее реагируют с определенными структурами мембраны эритроцитов как специфические антитела (табл. 33.2) (Beck [3, 4], Bird [10, 11, 13], Horn [52], Judd [58, 59], Levene и соавт. [67], Vaith, Uhlenbruck [101]).

Приобретенная полиагглютинабельность

Приобретенная полиагглютинабельность может быть микробного и не микробного генеза.

Полиагглютинабельность микробного генеза наблюдается при септицемии, кишечных, респираторных, раневых инфекциях, опухолях и обструктивных процессах, когда микробные ферменты в избытке попадают в кровоток (Beck [3], Bird [10]). Кратковременные эпизоды полиагглютинабельности эритроцитов описаны у здоровых лиц. Это имеет место при бессимптомных инфекциях (Judd [58], Bird [10]).

Криптантигены на эритроцитах больных выявляют с помощью лектинов иногда задолго до развития симптомов инфекции (Bird [10]). Полиагглютинабельность микробного генеза имеет переходящий характер: ослабевает по мере уменьшения клинических проявлений инфекционного заболевания и прекращается по выздоровлению.

Эритроциты могут обрести полиагглютинабельные свойства *in vitro* в результате контаминации бактериями или обработки ферментами растительного, животного и бактериального происхождения.

Сводка 33.1. Классификация полиагглютинабельности

I. Приобретенная

1.1. Микробная – высвобождение микробными энзимами криптантигенов Т, Tk, Th, Tx и приобретенного В-антигена.

1.2 Немикробная (персистентная) – блокада биосинтеза соматическими мутациями, образование криптантигенов Tn и Th.

II. Наследственно обусловленная

Наследование антигенов Sd(a++) (Cad), HEMPAS, NOR и Hyde Park.

III. Незвестного генеза

Образование антигенов VA и Tr.

Т-активация

В 30-х годах XX века Hubener, Thomsen и Friedenreich [41] описали явление Т-активации, или Т-полиагглютинабельности, получившее название «феномен Хюбнера – Томсена – Фриденрейха». Этот серологический феномен является результатом воздействия на эритроциты микробных сиалидаз, которые расщепляют О-связанные дисиалотетрасахариды, входящие в состав сиалогликопротеинов, гликофорина А и В, а также ряда других гликопротеинов и гликолипидов.

Антигенная Т-детерминанта располагается в области терминальной D-галактозы, связанной в положении $\beta 1,3$ с N-ацетилгалактозамином (табл. 33.2). Активация антигенной Т-детерминанты приводит к ослаблению экспрессии антигенов М и N системы MNS (Vaith, Uhlenbruck [101]) и одновременно уменьшает электрический заряд эритроцитов. Такие клетки приобретают способность агглютинироваться лектином *Glycine soja* (Bird [12]). Сиалидазы бактерий *Clostridium perfringens*, *Vibrio cholerae*, пневмококков и вируса инфлюэнцы также способны вызвать активацию криптантигена Т. Последняя чаще происходит у детей, чем у взрослых. Особенно часто Т-активация отмечалась у детей с нарушениями функции тонкого кишечника (Seger и соавт. [91, 92]).

Таблица 33.1

Реакции лектинов с крипт- и панагглютиногенами

Лектин	T	Th	Tk	Tx	Tn	Sd (a++)	Hyde Park	Tr	Источник
<i>Arachis hypogaea</i>	+	+	+	+	нд	–	сл	+	[9]
<i>Vicia hircanica</i>	+	+	+		нд	–	+	нд	[69]
<i>Vicia cretica</i>	+	+	–	–	нд	–	сл	нд	[22]
<i>Vicia villosa</i>	+	+	–		+	+	+	+	[18]
<i>Griffonia simplicifolia</i>	–	–	+	–	нд	–	+	+	[61]
<i>Medicago disciformis</i>	+	+	–	–	нд	нд	+	нд	[15]
<i>Dolichos bifloris</i>	–	–	–	–	+	+	–	нд	[12]
<i>Salvia sclarea</i>	–	–	–	–	+	–	–	+	[17]
<i>Salvia horminum</i>	–	–	–	–	+	+	сл	+	[17]
<i>Leonurus cardiaca</i>	сл	–	–	–	–	+	–	нд	[16]
<i>Glycine soja</i>	+	–	–	–	+	+	0/±	нд	[12]

Примечание. сл – слабая реакция, «0/±» – реакция только с сильным образцом, нд – нет данных.

Как «арахисассоциированную полиагглютинабельность» обозначают активацию криптантигенов T, Tk, Th, Tx или Tg. Указанные детерминанты реагируют с лектином *Arachis hypogaea*. Эритроциты 52 из 9672 больных агглютинировались этим лектином, однако лишь у одного имела место полиагглютинабельность (Rawlinson, Stratton [83]).

Получены моноклональные антитела со специфичностью анти-T. Для этого предварительно иммунизировали грызунов десенсиблированными эритроцитами (Metcalfе и соавт. [73], Rahman и соавт. [82], Seitz и соавт. [93]) или синтетическими гликоконъюгатами (Clausen и соавт. [31], Longenecker и соавт. [71]).

Некоторые моноклональные антитела анти-Le^a перекрестно реагировали с T-активированными эритроцитами Le(a-) (Pisacka, Strambergova [81]).

T-полиагглютинабельность иногда сочеталась с развитием гемолиза (Mollison и соавт. [74]). Не установлено, обусловлено это хрупкостью мембраны эритроцитов или способностью анти-T-антител активировать комплемент. Уремический синдром и гемолиз, отмеченный у детей при пневмококковой инфекции, мог быть опосредован бактериальными сиалидазами.

Гемолитические реакции у новорожденных с некротическим энтероколитом после переливания им плазмы или цельной крови Mollison и соавт. [74], Engelfriet и соавт. [40] связывали с наличием у детей T-активированных эритроцитов, с которыми реагировали анти-T-антитела, содержащиеся в использованных трансфузионных средах.

T-активация эритроцитов, тромбоцитов и эпителия почечных клубочков описана Klein и соавт. [65], Seger и соавт. [90] у больных гемолитической анемией, тромбоцитопенией и почечной недостаточностью соответственно.

Лейкоциты и тромбоциты лиц, имевших T-полиагглютинабельные эритроциты, экспрессировали T-антиген (Husell и соавт. [53]).

Th-активация

Th-полиагглютинабельность, изученная Bird и соавт. [23] в 1978 г., отличалась от T-полиагглютинабельности реакцией эритроцитов с лектинами и, как позднее было показано, представляла собой начальную форму T-активации.

Th-активация эритроцитов инициировалась сиалидазой бактерий *Corynebacterium aquaticum* (Sondag-Thull и соавт. [94]). Сиалидаза *Vibrio cholerae* в условиях мягкого гидролиза также вызывала Th-активацию *in vitro*. Высвобождение сиаловых кислот в количестве менее 20 мкг на 10¹⁰ эритроцитов вызывало Th-активацию. Применение более высокой концентрации сиалидаз приводило к T-активации (Sondag-Thull и соавт. [94]). Возможно, в результате Th-активации происходит отщепление одного остатка сиаловой кислоты от тетрасахарида, экспрессирующего терминальную галактозу, но не от дисахарида Galβ1 → 3GalNAc, характерного для T-активации.

Эритроциты 22 из 200 новорожденных обладали признаками Th-активации без полиагглютинабельности, у матерей 6 из них также наблюдалась Th-активация (Wahl

и соавт. [102]). Большой перитонитом, развившимся в результате перфорации стенки толстой кишки опухолью, умер в результате выраженного внутрисосудистого гемолиза, который мог быть обусловлен Th-активацией эритроцитов (Levene и соавт. [68]).

Не исключено, что персистирующая форма Th-активации клеток крови является результатом незавершенного биосинтеза. Th-активация при отсутствии инфекции выявлена у 5 из 7 детей, больных гипопластической анемией (Herman и соавт. [50]), а также у больного миелодисплазией (Janvier и соавт. [57]).

Тк-активация

Криптантген Тк появляется после обработки эритроцитов папаином. Тк-активация не сопровождается вымыванием из эритроцита сиаловой кислоты (Bird, Wingham [21]) и отличается от Т-активации характером реагирования активированных эритроцитов с лектином GSII из семян *Griffonia simplicifolia*. Последний реагирует только с Тк-активированными клетками и считается Тк-специфическим (Judd и соавт. [61]).

Лектин *Vicia hircanica* содержит разделяемые Т- и Тк-специфические фракции, реагирующие с Т- и Тк-антигенами соответственно (Liew, Bird [69]).

Путем иммунизации мышей эритроцитами, модифицированными эндо-β-галактозилазой, были получены моноклональные антитела анти-Тк (Meichenin и соавт. [72]).

Тк-полиагглютинабельность отмечается при инфекции, вызываемой *Bacteroides fragilis* (Inglis и соавт. [54]). В качестве других инфекционных агентов, способных вызвать Тк-полиагглютинабельность, отмечены *Serratia marcescens*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* (Judd и соавт. [58, 59]). Эндо- и экзо-β-гликозилазы, вырабатываемые этими микроорганизмами, расщепляют олигосахариды в положении Galβ1 → 4GlcNAc. Эти олигосахариды обуславливают АВН- и Ii-активность и содержат терминальные N-ацетилгалактозаминовые остатки, являющиеся Тк-рецепторами (Doinel и соавт. [38, 39], Judd [60]).

Таблица 33.2

Биохимическая природа полиагглютинабельности

Полиагглютинабельность	Обуславливающая структура
Т	Galβ1→3GalNAc-Ser/Thr
Tn	GalNAc-Ser/Thr
Сиалил-Tn	GalNAc-Ser/Thr 6 ↑ NeuAcα2
Нормальный полисахарид	NeuAcα2→3Galβ1→3GalNAc-Ser/Thr 6 ↑ NeuAcα2

Эритроциты, подвергшиеся Тк-трансформации, содержат уменьшенное количество антигенов ABO и Ii (Andreu и соавт. [1], Inglis и соавт. [55]). Активность лектина GSII ингибировалась N-ацетилглюкозамином (Judd и соавт. [61], Iyer и соавт. [56]). Моноклональные антитела анти-Тк нейтрализовались полисахаридом GlcNAc β 1 \rightarrow 3Gal β 1 \rightarrow 4Gal β \rightarrow R, адсорбированным на силиконовых частицах (Meichenin и соавт. [72]). Эндо- β -галактозидазы, продуцируемые *Bacteroides fragilis*, *Escherichia freundii* и *Flavobacterium keratolyticus*, также оказались способными вызвать Тк-активацию эритроцитов *in vitro* (Meichenin и соавт. [72], Doinel и соавт. [39], Liew и соавт. [70]).

Тк-полиагглютинабельность часто ассоциирована с приобретенным В-антигеном.

Скрытый антиген Тх

Антиген Тх на эритроцитах детей с пневмококковой инфекцией идентифицировали Bird и соавт. [26]. Модификацию эритроцитов вызывали также супернатанты культур пневмококков, выделенные от больных. Антиген Тх отличается от Т реакцией с лектином *Vicia cretica*. Обработка Тх-активированных эритроцитов папаином приводила лишь к незначительному снижению экспрессии антигена Тх (Bird и соавт. [26]). У одной женщины с миелодиспластическим синдромом, у которой отсутствовали признаки инфекции, описана персистирующая форма Тх-полиагглютинабельности, наблюдавшейся в течение 5 лет (Pisacka и соавт. [80]).

Приобретенный В-антиген

Феномен приобретенного антигена В описан в разделе *Системы ABO и Hh*. Он обусловлен микробным деацетилизацией, превращающим N-ацетилгалактозамин на эритроцитах группы A(II) в галактозамин. Такая модификация приводит к появлению на эритроцитах В-подобного антигена, который распознают многие образцы моноклональных анти-В-антител. Эритроциты с приобретенным антигеном В часто проявляют Тк- и иногда Т- или Тh-полиагглютинабельность.

Полиагглютинабельность, не связанная с инфекциями

Тn-активация

Известен вариант Тn-полиагглютинабельности, при которой наблюдается смешанная агглютинация эритроцитов. Полиагглютинабельность, таким образом, распространяется лишь на часть клеток (Daussett и соавт. [36] Moreau и соавт. [75]). От 30 до 90 % клеток агглютинируются антителами анти-Тn, остальные имеют фенотип Тn(-) (Levene и соавт. [67]). Эпитопы Тn, подобно Т, расположены на O-связанных олигосахаридах гликофоринов А и В (Dahr и соавт. [35]). Антигенная детерминанта Тn представляет собой N-ацетилгалактозаминовый остаток, присоединенный к серину или треонину (Dahr и соавт. [34, 35], Sturgeon и соавт. [97]). Иногда он связан с сиаловыми кислотами и образует антигенную детерминанту сиалил-Тn (Kjeldsen и соавт. [64]).

Антигенная детерминанта Tn иногда экспрессируется в связи с дефектом биосинтеза олигосахаридов. Причина этого – соматическая мутация, но не воздействие микробных протеаз (Bird и соавт. [14, 24]). Лиганд Tn является биосинтетическим предшественником T – типичного сиалотетрасахарида, свойственного эритроцитарным сиалогликопротеинам. На эритроцитах, обладающих свойствами Tn-полиагглютинабельности, трансформации детерминанты Tn в T не происходит из-за дефицита фермента T-трансферазы – β -3-D-галактозилтрансферазы (Berger и соавт. [6], Cartron и соавт. [29]). Недостаточное содержание указанного энзима обусловлено соматической мутацией полипотентных стволовых кроветворных клеток и клональной пролиферацией Tn-активированных эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов и лимфоцитов (Brouet и соавт. [28], Cartron, Nurden [30], Vainchenker и соавт. [100]). Tn-активированные эритроциты не являются полностью дефектными по содержанию T-трансферазы, некоторое количество нормальных тетрасахаридов на таких клетках несут молекулы гликофоринов (Blumenfeld и соавт. [27]).

Tn-активированные эритроциты несут ослабленные антигены M и N, на них снижена экспрессия криптангена T (Bird и соавт. [20], Sturgeon и соавт. [97, 98]). Обработка эритроцитов папаином приводит к разрушению антигена Tn (Gunson и соавт. [48], Mylleyla и соавт. [76]).

Иммунодоминантной группировкой антигена Tn является N-ацетилгалактозамин, поэтому Tn-активированные эритроциты агглютинируются лектинами, распознающими антиген A, такими как *Dolichos bifloris* и *Helix pomatia* (Bird и соавт. [14], Gunson и соавт. [48], Mylleyla и соавт. [76]). Лектин *Salvia sclarea* более специфичен по отношению к антигену Tn (Bird, Wingham [17]). Эритроциты, несущие антиген Tn, интенсивнее агглютинируются сыворотками, содержащими антитела анти-A (Mylleyla и соавт. [76]). Получено большое количество мышинных МКА со специфичностью анти-Tn (Metcalfе и соавт. [73], Longenecker и соавт. [71], Kjeldsen и соавт. [64], Hironashi и соавт. [51], Roxby и соавт. [87], Springer и соавт. [96], Takahashi и соавт. [99], Numata и соавт. [78], Bigbee и соавт. [7], King и соавт. [63], O'Boyle и соавт. [79]). Некоторые из них перекрестно реагировали с сиалил-Tn-детерминантой (O'Boyle и соавт. [79]). Все указанные моноклональные реагенты, подобно аллогенным анти-Tn, присутствующим у большинства взрослых, реагировали только с Tn-положительной популяцией эритроцитов и, таким образом, демонстрировали картину смешанной агглютинации.

Tn-полиагглютинабельность часто ассоциирована с гемолитической анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией (Beck [3], Mollison и соавт. [74]).

Иногда Tn-полиагглютинабельность выявляли у здоровых доноров крови (Beck [3], Mylleyla и соавт. [76], Bird и соавт. [25]).

Tn-полиагглютинабельность чаще временная, однако известны варианты, имеющие персистирующий характер, и переходящие из одного типа полиагглютинабельности в другой (Bird и соавт. [24]).

Имеются три сообщения о транзитной форме Tn-полиагглютинабельности у маленьких детей. Эта форма, вероятно, обусловлена задержкой формирования

полноценной Т-трансферазы (Wilson и соавт. [104], Schultz и соавт. [89], Rose и соавт. [86]).

Vigbee и соавт. [7] с помощью МКА анти-Tn и проточной цитофлюориметрии показали, что содержание Tn-активированных эритроцитов в периферической крови здоровых доноров менее 1×10^{-6} .

Baldwin и соавт. [2], Bird и соавт. [24] наблюдали больных острым миелолейкозом, эритроциты которых проявляли Tn-полиагглютинабельность.

Ness и соавт. [77] высказали предположение, что Tn-полиагглютинабельность может являться маркером предлейкемического состояния. Соответственно, такие лица должны быть подвергнуты тщательному клиническому обследованию.

В одном из исследований Tn-активные клетки были выявлены в 5 из 725 пунктов костного мозга. По результатам этих 5 анализов у 2 лиц был впервые диагностирован острый миелолейкоз, у 3 он развился позднее (Roxby и соавт. [88]). Tn-активные клетки исчезали на фоне проводившейся химиотерапии. Их обнаруживали в пунктах костного мозга на протяжении 8–12 мес. до того, как в периферической крови появились Tn-полиагглютинабельные эритроциты. У некоторых больных острым миелолейкозом количество Tn-активных эритроцитов и гранулоцитов в периферической крови, а также Tn-активных эритроидных предшественников в костном мозге увеличивалось по мере прогрессирования заболевания (Roxby и соавт. [87, 88]). Tn-полиагглютинабельность эритроцитов была также ассоциирована с миелодиспластическими состояниями (Bird и соавт. [25], Janvier и соавт. [57]).

Полиагглютинабельность опухолевых клеток

T и Tn являются криптангенами и присутствуют на эпителиальных клетках в области углеводных цепей гликопротеинов и гликолипидов. Установлено, что указанные антигены экспрессирует до 90 % клеток карцином (как первичных опухолей, так и метастазов) в результате незавершенного синтеза нормальных групповых антигенов (Springer [95]). Сиалилированная форма Tn также нередко экспрессируется клетками карцином. Вместе с тем сиалил-Tn выявляли также в здоровых тканях. Было установлено, что преобладание эпителиальной плотности Tn по сравнению с T на клетках опухолей свидетельствует о их высокой способности к метастазированию. Установление корреляции между злокачественностью опухоли и снижением титра циркулирующих анти-T-антител привело к разработке диагностического теста на озлокачествление, а иммунотерапия с помощью вакцин, приготовленных из T- и Tn-активированных клеток, оказалась эффективной при профилактике рецидивов рака молочной железы (Desai [37]).

Анти-Tk МКА реагировали с 48 % клеток карцином толстой и прямой кишки человека (Meichenin и соавт. [72]). Вакцинация крыс Tk-активированными эритроцитами предупреждала их заражение опухолями. При этом протективный эффект наблюдали только в тех случаях, когда животным прививали опухоли Tk+, но не Tk-.

Наследуемые формы полиагглютинабельности

Антиген Sd(a++) (Cad)

Антиген Sd^a встречается с частотой около 91 % и обладает выраженной вариабельностью экспрессии. Чрезвычайно редко встречается его высокоагглютинабельная форма, обозначенная как Sd(a++) или Cad. Иммунодоминантной группировкой антигена Sd^a является N-ацетил-D-галактозамин, связанный с галактозой через β-связь. Эритроциты фенотипа Sd(a++) агглютинируются лектинами *Dolichos bifloris* и *Helix pomatia*, однако их можно различить от Tn-активированных клеток с помощью лектинов *Salvia sclarea* и *Leonurus cardiaca*.

Дисэритропоэтическая анемия типа II (HEMPAS)

Эритроциты больных с редкой патологией – дисэритропоэтической анемией типа II, обусловленной гомозиготностью по редкому рецессивному гену, агглютинируются при 20 °С или подвергаются лизису при 37 °С в присутствии специфических антител класса IgM, связывающих комплемент. Такие антитела присутствуют в сыворотках крови примерно одной трети здоровых лиц (Crookston и соавт. [32, 33]). Эритроциты больных несут ослабленный антиген H, в то время как экспрессия i повышена (Bird, Wingham [19], Crookston и соавт. [32, 33], Rochant, Gerbal [85]). В литературе описано более 250 случаев указанной патологии, большинство больных – выходцы из Южной Италии (Wickramasinghe [103]).

Биохимические дефекты эритроцитов больных с HEMPAS (врожденная дисэритропоэтическая анемия тип II) обусловлены дефицитом N-ацетилглюкозаминтрансферазы II или α-маннозидазы II. Дефицит этих ферментов обуславливает необычное разветвление N-гликанов гликопротеинов, особенно на протеинах полос 3 и 4.5 (транспортёр глюкозы), содержащих повторяющиеся ацетиллактозаминовые группировки (Fukuda и соавт. [43, 44]). В свою очередь это приводит к появлению криптантгена, полиагглютинабельности эритроцитов и активации системы комплемента. При этом в избыточном количестве экспрессируются N-ацетиллактозаминилцерамиды, обладающие i-антигенной активностью. Возможной причиной является дефект регуляторных генов, ответственных за транскрипцию. При обследовании итальянских семей был картирован патологический ген CDAN2, расположенный на хромосоме 20 в позиции 20q11.2 (Gasparini и соавт. [45]). У больных из других этнических групп (ирландцы, англичане) выявлена другая мутация в участке сплайсинга, приводившая к нарушению транскрипции гена MII (Fukuda [42], Wickramasinghe [103]).

Полиагглютинабельность NOR

Полиагглютинабельность NOR обнаружена в 2 семьях. Ген, ответственный за появление этого феномена имел доминантный тип наследования (Harris и соавт. [49], Kusnierz-Alejska и соавт. [66]). Всего было выявлено 9 индивидов в 2 поколениях, их эритроциты агглютинировались IgM-антителами 70–75 %

АВО-совместимых сывороток взрослых. Сыворотки новорожденных с их эритроцитами не взаимодействовали. Реакции эритроцитов фенотипа NOR усиливались после их обработки папаином и сиалидазой, но ослабевали в результате действия α -галактозидазы. Полиагглютинабельность NOR полностью устранялась при добавлении жидкости из кист яичников. Путем тонкослойной хроматографии гликолипидов из эритроцитов NOR была выделена одна большая полоса и несколько полос, значительно меньших размеров. Эти клетки содержали нейтральные гликолипиды в сочетании с необычной олигосахаридной структурой, вероятно, связанной с α -галактозными остатками (Kusnierz-Alejska и соавт. [66]).

Полиагглютинабельность Hyde Park

Полиагглютинабельные свойства эритроцитов в сочетании с редким вариантом гемоглобина выявлены в одной большой южноафриканской семье. Среди членов семьи были представители различных этнических групп. Обследованы 35 членов семьи, у 12 был редкий вариант гемоглобина Hyde Park и полиагглютинабельные эритроциты. Этого не отмечено среди остальных 23 лиц (Bird и соавт. [8]). Поскольку ранее не наблюдалось сочетания редких типов гемоглобина и полиагглютинабельности, термин «Гайд-Парк» был предложен для обозначения еще одного вида полиагглютинабельности.

Эритроциты фенотипа O, N+ Hyde Park в серологических реакциях демонстрировали следующие характеристики.

1. Агглютинация с небольшим (7 из 40) количеством нормальных сывороток здоровых лиц.
2. Повышенные агглютинабельные свойства с лектинами *Vicia graminea* и *Ulex eueuropaeus*, аллогенными анти-I и анти-i, реакции обычной интенсивности с кроличьими и моноклональными антителами анти-N.
3. Агглютинация с анти-Tn МКА, но отрицательные результаты реакции с лектином *Salvia sclarea*, специфичным в отношении антигена Tn.
4. Агглютинация с лектинами *Glycine soja*, *Sophora japonica* и *Arachis hypogaea*, выявляющими десилилированные O-гликаны.
5. Агглютинация с лектином *Vicia hircanica*, специфично реагирующим с N-ацетилглюкозамина.

Такие серологические характеристики в сочетании с результатами биохимических исследований дают основания полагать, что причиной полиагглютинабельности в данном случае являются две не связанные между собой аномалии. Одна из них связана с необычным сиалилированием O-гликанов, другая – с присутствием N-ацетилглюкозаминовых остатков на N-гликанах белков полос 3 (транспортёр анионов) и 4.5 (транспортёр глюкозы) (King и соавт. [62]). Природа взаимосвязей между указанными аномалиями неясна.

Полиагглютинабельность с неопределенным статусом

Полиагглютинабельность VA

Полиагглютинабельность VA встречается очень редко. Эритроциты с этим типом полиагглютинабельности реагируют с лектинами *Arachis hypogaea* и *Dolichos bifloris*, однако дают картину смешанной агглютинации с лектином *Helix pomatia* (Graninger и соавт. [46, 47]). Сочетание данного вида полиагглютинабельности со слабым антигеном Н наводит на мысль, что она может являться результатом действия микробной α -фукозилазы (Beck и соавт. [5], Graninger и соавт. [47]). В случае, описанном Graninger и соавт. [46, 47], VA-полиагглютинабельность носила персистирующий характер и сопровождалась гемолитической анемией. В другом случае (Beck и соавт. [5]) VA-полиагглютинабельность эритроцитов сочеталась с Tk-полиагглютинабельностью.

Полиагглютинабельность Tг

Полиагглютинабельность Tг выявлена всего у одного индивида (Reid и соавт. [84]). Характер реагирования эритроцитов Tг с панелью лектинов оказался уникальным (см. табл. 33.1), и это отличало их от всех ранее известных. Tг-активные эритроциты реагировали с МКА анти-T+Tn и анти-Tк. Результаты тестов с лектинами на окрашивание гликофоринов А, В и С в сочетании с повышенной электрофоретической подвижностью белка полосы 3 позволили предположить, что в этом случае снижено сиалилирование как N-, так и O-гликанов с наличием остатков $\beta 1 \rightarrow 4\text{Gal}$ и $\beta 1 \rightarrow 3\text{Gal}$. Высказано предположение, что полиагглютинабельность Tг может быть результатом нарушения функций одной из гликозилтрансфераз, предположительно $\alpha 1,6$ -сиалитрансферазы (Reid и соавт. [84]).

Список литературы

1. Andreu G., Doinel C., Cartron J.-P., Mativet S. Induction of Tk polyagglutination by *Bacteroides fragilis* culture supernatants: associated modifications of ABH and Ii antigens // Rev. Franc. Transfus. Immunohemat. – 1979. – V. 22. – P. 551–561.
2. Baldwin M.L., Barasso C., Ridolfi R.L. Tn-polyagglutinability associated with acute myelomonocytic leukemia // Amer. J. Clin. Path. – 1979. – V. 72. – P. 1024–1027.
3. Beck M.L. Blood group antigens acquired *de novo* // Blood Group Antigen and Disease / G. Garratty, ed. – Arlington: AABB, 1983. – P. 45–65.
4. Beck M.L. Red blood cell polyagglutination: clinical aspects // Semin. Hemat. – 2000. – V. 37. – P. 186–196.
5. Beck M.L., Nyers M.A., Moulds J. et al. Coexistent Tk and VA polyagglutinability // Transfusion. – 1978. – V. 18. – P. 680–684.
6. Berger E.G., Kozdrowski I. Permanent mixed-field polyagglutinable erythrocytes lack galactosyltransferase activity // FEBS Lett. – 1978. – V. 93. – P. 105–108.
7. Bigbee W.L., Langlois R.G., Stanker L.H. et al. Flow cytometric analysis of erythrocyte populations in Tn syndrome blood using monoclonal antibodies to glycoporphin A and the Tn antigen // Cytometry. – 1990. – V. 11. – P. 261–271.

8. *Bird A.R., Kent P., Moores P.P., Elliott T.* Haemoglobin M-Hyde Park associated with polyagglutinable red blood cells in South African family // *Brit. J. Haemat.* – 1988. – V. 68. – P. 459–464.
9. *Bird G.W.G.* Anti-T in peanuts // *Vox Sang.* – 1964. – V. 9. – P. 748–749.
10. *Bird G.W.G.* Clinical aspects of red blood cell polyagglutinability of microbial origin // *Blood Groups and Other Red Cell Surface Markers in Health and Disease* / C. Salmon, ed. – New York: Masson, 1982. – P. 55–64.
11. *Bird G.W.G.* Erythrocyte polyagglutination. // *Handbook Series in Clinical Laboratory Science* / T.J. Greenwalt, E.A. Steane, eds : Section D. Blood Banking. – V.1. – Cleveland: CRC Press, 1977. – P. 443–454.
12. *Bird G.W.G.* Lectins in immunohematology // *Transfus. Med. Rev.* – 1989. – V. 3. – P. 55–62.
13. *Bird G.W.G.* Complexity of erythrocyte polyagglutinability // *Human Blood Groups* / J.F. Mohn, R.W. Plunkett, R.K. Cunningham, R.M. Lambert eds.: 5-th Convoc. Immunol. – Buffalo, N.Y., Basel: Karger, 1977. – P. 335–343.
14. *Bird G.W.G., Shunton N.K., Wingham J.* Persistent mixed-field polyagglutination // *Brit. J. Haemat.* – 1971. – V. 21. – P. 443–453.
15. *Bird G.W.G., Wingham J.* ‘New’ lectins for the identification of erythrocyte cryptantigens and the classification of erythrocyte polyagglutinability: *Medicago disciformis* and *Medicago turbinata* // *J. Clin. Path.* – 1983. – V. 36. – P. 195–196.
16. *Bird G.W.G., Wingham J.* Anti-Cad lectin from the seeds of *Leonurus cardiaca* // *Clin. Lab. Haematol.* – 1979. – V. 1. – P. 57–59.
17. *Bird G.W.G., Wingham J.* Haemagglutinins for *Salvia* // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 163–166.
18. *Bird G.W.G., Wingham J.* Lectins for polyagglutinable red cells: *Cytisus scoparius*, *Spartium junceum* and *Vicia villosa* // *Clin. Lab. Hem.* – 1980. – V. 2. – P. 21–23.
19. *Bird G.W.G., Wingham J.* The action of seed and other reagents on HEMPAS erythrocytes // *Acta Haemat.* – 1976. – V. 55. – P. 174–180.
20. *Bird G.W.G., Wingham J.* The M, N and N_{Vg} receptors of Tn-erythrocytes // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 171–175.
21. *Bird G.W.G., Wingham J.* Tk: a new form of red cell polyagglutination // *Brit. J. Haemat.* – 1972. – V. 23. – P. 759–763.
22. *Bird G.W.G., Wingham J.* *Vicia cretica*: a powerful lectin for T- and Tn- but not for Tk- or other polyagglutinable erythrocytes // *J. Clin. Path.* – 1981. – V. 34. – P. 69–70.
23. *Bird G.W.G., Wingham J., Beck M.L.* et al. Th, a ‘new’ form of erythrocyte polyagglutination // *Lancet.* – 1978. – V. i. – P. 1215–1216.
24. *Bird G.W.G., Wingham J., Pippard M.J.* et al. Erythrocyte membrane modification in malignant diseases of myeloid and lymphoreticular tissues // *Brit. J. Haemat.* – 1976. – V. 33. – P. 289–294.
25. *Bird G.W.G., Wingham J., Richardson S.G.N.* Myelofibrosis, autoimmune haemolytic anaemia and Tn-polyagglutrinability // *Haematologia.* – 1985. – V. 18. – P. 99–103.
26. *Bird G.W.G., Wingham J., Seger R., Kenny A.B.* Tx, a ‘new’ red cell cryptantigen exposed by pneumococcal enzymes // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1982. – V. 25. – P. 215–216.
27. *Blumenfeld O.O., Lalezari P., Khorshidi M.* et al. O-linked oligosaccharides of glycophorins A and B in erythrocytes of two individuals with the Tn polyagglutinability syndrome // *Blood.* – 1992. – V. 80. – P. 2388–2395.
28. *Brouet J.-C., Vainchenker W., Blanchard D.* et al. The origin of human B and T cells from multipotent stem cells // *Eur. J. Immunol.* – 1983. – V. 13. – P. 350–352.
29. *Cartron J.-P., Andreu G., Cartron J.* et al. Demonstration of T-transferase deficiency in Tn-polyagglutinable blood samples // *Eur. J. Biochem.* – 1978. – V. 92. – P. 111–119.
30. *Cartron J.-P., Nurden A.T.* Galactosyltransferase and membrane glycoprotein abnormality in human platelets from Tn syndrome donors // *Nature.* – 1979. – V. 282. – P. 621–623.

31. *Clausen H., Stroud M., Parker J. et al.* Monoclonal antibodies directed to the blood group A associated structure, galactosyl-A: specificity and relation to the Thompsen-Freidenreich antigen // *Mol. Immunol.* – 1988. – V. 25. – P. 199–204.
32. *Crookston J.H., Crookston M.C., Burnie K. et al.* Hereditary erythroblastic multinuclearity associated with a positive acidified-serum test: a type of congenital dyserythropoetic anaemia // *Brit. J. Haemat.* – 1969. – V. 17. – P. 11–26.
33. *Crookston J.H., Crookston M.C., Rosse W.F.* Red-cell abnormalities in HEMPAS (hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified-serum test) // *Brit. J. Haemat.* – 1972. – V. 23 (Suppl.). – P. 83–91.
34. *Dahr W., Uhlenbruck G., Bird G.W.G.* Cryptic A-like receptor sites in human erythrocyte glycoproteins: proposed nature of Tn-antigen // *Vox Sang.* – 1972. – V. 27. – P. 29–42.
35. *Dahr W., Uhlenbruck G., Gunson H.H., van Der Hart M.* Molecular basis of Tn-polyagglutinability // *Vox Sang.* – 1975. – V. 29. – P. 36–50.
36. *Daussett J., Moullec J., Bernard J.* Acquired hemolytic anemia with polyagglutinability of red blood cells due to a new factor present in normal human serum (anti-Tn) // *Blood.* – 1959. – V. 14. – P. 1079–1093.
37. *Desai P.R.* Immunoreactive T and Tn antigens in malignancy: role in carcinoma diagnosis, prognosis, and immunotherapy // *Transfus. Med. Rev.* – 2000. – V. 14. – P. 312–325.
38. *Doinel C., Andreu G., Cartron J.-P. et al.* The Tk antigenic determinant studies on Tk-activated red blood cells with endoglycosidases // *Vox Sang.* – 1980. – V. 38. – P. 94–98.
39. *Doinel C., Rufin J.M., Andreu G.* The Tk antigenic determinant studies of Tk-activated red blood cells with endoglycosidases // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1981. – V. 24. – P. 109–116.
40. *Engelfriet C.P., Reesink H.W., Strauss R.G. et al.* Blood transfusion in premature or young infants with poluagglutination and activation of the T antigen // *Vox Sang.* – 1999. – V. 76. – P. 128–132.
41. *Friedenreich V.* The Thompsen Hemagglutination Phenomenon. – Copenhagen: Levin and Munksgaard, 1930.
42. *Fukuda M.N.* HEMPAS // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1999. – V. 1455. – P. 231–239.
43. *Fukuda M.N.* HEMPAS disease: genetic defect of glycosylation // *Glycobiology.* – 1990. – V. 1. – P. 9–15.
44. *Fukuda M.N., Masri K.A., Dell A. et al.* Incomplete synthesis of N-glycans in congenital dyserythropoetic anemia type II caused by a defect in the gene encoding α -mannosidase II // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1990. – V. 87. – P. 7443–7447.
45. *Gasparini P., Miraglia del Giudice E., Delaunay J. et al.* Localization of the congenital dyserythropoetic anemia II locus to chromosome 20q11.2 by genomewide search // *Amer. J. Hum. Genet.* – 1997. – V. 61. – P. 1112–1116.
46. *Graninger W., Poschmann A., Fisher K. et al.* ‘VA’, a new type of erythrocyte polyagglutination characterized by depressed H receptors and associated with hemolytic anemia. II. Observations by immunofluorescence, electron microscopy, cell electrophoresis and biochemistry // *Vox Sang.* – 1977. – V. 32. – P. 201–207.
47. *Graninger W., Rameis H., Fisher K. et al.* ‘VA’, a new type of erythrocyte polyagglutination characterized by depressed H receptors and associated with hemolytic anemia. I. Serological and hematological observations // *Vox Sang.* – 1977. – V. 32. – P. 195–200.
48. *Gunson H.H., Stratton F., Mullard G.W.* An example of polyagglutinability due to the Tn antigen // *Brit. J. Haemat.* – 1970. – V. 18. – P. 309–316.
49. *Harris P.A., Roman G.K., Moulds J.J. et al.* An inherited RBC characteristic, NOR, resulting in erythrocyte polyagglutination // *Vox Sang.* – 1982. – V. 42. – P. 134–140.
50. *Herman J.H., Shirey R.S., Smith B. et al.* Th activation in congenital hypoplastic anemia // *Transfusion.* – 1987. – V. 27. – P. 253–256.

51. *Hironashi S., Clausen H., Yamada T.* et al. Blood group A cross-reacting epitope defined by monoclonal antibodies NCC-LU-35 and -81 expressed in cancer of blood group) or B individuals: its identification as Tn antigen // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1985. – V. 82. – P. 7039–7043.
52. *Horn K.D.* The classification, recognition and significance of polyagglutination in transfusion medicine // Blood Rev. – 1999. – V. 13. – P. 36–44.
53. *Hysell J.K., Hysell J.W., Nichols M.E.* et al. *In vivo* and *in vitro* activation of T-antigen receptors on leukocytes and platelets // Vox Sang. – 1976. – V. 31 (Suppl.). – P. 9–15.
54. *Inglis G., Bird G.W.G., Mitchel A.A.B.* et al. Effect of *Bacteroides fragilis* on the human red cell membrane: pathogenesis of Tk polyagglutination // J. Clin. Path. – 1975. – V. 28. – P. 964–968.
55. *Inglis G., Bird G.W.G., Mitchel A.A.B., Wingham J.* Tk polyagglutination associated with reduced A and H activity // Vox Sang. – 1978. – V. 35. – P. 370–374.
56. *Iyer P.N.S., Wilkinson K.D., Goldstein I.J.* An N-acetyl-D-glucosamine binding lectin from *Bandeiraea simplicifolia* seeds // Arch. Biochem. Biophys. – 1976. – V. 177. – P. 330–333.
57. *Janvier D., Guignier F., Reviron M., Benbunan M.* Concomitant exposure of Tn and Th cryptantigens on the red cells of a patient with myelodysplasia // Vox Sang. – 1991. – V. 61. – P. 142–143.
58. *Judd W.J.* Microbial-associated forms of polyagglutination (T, Tk and acquired-B) // Polyagglutination: a Technical Workshop / M.L. Beck., W.J. Judd, eds. – Arlington: AABB, 1980. – P. 23–25.
59. *Judd W.J.* Review: polyagglutination // Immunohematology. – 1992. – V. 8. – P. 58–69.
60. *Judd W.J.* The role of exo- β -galactosidases in Tk-activation [Abstract] // Transfusion. – 1980. – V. 20. – P. 622.
61. *Judd W.J., Beck M.L., Hicklin B.L.* et al. BSII lectin: a second hemagglutinin isolated from *Banderaeiraea simplicifolia* seeds with affinity for type III polyagglutinable red cells // Vox Sang. – 1977. – V. 33. – P. 246–251.
62. *King M.J., Liew Y.W., Moores P.P., Bird G.W.G.* Enhanced reaction with *Vicia graminea* lectin and exposed terminal N-acetyl-D-glucosaminyl residues on a sample of human red cells with Hb M-Hyde Park // Transfusion. – 1988. – V. 28. – P. 549–555.
63. *King M.J., Parsons S.F., Wu A.M., Jones N.* Immunochemical studies on the differential binding properties of two monoclonal antibodies reacting with Tn red cells // Transfusion. – 1991. – V. 31. – P. 142–149.
64. *Kjeldsen T., Hakomori S., Springer G.F.* et al. Coexpression of sialosyl-Tn (NeuAc α 2 \rightarrow 6GalNAc α 1 \rightarrow O-Ser/Thr) and Tn (GalNAc α 1 \rightarrow O-Ser/Thr) blood group antigens in Tn erythrocytes // Vox Sang. – 1989. – V. 57. – P. 81–87.
65. *Klein P.J., Bulla M., Newman R.A.* et al. Thompsen-Freidenreich antigen in haemolytic uraemic syndrome // Lancet. – 1977. – V. ii. – P. 1025–1025.
66. *Kusnierz-Alejska G., Duk M., Storry J.* et al. NOR polyagglutination and St^a glycoporphin in one family: relation of NOR polyagglutination to terminal α -galactose residues and abnormal glycolipids // Transfusion. – 1999. – V. 39. – P. 32–38.
67. *Levene C., Levene N.A., Buskila D., Manny N.* Red cell polyagglutination // Transfus. Med. Rev. – 1988. – V. 2. – P. 176–185.
68. *Levene N.A., Levene C., Gekker K.* et al. Th polyagglutination with fatal outcome in a patient with massive intravascular hemolysis and perforated tumor of colon // Transfusion. – 1987. – V. 27. – P. 127–128.
69. *Liew Y.W., Bird G.W.G.* Separable anti-T and anti-Tk lectins from the seeds of *Vicia hyrcanica* // Vox Sang. – 1988. – V. 54. – P. 226–227.
70. *Liew Y.W., Bird G.W.G., King M.J.* The human erythrocyte cryptantigen Tk: exposure by an endo-beta-galactosidase from *Flavobacterium keratolyticus* // Rev. Franc. Transfus. Immunohemat. – 1982. – V. 25. – P. 639–641.

71. Longenecker B.M., Willian D.J., Maclean G.D. et al. Monoclonal antibodies and synthetic tumor-associated glycoconjugates in the study of the expression of Thompsen-Freidenreich-like and Tn-like antigens on human cancers // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1987. – V. 78. – P. 489–492.
72. Meichenin M., Rocher J., Galanina O. et al. Tk, a new colon tumor-associated antigen resulting from altered O-glycosylation // *Cancer Res.* – 2000. –V. 60. – P. 5499–5507.
73. Metcalfe S., Springer G.F., Svensen R.J., Tegtmeyer H. Monoclonal antibodies specific for human Thompsen-Freidenreich (T) and Tn-like blood group precursor antigens // *Prot. Biol. Fluids.* – 1985. – V. 32. – P. 765–768.
74. Mollison P.L., Engelfriet P., Contreras M. *Blood Transfusion in Clinical Medicine.* –10-th ed. – Oxford: BSP, 1997. – 1033 p.
75. Moreau R., Daussett J., Bernard J., Moullec J. Anemie hemolytique acquise avec polyaggtlutinabilitedes hematies par un nouveau facteur present dans le serum humain normal (anti-Tn) // *Bull. Memoires Soc. Med. Hop. Paris.* – 1957. – V. 20–21. – P. 569–587.
76. Mylleyla G., Furuhielm U., Nordling S. et al. Persistent mixed field polyagglutinability: electrokinetic and serological aspects // *Vox Sang.* – 1971. – V. 20. – P. 7–23.
77. Ness P.M., Garratty G., Morel P.A., Perkins H.A. Tn polyagglutination preceding acute leukemia // *Blood.* – 1979. – V. 54. – P. 30–34.
78. Numata Y., Nakada H., Fukui S. et al. A monoclonal antibody directed to Tn antigen // *Biochem. Biophys. Res.* – 1990. – V. 170. – P. 981–985.
79. O'Boyle K.P., Markowitz A.I., Khorshidi M. et al. Specificity analysis of murine monoclonal antibodies reactive with Tn, sialylated Tn, T, and monosialylated (2→6) T antigens // *Hybridoma.* – 1996. – V. 15. – P. 401–408.
80. Pisacka M., Karasova R., Prosicka M., Cermak J. Two cases of erythrocyte cryptantigen reactive with Arachis hypogae in association with myelodysplastic syndrome [Abstract] // *VI Reg. Eur. Cong. Int. Soc. Blood Transfus.* – 1999 – P.81.
81. Pisacka M., Strambergova M. Activation of Thompsen-Freidenreich antigen on red cells: possible source of errors in antigen typing with some monoclonal antibodies // *Vox Sang.* – 1994. – V. 66. – P. 300.
82. Rahman A.F.R., Longenecker B.M. A monoclonal antibody specific for the Thompsen-Freidenreich cryptic T antigen // *J. Immunol.* – 1982. – V. 129. – P. 2021–2024.
83. Rawlinson V.I., Stratton F. Incidence of T activation in a hospital population // *Vox Sang.* – 1984. – V. 46. – P. 306–317.
84. Reid M.E., Halverson G.R., Lee A.H. et al. Tr: a new type of polyagglutination [Abstract] // *Transfusion.* – 1998. – V. 38. – 100s.
85. Rochant H., Gerbal A. Polyagglutinabilite due a l'antigene Hemptas // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1976. – V. 14. – P. 239–245.
86. Rose R.R., Skradski K.J., Polesky H.F. et al. Transient neonatal Tn-activation: another example [Abstract] // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 422.
87. Roxby D.J., Morley A.A., Burpee M. Detection of the Tn antigen in leukaemia using monoclonal anti-Tn antibody and immunohistochemistry // *Brit. J. Haemat.* – 1987. – V. 67. – P. 153–156.
88. Roxby D.J., Pfeiffer M.B., Morley A.A., Kirkland M.A. Expression of Tn antigen in myelodysplasia, lymphoma, and leukemia // *Transfusion.* – 1992. – V. 32. – P. 834–838.
89. Schultz M., Fortes P., Brewer L. et al. 'In utero' exposure of Tn and Th cryptantigens [Abstract] // *Transfusion.* – 1983. – V. 23. – P. 422.
90. Seger R., Joller P., Baerlocher K. et al. Hemolytic uremic syndrome associated with neuraminidase-producing microorganisms: treatment by exchange transfusion // *Helv. Paediatr. Acta.* – 1980. – V. 35. – P. 359–367.
91. Seger R., Joller P., Bird G.W.G. et al. Necrotising enterocolitis and neuraminidase-producing bacteria // *Helv. Paediatr. Acta.* – 1980. – V. 35. – P. 121–128.

92. *Seger R.A., Kenny A., Bird G.W.G.* et al. Pediatric surgical patients with severe anaerobic infection: report of 16 T-antigen positive cases and possible hazards of blood transfusion // *J. Pediatr. Surg.* – 1981. – V. 16. – P. 905–910.
93. *Seitz R., Fisher K., Poschmann A.* Differentiation of red cell membrane abnormalities causing T-polyagglutination by use of monoclonal antibodies // *Rev. Franc. Transfus. Immunohemat.* – 1983. – V. 26. – P. 420.
94. *Sondag-Thull D., Levene N.A., Levene C.* et al. Characterization of neuraminidase from *Corynebacterium aquaticus* responsible for Th polyagglutination // *Vox Sang.* – 1989. – V. 57. – P. 193–198.
95. *Springer G.F.* T and Tn, general carcinoma autoantigens // *Science.* – 1984. – V. 224. – P. 1198–2206.
96. *Springer G.F., Chandrasekaran E.V., Desai P.R., Tegtmeyer H.* Blood group Tn-active macromolecules from human carcinomas and erythrocytes: characterization of and specific reactivity with mono- and poly-clonal anti-Tn antibodies induced by various immunogens // *Carbohydr. Res.* – 1988. – V. 178. – P. 271–292.
97. *Sturgeon P., Luner S.J., Mcquiston D.T.* Permanent mix-field agglutinability (PMFP). II. Hematological, biophysical and biochemical observations // *Vox Sang.* – 1973. – V. 25. – P. 498–512.
98. *Sturgeon P., Mcquiston D.T., Taswell H.F., Allan C.J.* Permanent mixed-field polyagglutinability (PMFP). I. Serological observations // *Vox Sang.* – 1973. – V. 25. – P. 481–497.
99. *Takahashi H.K., Metoki R., Hakomori S.* Immunoglobulin G3 monoclonal antibody directed to Tn antigen (tumor-associated α -N-acetylgalactosaminyl epitope) that does not cross-react with blood group A antigen // *Cancer Res.* – 1988. – V. 48. – P. 4361–4367.
100. *Vainchenker W., Testa U., Deschamps J.F.* et al. Clonal expression of the Tn antigen in erythroid and granulocyte colonies and its application to determination of the clonarity of the human megakaryocyte colony assay // *J. Clin. Invest.* – 1982. – V. 69. – P. 1081–1091.
101. *Vaith P., Uhlenbruck G.* The Thompsen agglutination phenomenon: a discovery revisited 50 years later // *Z. Immun.-Forsch.* – 1978. – V. 154. – P. 1–14.
102. *Wahl C.M., Herman J.H., Shirey R.S.* et al. Th activation of maternal and cord blood // *Transfusion.* – 1989. – V. 29. – P. 635–637.
103. *Wickramasinghe S.N.* Congenital dyserythropoetic anemias // *Curr. Opin. Hematol.* – 2000. – V. 7. – P. 71–78.
104. *Wilson M.J., Cott M.E., Sotus P.C.* Probable Tn-activation in utero [Abstract] // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 622.

Глава 34.

Антигены HLA на эритроцитах

Bg^a, Bg^b и Bg^c

Эритроциты человека содержат некоторое количество HLA-антигенов, присутствующих лимфоцитам периферической крови и другим ядерным клеткам организма.

Этот факт впервые был установлен в середине 1960-х годов, когда было показано, что эритроцитарные антигены Bg^a, Bg^b и Bg^c тесно связаны с антигенами системы HLA (Buchanan и соавт. [13], Chown и соавт. [15], Morton и соавт. [29, 30], Seaman и соавт. [46]). Наличие на эритроцитах антигена Bg^a неизменно сочеталось с присутствием на лимфоцитах этого человека антигена HLA-B7 (Morton и соавт. [29]), присутствие на эритроцитах антигена Bg^b сопровождалось одновременным присутствием на лимфоцитах антигена HLA-B17, антиген Bg^c выявлялся на эритроцитах в тех случаях, когда на лимфоцитах присутствовал антиген HLA-A28 (Morton и соавт. [30]).

Nordhagen и Orjasaeter [37, 40] нашли, что эритроциты Bg(c+) реагируют с антителами анти-HLA-A28 и анти-HLA-A2, обладающими перекрестной реактивностью.

На эритроцитах нередко достаточно сильно выражены антигены HLA-A10 и HLA-B8 (Morton и соавт. [30], Nordhagen [35]), выявляются также антигены HLA-A9, HLA-B12 и HLA-B15 (Nordhagen [34]).

В то же время эритроциты многих лиц не содержат HLA-антигенов, хотя на лимфоцитах эти антигены отчетливо выявляются (Issitt, Anstee [25], Reid, Lomas-Francis [42]).

По данным Crawford [16], Daniels [19, 20] и Nordhagen [35], экспрессия HLA-антигенов у разных индивидов варьирует в широких пределах. У некоторых лиц она неодинакова в разные периоды года.

Степень экспрессии HLA-антигенов на эритроцитах не является строго наследуемой в отличие от специфичности. HLA-антигены, выявляемые на эритроцитах детей, могут отсутствовать на эритроцитах их родителей (Morton и соавт. [29], Nordhagen [36], Seaman и соавт. [46], Van Der Hart [49]).

С помощью высокочувствительного микроколониального теста, радиоиммунного метода и проточной цитофлюориметрии показано, что эритроциты примерно 50 % доноров связывают анти-HLA-антитела (Crawford и соавт. [17, 18], Rivera, Scornik [43]). Все исследованные сыворотки анти-HLA-B7 реагировали с эритроцитами лиц HLA-B7+ (Nordhagen [33]).

По данным Botto и соавт. [11], на эритроцитах расположено от 40 до 550 антигенных участков HLA, на тимоцитах – около 100 тыс. Это объясняет, почему так сложно адсорбировать HLA-антитела эритроцитами, в то время как активность HLA-антител легко устраняется посредством адсорбции лейкоцитами (Morton и соавт. [29, 30], Nordhagen [32, 33]).

У лиц HLA-B7+ на эритроцитах содержится существенно больше антигенных детерминант HLA класса I по сравнению с индивидами HLA-B7– (Botto и соавт. [11], Salama и соавт. [45]). Усиление HLA-экспрессии на эритроцитах отмечено у больных системной красной волчанкой, инфекционным мононуклеозом, ревматоидным артритом, некоторыми гематологическими заболеваниями (Botto и соавт. [11], Giles и соавт. [23], Morton и соавт. [28, 31]). Сильно выраженная экспрессия антигенов HLA на эритроцитах встречается редко, однако такие случаи в литературе описаны (Van Der Hart и соавт. [49], Nordhagen [38]).

HLA-антигены, присутствующие на эритроцитах, идентичны таковым на всех ядросодержащих клетках (Giles и соавт. [21]). Они представлены гетеродимерами полипептидных цепей α_1 , α_2 и α_3 с мол. массой 45 кДа, связанными с β_2 -микроглобулином – пептидом величиной 10 кДа. Специфические HLA-субстанции, циркулирующие в плазме крови, имеют мол. массу 39 кДа и отличаются от HLA-субстанций, располагающихся на эритроцитах, отсутствием гидрофобного участка (Giles и соавт. [22], Krangel [26], Nordhagen [35]).

Антигенные эпитопы HLA контролируются генным локусом *HLA*, расположенным на коротком плече хромосомы 6, β_2 -микроглобулин контролируется геном, находящимся на хромосоме 15 (Roitt [44]).

Анти-HLA-антитела, реагирующие с эритроцитами, могут быть ингибированы специфическими водорастворимыми HLA-субстанциями, содержащимися в плазме лиц, имеющих соответствующие антигены на лимфоцитах (Р.А. Голубенко [1–4], А.А. Рагимов [7], Nordhagen [35], Swanson [47]). Данный факт позволил Swanson и Sastamoinen [48] высказать предположение, что антигены HLA, выявляемые на эритроцитах, по своему происхождению не являются эритроцитарными, а адсорбируются на эритроциты из плазмы.

Существует и другая точка зрения, согласно которой эритроциты могут нести остатки антигенов HLA, которые синтезируются в ранних ядросодержащих предшественниках эритроцитов. При определенных условиях возможна их неполная утрата зрелыми клетками (Brown и соавт. [12], Harris, Zervas [24]).

Giles и соавт. [22] показали, что обработка эритроцитов хлорохином* приводит к разрушению β_2 -микроглобулина и утрате HLA-антигенной активности. Цепи α_1 , α_2 и α_3 при этом также подвергаются конформационным изменениям. После контакта с очищенным β_2 -микроглобулином эритроциты, обработанные хлорохином и утратившие HLA-антигены, восстанавливали свою HLA-антигенную активность.

* Лекарственный препарат из группы производных 4-аминохинолина, тормозит синтез нуклеиновых кислот в клетках, оказывает умеренно выраженное иммуносупрессивное действие.

Установлено (Botto и соавт. [11]), что концентрация β_2 -микроглобулина в эритроидных клетках-предшественниках снижалась по мере их превращения в зрелые эритроциты. Одновременно клетки утрачивали HLA-антигенную активность.

HLA-антигены эритроцитов устойчивы к обработке протеолитическими ферментами и сульфгидрильными реагентами.

Клиническое значение

Клиническое значение антигенов HLA, присутствующих на эритроцитах, не столь велико в сравнении с собственно эритроцитарными антигенами.

Latoni и соавт. [27] описали один случай гемолитической посттрансфузионной реакции, обусловленной анти-HLA-антителами, однако приведенные авторами данные не позволили сделать окончательное заключение относительно истинной причины имевшей место гемолитической реакции.

Имеются сообщения об ускоренном разрушении радиоактивно меченных эритроцитов *in vivo* под действием анти-HLA-антител, однако разрушение затрагивало лишь небольшую часть эритроцитов, циркулирующих в кровотоке (Nordhagen, Aas [39], Panzer и соавт. [41], Van Der Hart и соавт., [49]).

ГБН, обусловленная анти-HLA-антителами, не описана. Эти антитела могут быть причиной привычного невынашивания беременности (Е.А. Зотиков и др. [5], О.К. Сницарук и соавт. [8]), а также лейкопении новорожденных (Н.С. Кисляк и др. [6], Н.А. Финогенова и др. [9, 10]).

Анти-HLA-антитела в некоторых случаях затрудняют идентификацию анти-эритроцитарных антител и могут исказить результаты индивидуального подбора крови донора и реципиента, показывая положительный результат в непрямой реакции Кумбса.

Как отмечают Champagne и соавт. [14], указанные затруднения устраняют посредством обработки эритроцитов растворами хлорохина или ЭДТА-глицин-HCl, которые ингибируют на эритроцитах антигены HLA, но не оказывают влияния на экспрессию истинно эритроцитарных антигенов.

Отдельные публикации свидетельствуют о том, что HLA-антигены создают определенные трудности при производстве панелей стандартных эритроцитов для выявления и идентификации антиэритроцитарных антител, поскольку некоторые высокоактивные анти-HLA-антитела реагируют с эритроцитами и вводят исследователей в заблуждение, создавая видимость присутствия антиэритроцитарных антител.

С подобной проблемой сталкивались производители типизирующих реагентов, использовавшие плазму гипериммунных доноров, которая содержала примесь высокоактивных анти-HLA-антител. Замена аллогенных сывороток моноклональными реагентами устранила проблему.

Список литературы

1. Голубенко Р.А., Васильева М.Н., Порешина Л.П., Любимова Л.С. и др. Плазменнорастворимые HLA-антигены у реципиентов костного мозга // Проблемы гематологии. – 2005. – № 2. – С. 26–32.
2. Голубенко Р.А., Васильева М.Н., Порешина Л.П., Любимова Л.С. Плазменнорастворимые HLA-антигены в сыворотках больных после трансплантации аутологичного костного мозга // Проблемы гематологии. – 2005. – № 1. – С. 30.
3. Голубенко Р.А., Гаранжа Т.А., Тихомиров Д.С., Филатов Ф.П. и др. Определение ПРА иммуноферментным методом у реципиентов аллогенного костного мозга // Русский журнал. – 2006. – Т. 10. – № 2. – С. 11.
4. Golubenko R., Lubimova L., Poreschina L. Soluble HLA-antigens in serum of patients who underwent autological bone marrow transplantation // EMBT: Abstrakt, 2006. – P. 486.
5. Зотиков Е.А., Порешина Л.П., Кутына Р.М., Таишулатова Н.В., Зак И.Р., Сницарук О.К. Некоторые особенности характера и специфичности противолейкоцитарных антител у женщин при повторных беременностях // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 1969. – №1. – С. 37–39.
6. Кисляк Н.С., Мамедова Е.А, Финогенова Н.А., Порешина Л.П, Васильева М.Н. Иммунные нейтропении новорожденных и детей первого года жизни // Гематол. и трансфузиол. – 1991. – № 10. – С. 32–35.
7. Рагимов А.А., Бурлев В.А., Зотиков Е.А. Растворимые антигены гистосовместимости (HLA) в различных фракциях сыворотки человека // Пробл. гематол. – 1980. – № 10. – С. 40–43.
8. Сницарук О.К., Зак И.Р., Кутына Р.М., Таишулатова Н.В., Зотиков Е.А. Влияние антилейкоцитарной сенсибилизации матери при беременности на развитие новорожденного // Вопр. охр. мат. и дет. – 1969. – № 2. – С. 62–65.
9. Финогенова Н.А., Мамедова Е.А, Половцева Т.В., Порешина Л.П, Васильева М.Н. Нейтропении новорожденных. Диагностика, тактика ведения // Гематология и трансфузиология. – 1991. – № 10. – С. 30–32.
10. Финогенова Н.А., Половцева Т.В., Мамедова Е.А, Порешина Л.П, Васильева М.Н. Клинико-лабораторная характеристика врожденной генетической и иммунной формы нейтропении у детей: труды VI съезда детских врачей Казахстана, 1989. – С. 204–206.
11. Botto M., So A-K.L., Giles C.M. et al. HLA class I expression on erythrocytes and platelets from with systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and from normal subject // Brit. J. Haemat. – 1990. – V. 75. – P. 106–111.
12. Brown G., Biberfeld P., Christensson B., Mason D.Y. The distribution of HLA on human lymphoid, bone marrow and peripheral blood cells // Eur. J. Immunol. – 1979. – V. 9. – P. 272–275.
13. Buchanan D.I., Afaganis A. The Bennett – Goodspeed – Sturgeon or «Donna» red cell antigen and antibody // Vox Sang. – 1963. – V. 8. – P. 213–218.
14. Champagne K., Spruell P., Chen J. et al. EDTA/glycine-acid versus choroquine diphosphate treatment for stripping Bg antigens from red blood cells // Immunology. – 1999. – V. 15. – P. 66–68.
15. Chown B., Lewis M., Kaita H. The Bennett – Goodspeed antigen or antigens // Vox Sang. – 1963. – V. 8. – P. 281–288.
16. Crawford M.N. HLA and the red cells: Monograph, Ascugenics, 1983.

17. *Crawford M.N., Pollack M.S.* Confirmation of Bg-HLA relationships by antiglobulin microcytotoxicity testing // *Transfusion.* – 1978. – V. 18. – P. 731–733.
18. *Crawford M.N., Schroeder M.L.* Bg^a and Bg^b correlation with HLA antigens by capillary tube technique // *Transfusion.* – 1980. – V. 20. – P. 594–596.
19. *Daniels G.L.* Human Blood Groups. – 2-nd. ed. – Oxford, Blackwell Science, 2002. – 560 p.
20. *Daniels G., Green C.* Expression of red cell surface antigens during erythropoiesis // *Vox Sang.* – 2000. – V. 78 (Suppl.) – P. 149–153.
21. *Giles C.M., Botto M., King M.J.* A study of HLA (Bg) on red cells and platelets by immunoblotting with monoclonal antibodies // *Transfusion.* – 1990. – V. 30. – P. 126–132.
22. *Giles C.M., Darke C., Rowe G.P., Botto M.* HLA Class I (Bg) antigens on red cells of SLE patients: a serological study with polyclonal and monoclonal antibodies // *Vox Sang.* – 1989. – V. 56. – P. 254–261.
23. *Giles C.M., Walport M.J., David G., Darke C.* Expression of MHC Class I determinants on erythrocytes of SLE patients // *Clin.Exp.Immunol.* – 1987. – V. 69. – P. 368–374.
24. *Harris R., Zervas J.D.* Reticulocyte HLA-antigens // *Nature.* – 1969. – V. 221. – P. 1062–1063.
25. *Issitt P.D., Anstee D.J.* Applied Blood Group Serology. – 4-th ed. – Durham, NC, USA: Montgomery Sc. Publ., 1998. – 1208 p.
26. *Krangel M.S.* Two forms of HLA Class I molecules in human plasma // *Hum. Immunol.* – 1987. – V. 20. – P. 155–165.
27. *Latoni G.E., Benson K., Leparac G.F., Agosti S.* Hemolytic transfusion reaction due to autoantibody with HLA specificity. [Abstract] // *Transfusion.* – 1999. – V. 39. – 42S.
28. *Morton J.A., Pickles M.M., Darley J.H.* Increase in strength of red cell Bg^a antigen following infectious mononucleosis // *Vox Sang.* – 1977. – V. 32. – P. 27–37.
29. *Morton J.A., Pickles M.M., Sutton L.* The correlation of the Bg^a blood group with the HL-A7 leucocyte group: demonstration of antigenic sites on red cells and leucocytes // *Vox Sang.* – 1967. – V. 17. – P. 536–547.
30. *Morton J.A., Pickles M.M., Sutton L., Skov F.* Identification of further antigens on red cells and lymphocytes: association of Bg^b with W28 (Da15, Ba*) // *Vox Sang.* – 1971. – V. 21. – P. 141–153.
31. *Morton J.A., Pickles M.M., Turner J.E., Cullen P.R.* Changes in Bg red cell antigens in haematological disease // *Immunol.Commun.* – 1980. – V. 69. – P. 173–190.
32. *Nordhagen R.* Association between HL-A and red cell antigens. II. Absorbtion and titration analyses // *Vox Sang.* – 1974. – V. 27. – P. 124–133.
33. *Nordhagen R.* Association between HL-A and red cell antigens. III. Studies of haemagglutinins in cytotoxic anti-HL-A7 and anti-HL-A5 related sera // *Vox Sang.* – 1975. – V. 29. – P. 23–35.
34. *Nordhagen R.* Association between HLA and red cell antigens. IV. Further studies of haemagglutinins in cytotoxic HLA antisera // *Vox Sang.* – 1977. – V. 32. – P. 82–89.
35. *Nordhagen R.* Association between HLA and red cell antigens. V. Further study of the nature and behavior of the HLA antigens on red blood cells and their corresponding haemagglutinins // *Vox Sang.* – 1978. – V. 35. – P. 49–57.
36. *Nordhagen R.* Association between HLA and red cell antigens. VI. Family Studies // *Vox Sang.* – 1978. – V. 35. – P. 58–64.

37. *Nordhagen R.* Association between HLA and red cell antigens. VIII. Haemagglutinins in another series of cytotoxic anti-HLA-A2 sera // *Vox Sang.* – 1978. – V. 35. – P. 375–377.
38. *Nordhagen R.* HLA antigens on red blood cells: two donors with extraordinary strong reactivity // *Vox Sang.* – 1979. – V. 37. – P. 209–215.
39. *Nordhagen R., Aas M.* Association between HLA and red cell antigens. VII. Survival studies of incompatible red blood cells in a patient with HLA-associated haemagglutinins // *Vox Sang.* – 1978. – V. 35. – P. 319–323.
40. *Nordhagen R., Orjasaeter H.* Association between HL-A and red cell antigens: an AutoAnalyser study // *Vox Sang.* – 1974. – V. 26. – P. 97–106.
41. *Panzer S., Mueller-Eckhardt G., Salama A.* et al. The clinical significance of HLA antigens on red cells: survival studies in HLA-sensitized individuals // *Transfusion.* – 1984. – V. 24. – P. 486–489.
42. *Reid M.E., Lomas-Francis C.* The Blood Group Antigen: FactsBook. – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
43. *Rivera R., Scornik J.C.* HLA antigens on red cells. Implications for achieving low HLA antigen content in blood transfusions // *Transfusion.* – 1986. – V. 26. – P. 375–381.
44. *Roitt I.M.* Essential Immunology. – 9-th ed.– Oxford: Blackwell Science, 1997.
45. *Salama A., Mueller-Eckhardt G., Strauss B-E., Mueller-Eckhardt C.* HLA-B7 on human red cells: improved detection by a radioactive anti-IgG test // *Tissue Antigens.* – 1982. – V. 19. – P. 183–188.
46. *Seaman M.J., Benson R., Jones M.N.* et al. The Bennett – Goodspeed group of antibodies tested with AutoAnalyser // *Brit. J. Haemat.* – 1967. – V. 13. – P. 464–473.
47. *Swanson J.L.* Laboratory problems associated with leukocyte antibodies // *A Seminar on Recent Advances in Immunohematology.* – Arlington: American Association of Blood Banks, 1973. – P. 121–155.
48. *Swanson J.L., Sastamoinen R.* Chloroquine stripping of HLA A, B antigens from red cells // *Transfusion.* – 1985. – V. 25. – P. 439–440.
49. *Van Der Hart M., Szaloky A., Van Der Berg-Loonen E.M.* et al. Presence d'antigenes HL-A sur les hematies d' un donneur normal // *Nouv. Rev. Franc. Hemat.* – 1974. – V. 14. – P. 555–563.

Глава 35.

Серология посттрансфузионных осложнений

Понятие «несовместимая кровь» в ряде случаев трактуют неверно. Некоторые трансфузиологи называют донорскую кровь несовместимой, если она содержит антигены, отсутствующие у реципиента. Это положение верно только для тех случаев, когда донор и реципиент имеют разную группу крови, например: донор А(II) – реципиент В(III) или донор АВ(IV) – реципиент О(I). На другие антигенные системы это положение не распространяется. Отсутствие антигенов резус, Kell и др. у реципиента и наличие их у донора не следует расценивать как несовместимость. Это всего лишь несоответствие. О несовместимости можно говорить только в том случае, если сыворотка реципиента содержит антитела к трансфузионно опасным антигенам эритроцитов донора. Подчеркиваем, не вообще антитела, а именно трансфузионно опасные (АВО, резус, Kell), поскольку ряд антител (холодовые, Lewis и др.) трансфузионной опасности не представляют.

Наиболее частой причиной гемотрансфузионных осложнений является несовместимость реципиента и донора по антигенам А, В, D, К, с и Е, реже по антигенам С^W, е, Fy^a и др.

Диагностика АВО-несовместимости

Диагностика иногруппной по АВО-системе гемотрансфузии, как правило, не вызывает затруднений. Она основывается на сведениях, предоставляемых медицинским персоналом, и результатах лабораторного сравнения группы крови донора и реципиента. Вместе с тем сведения о крови, которая была перелита, не всегда могут быть достоверными. Отдельные, нередко наиболее существенные детали иногда утаиваются персоналом, допустившим трансфузию иногруппной крови, однако серологическое исследование позволяет ее выявить во всех случаях.

Если у реципиента наблюдаются клинические проявления посттрансфузионного осложнения (шок, гемолиз, почечная недостаточность и др.), первое, что должен сделать иммуносеролог, – исследовать кровь реципиента на наличие кровяной химеры, которую можно наблюдать в первые часы и даже через сутки после трансфузии. Присутствие иногруппных эритроцитов в крови реципиента устанавливают при определении группы крови с помощью реагентов анти-А, анти-В и анти-АВ. Если реципиенту О(I) перелиты эритроциты А(II),

последние будут агглютинироваться реагентом анти-А и анти-АВ и на интенсивно-красном фоне неагглютинированных эритроцитов О(І) будут хорошо видны четкие мелкие агглютинаты эритроцитов А(ІІ) (картина рубиновых зерен). С реагентом анти-В эффекта рубиновых зерен не будет. Результат учитывают визуально, для дополнительного контроля используют микроскоп. Аналогичную картину кровяного химеризма с образованием рубиновых зерен в соответствующих реагентах можно наблюдать при любом варианте иногруппной трансфузии.

Наличие кровяной химеры и ее исчезновение через 2–3 дня дает основание для заключения об имевшей место трансфузии иногруппной крови.

Независимо от того, обнаружена у реципиента кровяная химера или нет, проводят иммуносерологический мониторинг, заключающийся в периодическом исследовании титра изогемагглютининов и иммунных антител к антигенам АВО и другим трансфузионно опасным антигенам.

Для дифференцировки естественных и иммунных α - и β -антител исследуемую сыворотку прогревают при 70 °С в течение 10 мин. Естественные (термолабильные) изогемагглютинины α и β разрушаются, иммунные α - и β -антитела (термостабильные) сохраняют активность. Изогемагглютинины исследуют методом солевой агглютинации на плоскости или в маленьких пробирках (либо планшетах для иммунологических реакций), неполные антитела исследуют с помощью непрямой реакции Кумбса и других методов, детектирующих IgG.

Допустим, химеру проследить не удалось и аллоиммунные α - и β -антитела не выявлены. В этом случае исследуют сыворотку реципиента на наличие других антиэритроцитарных антител. Отсутствие у реципиента аллоиммунных антител анти-D, анти-с, анти-E, анти-K, анти-Fy, анти-Lu и др. указывает на то, что посттрансфузионное осложнение, скорее всего, обусловлено несовместимостью по системе АВО. Следует также помнить, что посттрансфузионное осложнение, подобное осложнению после переливания иногруппной крови, может возникнуть после переливания гемолизированной (случайно замороженной и размороженной) или бактериально контаминированной крови.

Общая закономерность серологических сдвигов после трансфузии иногруппных эритроцитов сводится к следующему. Титр изогемагглютининов α и β повышается, появляются иммунные α - и β -антитела, затем уровень изогемагглютининов постепенно снижается до исходного, титр иммунных антител также снижается или они исчезают.

В первые дни после трансфузии титр изогемагглютининов не отличается от среднестатистического или даже может быть несколько ниже вследствие адсорбции изогемагглютининов перелитыми эритроцитами и плазмой. В редких случаях титр резко повышается уже в первые часы после переливания: создается впечатление, что изогемагглютинины выбрасываются в огромном количестве из имеющегося депо.

С 7–10-го по 20-й день после трансфузии титр изогемагглютининов возрастает на 3–4 ступени. Через 2–3 недели появляются неполные (реже полные) иммунные антитела α и β . Титр их невысок: неполных до 1 : 32, полных до 1 : 8. Лишь в отдельных случаях титр иммунных антител достигает 1 : 256, но все же остается значительно ниже титра естественных изогемагглютининов, который может достигать 1 : 32 000. Титр α -изогемагглютининов обычно выше – 1 : 256–4000, титр β -изогемагглютининов ниже – 1 : 128–2000. Высокий титр иммунных антител держится недолго и через 1,5–2 мес. может снизиться до 0. В эти же сроки снижается титр изогемагглютининов, однако еще долго держится на уровне, превышающем исходные показатели.

Если посттрансфузионное осложнение развивается на фоне уже имеющейся сенсибилизации реципиента к групповым антигенам АВО, например в результате разногруппной беременности, то картина серологических сдвигов будет иной. В таких случаях исследование, проведенное не следующий день после переливания, позволяет выявить высокие титры изогемагглютининов, а в некоторых случаях – присутствие иммунных антител. Далее титр всех антител возрастает и, достигнув к 10–20-му дню максимальных значений, постепенно снижается.

Следует иметь в виду, что однократное или двукратное исследование, проведенное тотчас после осложнения и в первые дни после него, не всегда позволяет дать экспертное заключение об имевшей место иногруппной гемотрансфузии. Повышенный титр α - и β -изогемагглютининов и наличие иммунных антител может быть следствием не данной трансфузии, а предшествующей иммунизации, и само осложнение может иметь другие причины. Только результаты динамического исследования крови реципиента позволяют ответить на этот вопрос определенно. Наличие даже одного из упомянутых показателей: химеризм, характерная динамика титра термолabileльных α - и β -агглютининов, появление термостабильных α - и β -антител и их убывание – позволяет с уверенностью сделать вывод о том, что имела место гемотрансфузия, несовместимая по АВО-системе.

Диагностика Rh-несовместимости

Наиболее частой причиной несовместимости переливаемой крови является антиген D, так как именно он наиболее иммуногенен по сравнению с другими антигенами системы Rh. Аллоиммунизация антигенами резус может происходить во время беременности, чаще во время родов, а также при трансфузии крови. Особенно часто аллоиммунизация развивается в тех случаях, когда эти два вида антигенной стимуляции сочетаются.

В литературе обсуждаются и другие причины появления антиэритроцитарных антител: трансплацентарный перенос антителопродуцирующих клеток, интранатальная микротрансплантация гемопоэтических клеток (С.И. Донсков и соавт. [2, 3], И.С. Липатова [4]). Однако не выяснено, являются ли

антиэритроцитарные антитела, появившиеся вследствие этих причин, трансфузионно опасными.

Кроме антигена D, причиной сенсibilизации могут быть факторы с, E, C^W и e, а также групповые антигены других систем, в первую очередь Kell и Duffy. Однако, как уже упоминалось, антигенная активность перечисленных факторов значительно ниже, чем активность антигена D, поэтому сенсibilизация к ним встречается реже.

Серологические изменения после переливания крови, несовместимой по антигенам резус, имеют особенности. Последние обусловлены как характером поступления антигена в организм, так и иммунным статусом сенсibilизируемого. Важно, каким образом чужеродный антиген поступил в организм: во время беременности или, кроме беременности, были переливания крови, или антиген поступил в организм только с переливаемой кровью.

М.А. Умнова [7] выделила три типа серологических изменений после переливания Rh-несовместимой крови, каждый из которых проявлялся в соответствующей группе реципиентов.

Первая группа реципиентов включала женщин, которые до трансфузии крови были сенсibilизированы вследствие повторных беременностей. Все они были резус-отрицательными и имели какую-либо патологию беременности: выкидыши, преждевременные роды, многоводие, рождение детей с ГБН. Переливание крови ранее им не производилось.

Серологические изменения у реципиентов этой группы были однотипными. До трансфузии и в первые дни после нее присутствовали анти-D-антитела неполной формы с титром 1 : 64 или ниже. К 15–20-му дню титр антител возрастал, достигая в отдельных случаях 1 : 2000. Далее активность антител постепенно снижалась. Иногда выявлялись полные антитела той же специфичности, которые появлялись на 4–7-й день после трансфузии. К 15–20-му дню титр их возрастал, достигая 1 : 128.

К 7-му дню нередко появлялись неполные антитела анти-C, на 7–10-й день анти-C-антитела выявлялись в полной форме. Активность анти-C-антител, как и анти-D-антител, возрастала к 15–20-му дню, их титр достигал 1 : 32 для неполных и 1 : 4 для полных.

С 20–25-го дня титр всех антител постепенно снижался. К 60-му дню сохранялись только антитела анти-D, именно те, которые послужили причиной осложнения. Титр их еще долгое время превышал исходный на 2–3 ступени. Эти антитела наблюдались через 2–3 года, и титр их иногда был выше исходного.

Антитела иной специфичности обычно не возникают у женщин-реципиентов, сенсibilизация которых была связана только с беременностями, если первичная стимуляция была обусловлена антигеном D, а не другими антигенами.

Вторую группу реципиентов составили женщины, сенсibilизация которых была обусловлена не только беременностями, но и трансфузиями крови.

У них, как и у женщин из первой группы, имели место патология беременности и, помимо этого, сопутствующие заболевания, которые чаще всего и являлись показанием к гемотрансфузии. Если при этом ошибочно переливали резус-положительную кровь, то с увеличением числа трансфузий сначала отмечались посттрансфузионные реакции, а затем возникало гемотрансфузионное осложнение.

Серологические изменения при таких осложнениях были характерны для всех больных с данным видом сенсибилизации. В первые дни после переливания несовместимой крови у реципиентов имелись как анти-D-, так и анти-C-антитела в полной и неполной форме. Осложнения у таких больных протекали тяжелее.

Исходный титр анти-D-антител был выше, чем у больных из первой группы, сенсибилизированных только в результате беременности и не получавших гемотрансфузий. Неполные анти-D-антитела чаще всего имели титр 1 : 256, неполные анти-C-антитела – 1 : 16, полные анти-D – 1 : 4, полные анти-C – 1 : 2. Приблизительно на 7-ой день нередко появлялись антитела анти-E неполной, а затем полной формы.

В дальнейшем динамика титра повторяла картину, характерную для реципиентов первой группы, т. е. титр всех антител достигал максимума к 15–20-му дню, а затем снижался. Антитела, появившиеся после трансфузии несовместимой крови, постепенно исчезали в порядке, обратном сроку их появления: те, что появились позже, исчезали раньше, и наоборот, те антитела, которые появились раньше, циркулировали более длительное время. Антитела, послужившие причиной сенсибилизации и посттрансфузионного осложнения, сохранялись более длительное время. Однако при сходности динамики серологических изменений в рассмотренных группах, титры антител у реципиентов второй группы имели более высокие значения. Максимальный титр антител анти-D неполных составлял 1 : 4000–8000, полных – 1 : 128, анти-C неполных – 1 : 512, полных – 1 : 4, анти-E неполных – 1 : 8, полных – 1 : 2. Антитела анти-D и анти-C в неполной форме многие месяцы сохранялись на высоком уровне.

Очевидны как сходство, так и характерные различия антителообразования в зависимости от того, возникло осложнение на фоне только беременностей или беременностей и трансфузий крови. В первой группе вырабатывались только анти-D-антитела, во второй – антитела анти-DC; титр антител в первой группе был ниже, чем во второй; во второй группе появлялись дополнительно антитела другой специфичности.

Пока не найден ответ на вопрос, почему в тех случаях, когда беременности сочетаются с трансфузиями крови, образование антител вызывают оба антигена резус – D и C, а при беременности – только D? Как полагает М.А. Умнова [7], решающую роль играет характер поступления антигена. При беременности иммунизация матери происходит за счет более сильного антигена D, а

фактор С как менее антигенный не оказывает иммунизирующего действия. При поступлении же фактора С не только от плода, но и с переливаемой кровью, этот фактор наряду с антигеном D, также дает сильный стимулирующий эффект. К этому можно добавить, что при беременности и в процессе родов в кровяное русло попадает несоизмеримо меньшее количество иммунизирующего субстрата, чем при гемотрансфузии. Может иметь значение и тот факт, что антигенная стимуляция при беременности исходит от одного индивида, в то время как при сочетании беременности и гемотрансфузии стимулирующий антиген поступает от разных индивидов.

Третью группу реципиентов составили лица с повышенной склонностью к аллоиммунизации. К ним относятся больные пароксизмальной ночной гемоглобинурией, идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Риск посттрансфузионных осложнений у этой категории реципиентов выше еще и потому, что им чаще приходится переливать кровь по клиническим показаниям. Осложнение у таких больных обусловлено, как правило, антителами одной специфичности, исходный титр которых невысок. Однако после иногруппной трансфузии титр антител повышается очень резко, достигая исключительно высоких цифр (по данным М.А. Умновой [6], 1 : 1 000 000). Снижается он столь же резко. Иногда наблюдается кратковременное появление других антител. Динамика серологических изменений отличается от таковой у больных двух предыдущих групп резким скачком титра антител.

Таким образом, у всех больных, перенесших переливание несовместимой крови, наряду с общими проявлениями наблюдаются частные особенности, обусловленные иммунным статусом, характером поступления антигена и характером заболевания. Отмечается вариабельность динамики антител, их специфичности и формы. Разнообразие серологических проявлений само по себе не является клинически значимым, и не требует дифференциального лечебного подхода, оно свидетельствует об имевшем место переливании иногруппной крови, в связи с чем необходимо проведение незамедлительных лечебных мероприятий.

Следует особо подчеркнуть, что сыворотка почти всех реципиентов на пике реакции на несовместимые эритроциты наряду с повышением титра антител, вызвавших осложнение, приобретает способность склеивать эритроциты почти всех доноров. Эта неспецифическая агглютинация эритроцитов чрезвычайно осложняет подбор крови таким больным.

Блокада антител

Блокада антител наблюдается при переливании большого объема несовместимой крови. Чаще она происходит у больных с острой массивной кровопотерей. Это явление заключается в том, что антитела, циркулирующие в крови реципиента, полностью или почти полностью адсорбируются перелитыми

эритроцитами. Серологическое исследование крови больного показывает отсутствие антител. Клинические проявления посттрансфузионного осложнения при этом слабо выражены. Снижение уровня гемоглобина, отмечающееся у реципиента, ошибочно связывают с основным заболеванием, и для коррекции анемии продолжают проведение трансфузий несовместимой крови.

Блокада антител сохраняется в первые дни после трансфузии и затрудняет не только диагностику трансфузионного осложнения, но иногда и определение групповой принадлежности реципиента.

Блокада может происходить в отношении естественных изогемагглютининов α и β , а также аллоиммунных антител анти-D, анти-K, анти-Fy^a и антител другой специфичности.

Клинические примеры

Рассмотрим два наиболее типичных для блокады антител случая.

Больная Б., 31 года, масса тела 47 кг, поступила в реанимационное отделение Гематологического научного центра РАМН 14.10.09 г. с диагнозом: синдром гиперстимуляции яичников, массивное кровотечение. В Центре экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), откуда была доставлена женщина, ей проводили подготовку к ЭКО гонадотропными гормонами. После пункции яичника у больной возникло сильное кровотечение. Кровопотеря составила 3,5 л. Больной перелито 11 л кровезамещающих жидкостей, в том числе 1,5 л эритроцитов А(II) и 4,2 л свежезамороженной плазмы А(II). Реакций на переливания не было.

При поступлении в ГНЦ первичное определение группы крови, выполненное дежурным реаниматологом, а также контрольное подтверждающее определение группы крови, проведенное перекрестным методом двумя врачами-иммуносерологами в двух разных лабораториях, дали одинаковые результаты: группа крови больной A _{β} (II). Эритроциты больной агглютинировались реагентом анти-A, реагентом анти-B не агглютинировались, в сыворотке присутствовали характерные для группы крови A изогемагглютинины β , изогемагглютинины α отсутствовали, кровяная химера отсутствовала. Контрольное исследование выполняли профессиональные иммуносерологи с большим стажем работы. Исследованный образец крови не вызвал у них никаких сомнений, так как ничем не отличался от типичных образцов группы A _{β} (II).

Поскольку сомнений в групповой принадлежности больной не возникло, индивидуальный подбор донора для больной не проводили. С 14 по 20.10.09 г. ей перелили в 7 приемов 2,4 л эритроцитов А(II), 5,4 л плазмы А(II) и 48 доз тромбоцитов А(II). Трансфузионных реакций не было.

Несмотря на интенсивную гемотрансфузионную терапию анемия, наблюдавшаяся у больной при поступлении, не купировалась.

При индивидуальном подборе крови 19.10.09 г. у больной констатирована кровяная химера: 80 % эритроцитов агглютинировались реагентом анти-A,

20 % эритроцитов не агглютинировались реагентами анти-А и анти-В. В сыворотке крови больной присутствовали изогемагглютинины β с титром 1 : 256 и изогемагглютинины α с титром 1 : 16. Возникло подозрение, которое вскоре подтвердилось: больная имеет группу крови $O_{\alpha\beta}(I)$, а не $A_{\beta}(II)$, как было установлено ранее.

С 21 по 27.10.09 г. больной перелито в 4 приема 1 л эритроцитной массы $O(I)$, 0,6 л плазмы $A(II)$ и 3 л плазмы $AB(IV)$. Кровяная химера 21.10.09 г. составила 70 %, 22.10.09 г. – 10 %, 23.10.09 г. химера выявлялась только при микроскопии. 30.10.09 г. больная выписана в удовлетворительном состоянии.

Ретроспективное исследование сыворотки крови больной от 14.10.09 г. с помощью непрямой пробы Кумбса позволило выявить микрохимеру. При микроскопии наблюдали мелкие немногочисленные в поле зрения агглютинаты эритроцитов $A(II)$, которые могли быть обусловлены как перелитыми ранее коллоидными средами, так и переливанием иногруппных эритроцитов. Таким образом, уже при индивидуальном подборе должно было появиться сомнение в правильности определения группы крови больной в Центре ЭКО.

Очевидным остается одно: в двух учреждениях в течение 3 недель больной перелито около 4 л иногруппных эритроцитов и около 10 л иногруппной плазмы. На фоне массивной кровопотери переливание такого объема гемоконпонентов вызвало полную блокаду антител и полную кровяную химеру. Определение групповой принадлежности реципиента обычными методами в такой ситуации крайне затруднено. Блокада антител и поступление огромной массы антигенного субстрата не позволили развиваться типичному для таких иногруппных трансфузий посттрансфузионному осложнению. Можно лишь строить предположения относительно того, могли ли трансфузиологии и иммуносерологи указанных учреждений предотвратить иногруппные трансфузии.

Случай переливания большого количества иногруппной эритроцитной массы и плазмы с благоприятным исходом описали В.Г. Никогосов и Т.В. Фадеева [5].

Больная О., 35 лет, поступила в Каменскую городскую больницу Ростовской области 18.06.1992 г. с диагнозом: ревматоидный полиартрит. В кардиологическом отделении больницы у больной была определена группа крови $A(II) Rh+$ и в связи с анемией (Hb 79 г/л, эритроциты $2,37 \times 10^{12}/л$) с 25.08 по 02.09.92 г. ей перелито 600 мл эритроцитной массы $A(II) Rh+$. Осложнений не наблюдали. Больная продолжала получать противоревматическое лечение глюкокортикоидами.

29.09.1992 г. у больной появились боли в животе, по поводу которых 7.10.92 г. ей произведена гастродуоденоскопия, а 14.10.92 г. – лапаротомия с ушиванием прободной язвы двенадцатиперстной кишки.

Перед операцией лечащим врачом реанимационного отделения у больной перепроверена группа крови и определена как $B(III)$.

15.10.92 г., после проверки на совместимость (как записано в истории болезни) ей перелили 600 мл эритроцитной массы группы В(III). Лечащий врач констатировал, что осложнений нет. Температура тела 37,8 °С, АД 110/70 мм рт. ст., пульс 110 в 1 мин. В 17.00 того же дня дежурный реаниматолог записал: «Состояние больной тяжелое, обусловлено операционным вмешательством. Жалуется на боли в области послеоперационной раны. Больной введено 2 мл морфина, в 24.00 – еще 2 мл морфина».

16.10.92 г. Состояние больной тяжелое, беспокоят боли в коленных суставах и области послеоперационной раны. АД 110/70 мм рт. ст. За сутки введено 3300 мл жидкости, выделилось 1900 мл. Hb 52 г/л. В моче: белок 0,485 мг%, лейкоциты 280–290, эритроциты 60–80 в поле зрения. В связи с анемией больной перелили 500 мл эритроцитной массы группы В(III) и 520 мл плазмы группы В(III).

17.10.92 г. Состояние остается тяжелым. Температура тела 37,5 °С, пульс 110 в 1 мин., АД 130/70 мм рт. ст. Диурез 2050 мл. Из раны гнойное отделяемое. В моче: эритроциты 3–8 в поле зрения. Больной перелили 540 мл эритроцитной массы группы В(III) и 400 мл плазмы группы В(III).

20.10.92 г. Анализ крови: Hb 30 г/л, эритроцит $1,38 \times 10^{12}/л$, билирубин общий 194,0, прямой 182,0, непрямой 12,0; белок 59,98 г/л. В моче: эритроциты 3–5 в поле зрения.

21.10.92 г. Отмечена иктеричность склер и кожного покрова. Анализ крови: Hb 48 г/л, эритроциты $1,49 \times 10^{12}/л$.

Переливание эритроцитной массы и плазмы группы В(III) продолжали до 25.10.92 г., когда лаборантом больницы вновь была перепроверена группа крови больной и было установлено, что со стандартными сыворотками у нее определяется группа крови АВ(IV), а со стандартными эритроцитами – А(II). К этому времени всего было перелито 4740 мл эритроцитов В(III) и 1890 мл плазмы В(III).

25.10.92 г. При исследовании кровь больной на городской СПК установлено, что в ней присутствуют агглютиногены А и В и агглютинин β. Гемотрансфузии отменены. По поводу основного заболевания больная продолжала получать глюкокортикоидные препараты (триамцинолон).

29.10.92 г. состояние больной улучшилось. Уровень билирубина снизился до нормы; эритроциты в моче отсутствуют. Больная переведена в терапевтическое отделение для продолжения лечения полиартрита и затем в удовлетворительном состоянии выписана на амбулаторное лечение.

03.02.93 г. группа крови больной перепроверена на областной СПК. Установлена группа крови А(II) Rh+. Иммуных антител не обнаружено. Естественные β-антитела в титре 1 : 8.

Приведенный случай массивной трансфузии иногруппных эритроцитов и плазмы с благополучным исходом еще раз убеждает в том, что только благодаря случайному стечению обстоятельств не произошло тяжелое

посттрансфузионное осложнение, которое могло оказаться летальным.

Каковы эти обстоятельства?

1. У больной О., имевшей группу крови А(II), относительно невысокий титр β -изогемагглютининов – 1 : 8. Следует отметить, что титрование производили более чем через 3 мес. после осложнения. Титр β -антител до трансфузии иногруппных эритроцитов мог быть более низким, однако на тот момент исследования не проводили.

На фоне низкого титра антител переливание огромной массы антигена: 4740 мл осадка эритроцитов В(III) (почти в 2 раза больше массы собственных эритроцитов) и 1890 мл плазмы В(III), способствовало тому, что перелитые эритроциты оказались недостаточно нагружены антителами для того, чтобы начался их быстрый внутрисосудистый гемолиз и далее возникла острая почечная недостаточность. Произошла блокада изогемагглютининов.

2. Водорастворимые группоспецифические субстанции В, присутствовавшие в перелитой плазме В(III), также нейтрализовали β -изогемагглютинины реципиента, сведя их титр до неактивного уровня. Уместно упомянуть, что в серологических реакциях *in vitro* в подавляющем большинстве случаев β -антитела менее активны, чем α -антитела. Эти различия, по-видимому, проявляются также *in vivo*, смягчая выраженность посттрансфузионных реакций.

3. До первого переливания иногруппной крови больная принимала гормональные препараты по поводу ревматоидного артрита. Известно, что стероидные гормоны ингибируют иммунологические реакции: связывание антитела с антигеном, фиксацию комплемента и др., что также могло предотвратить развитие иммунологической несовместимости.

4. Иммунный статус больных ревматоидным артритом, красной волчанкой, склеродермией и другими заболеваниями, в генезе которых присутствует аутоиммунный компонент, необычен и до сих пор представляет загадку. Не исключено, что это обстоятельство могло привести к парадоксальному эффекту, способствовавшему угнетению аллогенной иммунной реакции.

Тем не менее посттрансфузионное осложнение у больной О. возникло, хотя специального лечения не потребовалось вследствие блокады антител. Об этом свидетельствовали симптомы очевидного внесосудистого разрушения эритроцитов: эритропения, падение уровня гемоглобина, высокий билирубин, желтушность склер и кожного покрова [1].

Отсроченные гемолитические реакции (ОГР)

Как отмечалось выше (см. *Система Kell*), отсроченные гемолитические реакции (ОГР) возникают спустя некоторое время после переливания эритроцитов. По мнению большинства авторов, они обусловлены аллоиммунизацией реципиента предшествующими трансфузиями или беременностями [10, 11]. Образующиеся *de novo* антитела выделяются в кровяное русло постепенно.

Если очередная трансфузия эритроцитов совпала с началом антителообразования, появляющиеся антитела могут вступать в реакцию с циркулирующими в кровяном русле реципиента эритроцитами донора. Реакция может начаться через 1–4 недели после гемотрансфузии. Гемолиз перелитых эритроцитов выражен слабо, визуально не диагностируется и может быть заподозрен по снижению уровня гемоглобина, отсутствию лечебного эффекта от гемотрансфузии, слабopоложительной прямой пробе Кумбса, напоминающей химеру, и, наконец, появлению слабых свободно циркулирующих антиэритроцитарных антител.

Антитела, обуславливающие ОГР, имеют характерную особенность, отличающую их от классических иммунных антиэритроцитарных аллоантител: они не столь активны. Вскоре после трансфузии, инициировавшей антителогенез, эти антитела перестают вырабатываться и не выявляются с помощью серологических методов перед очередной трансфузией. Однако вскоре после трансфузии, которая в рассматриваемом случае выполняет роль буста, антитела вновь появляются в кровотоке и вызывают ОГР.

На международном форуме по гемовиджиленс – обеспечению безопасности гемотрансфузий (Engelfriet и соавт. [10]) и на международном форуме по диагностике и профилактике ОГР (Fontao-Wendel и соавт. [11]) отмечалось, что ОГР регулярно регистрируются в лечебных учреждениях разных стран, несмотря на то что современная практика гемотрансфузий предусматривает обязательный учет антиэритроцитарных аллоантител в крови реципиента, даже если они ранее выявлялись, но отсутствуют перед очередной трансфузией (Kim и соавт. [14], Knowles и соавт. [15], Zeiler [24]). В связи с этим среди трансфузиологов и иммуносерологов обсуждается вопрос о том, как предотвратить развитие ОГР. Следует ли проводить 2–3 повторных исследования сыворотки каждого реципиента или родильницы спустя 2–4 недели и далее через 4–6 мес. после трансфузии или беременности для выявления таких антител? Какова частота антител, вызывающих ОГР, и какой из иммуносерологических методов является оптимальным для прогнозирования ОГР?

Что касается скрининга антител после каждой гемотрансфузии или беременности, мнения специалистов разделились. Одни полагают, что из-за огромного количества образцов крови, которые необходимо исследовать, чтобы выявить прогностические признаки и предотвратить одну клинически значимую ОГР, встает вопрос об экономической целесообразности затрат на эту работу (Solheim, Flesland [11], Milkins и соавт. [11]). Вместе с тем указанные авторы не отрицают необходимости разработки национальных программ, предполагающих систему скрининга аллоантител и учета их носителей, с тем чтобы гарантировать таким пациентам качественную трансфузиологическую помощь, в какую бы больницу они не попали.

Другие специалисты считают, что необходимы другие меры, в частности фенотипирование реципиентов по максимальному числу трансфузионно

опасных антигенов и переливание эритроцитов, идентичных по этим антигенам. Речь в первую очередь идет об антигенах Rh-Hr, Kell, Duffy, Lutheran и Kidd (Redman и соавт. [18], Schonewille и Brand [19]). Такая мера позволит существенно снизить вероятность аллосенсибилизации реципиентов и предотвратить трансфузионные реакции, в том числе ОГР. Особенно это важно для больных талассемией, серповидно-клеточной анемией и другими заболеваниями, при лечении которых требуется регулярное проведение трансфузий эритроцитов.

Частота ОГР

За 6-летний период (1999–2004 гг.) в Регистре трансфузионного риска Дании (DART) зарегистрировано 19 случаев ОГР (Taaning [10, 11]). Согласно DART, под ОГР понимают гемолитические реакции, развившиеся более чем через 24 ч после трансфузии крови и сопровождающиеся положительной прямой пробой Кумбса. Посттрансфузионные реакции, не сопровождающиеся положительной прямой антиглобулиновой пробой, даже если они возникли после 24 ч с момента трансфузии эритроцитов, к категории ОГР не относят.

В Дании ежегодно переливают примерно 340 тыс. доз эритроцитов. Следовательно, частота ОГР в ЛПУ Дании составляет 1 на 18 тыс. переливаний эритроцитов. Причиной ОГР в упомянутых выше случаях послужили аллоантитела к антигенам систем Даффи, Келл, Кидд, Лютеран, Резус и S. Один пациент, у которого развилась ОГР под действием антител анти-с, умер. По заключению датских специалистов, реакции часто остаются нераспознанными, поскольку антитела, вызывающие ОГР, слабые, быстро исчезают и в некоторых случаях выявляются только в результате повторных трансфузий, проводимых с целью купирования анемии.

По данным Организации Красного Креста Финляндии, регистрирующей все случаи трансфузионных осложнений, за 2002–2004 гг. в больницах Финляндии (население 5,2 млн человек) отмечено только 9 случаев ОГР (Koski, Matilainen [11]). Подчеркивается, что проявления ОГР часто слабо выражены, поэтому их низкая частота может быть обусловлена тем, что не обо всех случаях сообщают.

Kretschmer и Karger [10, 11] оценивают распространенность ОГР в Германии (по данным Маргбургского университетского госпиталя за 2005 г.) как 1 на 3500 трансфузий эритроцитов, а частоту отсроченных серологических реакций как 1 на 2500.

В Греции за период с 1997 по 2004 г. частота ОГР составила 1 : 23 000 (Politis и соавт. [11]). ОГР отмечались, в основном, у больных талассемией и серповидно-клеточной анемией. Для лечения этих больных расходуется 18–20 % всех запасов крови Греции.

В Трансфузиологическом центре Вероны (Италия) за 5 лет на 150 тыс. трансфузий эритроцитов зафиксировано 10 случаев ОГР (Aprili и соавт. [10, 11]).

Антитела, наиболее часто вызывавшие ОГР, относились к системе Кидд. В 2005 г. зафиксированы 2 случая ОГР: в одном она была обусловлена аллоантителами анти- Jk^b , обнаруженными через 14 дней после трансфузии у мужчины, который в прошлом получал множественные трансфузии, в другом случае была вызвана антителами анти- Vel , выявленными через 13 дней после трансфузии у женщины, у которой первое переливание эритроцитов было 4 года назад.

Schonewille и Brand [19] провели обширный ретроспективный анализ частоты аллоиммунизации в лечебных учреждениях Лейдена (Нидерланды). За 4-летний период, в течение которого было произведено около 495 тыс. трансфузий, частота аллоантител к трансфузионно опасным антигенам (C, c, E, e, K, Fy^a , Fy^b , Jk^a , Jk^b , S и s) составляла 0,13 %. Фиксировали только ОГР с очевидными клиническими признаками гемолиза. Вследствие возрастающей частоты аутотрансфузий актуальность ОГР постепенно утрачивается. С тех пор как в 2003 г. в Голландии была усовершенствована система гемовиджиленс, ежегодно сообщается приблизительно об 1 ОГР на 30 тыс. трансфузий эритроцитов, то есть около 20 ОГР в год.

В Норвегии регистрируемая частота ОГР менее 1 на 100 тыс. переливаний эритроцитов (Solheim и Flesland [10, 11]). Низкую частоту авторы объясняют тем, что лишь немногих пациентов госпитализируют более чем на 5 дней, а большинство реакций настолько слабо выражены, что пациенты после выписки из лечебного учреждения не обращаются с какими-либо жалобами, указывающими на ОГР.

В Польше частота ОГР составила 1 на 188 тыс. реципиентов (Michalewska [16]). Walewska и соавт. [23] сообщили о 8 ОГР, диагностированных у 7 реципиентов. В одном случае был доказан первичный иммунный ответ на антиген E. Билирубинемия и желтуха развились через 68 дней после трансфузии пяти доз эритроцитов, которые пришлось перелить женщине в связи с острым массивным кровотечением во время первых родов. В сыворотке крови женщины присутствовали анти-E-антитела. Диагноз ОГР был обоснован тем, что имели место первая беременность и первая трансфузия, Rh-фенотип отца ребенка был DC^{wsee} и антиген E, явившийся причиной образования анти-E-антител и развития ОГР, был привнесен во время трансфузии с эритроцитами доноров. У другой пациентки ОГР развилась дважды в течение 2 недель трансфузионного лечения. После рождения седьмого ребенка (путем кесарева сечения) родильнице были перелиты две дозы концентрата эритроцитов. Через 48 ч началась тяжелая гемолитическая реакция с почечной недостаточностью, вызванная антителами анти-s. Анемию купировали трансфузиями s-отрицательной крови. Через 10 дней после последней трансфузии гематокрит снизился до 20 %, уровень сывороточного билирубина повысился до 5,5 мг/мл, концентрация мочевины возросла до 195 мг/мл. В сыворотке крови родильницы были обнаружены анти-s-антитела, обусловившие

второй эпизод ОГР. У остальных 5 больных клинические и лабораторные признаки ОГР проявились через 3–28 дней после последней трансфузии. Антитела в сыворотке и элюатах имели специфичность анти-Е, анти-С, анти-Кр^а и анти-Жк^а. У пациента, выработавшего анти-Е-антитела, появились еще и анти-К-антитела.

Michlig и соавт. [17], Siegenthaler и соавт. [22] (Лозанна, Швейцария) за 6 лет (до 2006 г.) зарегистрировали лишь несколько ОГР, что, как они полагают, свидетельствует о том, что либо ОГР – редкое явление, либо, что более вероятно, существующая система гемовиджиленс не в состоянии выявить это осложнение.

Contreras, Milkins, Knowles, Stainsby и другие специалисты [10, 11] из различных городов Англии (Уотфорда, Саррея, Лондона, Манчестера) полагают, что подлинная частота ОГР в Англии неизвестна, поскольку имеются как нераспознанные, так и незарегистрированные случаи. Однако, согласно имеющимся данным, частота ОГР соответствует 1 на 82 тыс. доз перелитых эритроцитов, включая случаи, когда не было клинических симптомов гемолиза, но имелись серологические признаки ОГР: положительный прямой антиглобулиновый тест и идентифицированные специфические антиэритроцитарные антител.

В госпитале Университета Дьюка (г. Дархэм, США) регистрируют примерно 16 ОГР в год (Combs и соавт. [8, 9]). При трансфузионной активности госпиталя около 37 тыс. доз эритроцитов в год частота ОГР составляет 1 на 2300 переливаний эритроцитов.

Сроки обнаружения антител, вызывающих ОГР

По мнению Schonewille и соавт. [20, 21], определить точный временной интервал для рутинного исследования сыворотки крови пациентов после трансфузии эритроцитов или беременности пока не представляется возможным, поскольку продолжительность периода между трансфузией и появлением антител, вызывающих ОГР, зависит от многих параметров: состояния реципиента, объема перелитых эритроцитов, специфичности антиэритроцитарных антител, медикаментозного лечения основного заболевания и др. Самостоятельный объект исследования представляет собой скрининг антител у родильниц, также имеющий свои особенности. Потребуется многочисленные кооперированные исследования, включающие дискретный скрининг антител с временными интервалами 12–36 ч с использованием чувствительных методов, прежде чем будут разработаны оптимальные схемы детекции упомянутых антител после трансфузии и беременности.

Kretschmer и Karger [10, 11] считают, что выявление антител следует проводить через 2–3 мес. после трансфузии эритроцитов и в те же сроки после беременности, чтобы установить или исключить иммунизацию антигенами эритроцитов.

Politis и соавт. [10, 11] полагают, что у постоянно получающих трансфузии пациентов, страдающих талассемическими синдромами, и пациентов с серповидно-клеточной анемией целесообразно определять аллоантитела каждые 2–3 недели. Подбор доноров по антигенам С, с, Е, е и К (помимо АВО и D) является обязательным, но более эффективная тактика предусматривает подбор и по антигенам систем Даффи, Кидд и др., что особенно важно при проведении трансфузионной терапии в многорасовых сообществах, а также пациентам с повышенной склонностью к выработке аллоантител. Гематологических и онкологических больных, как полагают указанные авторы, целесообразно обследовать в течение 2–4 недель и затем через 3–6 мес. после трансфузии эритроцитов. Такие же сроки обследования рекомендуют Argili и соавт. [10, 11]. Пациенты, прошедшие курс интенсивной химиотерапии, могут быть обследованы в 6-месячный период. Совместимость по фенотипу следует расширить для резус- и Kell-отрицательных лиц. Переливание тромбоцитов необходимо производить также с учетом одногруппности донора и реципиента как минимум по АВО-системе, антигенам резус и фактору К.

Argili и соавт. [10, 11] подчеркивают, что рутинный скрининг антител через 2–3 недели, а затем через 3–6 мес. после трансфузии, несомненно, может способствовать снижению риска ОГР, однако при очевидном медицинском эффекте такая система очень затратна, в особенности для учреждений, в которые пациенты поступают из дальних областей. После выписки пациентов расходы на их повторное обследование существенно возрастают.

Schonewille и Brand [19] придерживаются того же мнения. Они считают, что необходима более обширная статистика трансфузий и аллоиммунизации, чтобы рассчитать количество исследований, необходимых для предотвращения одной ОГР. То же самое относится к определению оптимального временного интервала после трансфузии, позволяющего добиться наиболее эффективного выявления антител. В настоящий момент недостаточно данных, чтобы установить наилучшие временные интервалы для посттрансфузионного скрининга антител. Следует различать отсроченные гемолитические посттрансфузионные реакции и отсроченные серологические посттрансфузионные реакции. Последние клинически не выражены и протекают бессимптомно. Для того чтобы получить данные относительно отсроченных серологических трансфузионных реакций, исследование на антитела должно быть выполнено через 7–10 дней после трансфузии. Для выявления вновь образовавшихся антител, прежде чем они станут неопределяемыми, предпочтительным может быть интервал от 3 до 6 мес. после трансфузии.

Seyfried и соавт. [11] также полагают, что рутинный скрининг после последней трансфузии эритроцитов или беременности позволит установить частоту аллоиммунизаций. Скрининг антител, выполненный через несколько дней после трансфузии, даст возможность выявить большинство случаев ОГР,

поэтому его нужно проводить через 2–7 дней после трансфузии, далее через 14 дней и затем через 3–6 мес. Для того чтобы выявить аллоиммунизацию после беременности, первый скрининг может быть выполнен через 14 дней после родов и затем через 3–6 мес. По мнению указанных авторов, эта процедура, хотя и диагностически ценная, не может быть внедрена в Польшу, потому что больницы не смогут оплатить расходы. Скрининг в ранний посттрансфузионный период возможен у госпитализированных пациентов. Другие пациенты, в том числе покинувшие больницу, не смогут или не согласятся на периодическую донацию крови для исследования.

По данным Redman и соавт. [18], антитела появляются в сроки от нескольких до 24 дней. Большинство реципиентов, у которых развилась ОГР, не испытывали болезненных ощущений. Из 255 зарегистрированных за 8 лет больных, у которых возникла ОГР, у 28 были тяжелые реакции с поражением почек, 8 больных умерли (у 6 трансфузия была безусловной причиной смерти, у 2 – отягчающим обстоятельством). Анализ данных показал, что ОГР могли быть предотвращены при лучшей организации трансфузиологического процесса. В ряде этих случаев вызвавшие реакцию антитела были заблаговременно идентифицированы, но эта информация отсутствовала на момент, когда реципиенту потребовалась трансфузия.

В противоположность предыдущим авторам Solheim и Flesland [11], а также Milkins и соавт. [11], считают, что нет достаточных оснований вводить обязательный скрининг антител у реципиентов после трансфузии эритроцитов и у женщин после родов. Достаточно проводить это исследование перед трансфузией и по показаниям в течение беременности. Приведенное суждение разделяют и другие авторы.

Согласно наблюдениям Combs и соавт. [9], в клинике Университета Дьюка подавляющее большинство отсроченных посттрансфузионных реакций фактически являлись отсроченными серологическими реакциями, т. е. их чаще всего констатировали через 7–14 дней после трансфузии, когда в очередной пробе крови обнаруживали новые антитела. Эти реакции, как правило, выпадают из поля зрения клиницистов, поскольку внимание последних сосредоточено исключительно на наблюдении клинических признаков гемолиза. Крайне редко клиницисты сообщают в регистрационно-статистическую службу, что у пациента подозрение на отсроченную гемолитическую трансфузионную реакцию. Из этого авторы делают вывод, что большинство отсроченных трансфузионных реакций не вызывают у пациента выраженных нарушений, поэтому рутинный скрининг антител у всех реципиентов после трансфузии не является логически показанным и экономически оправданным. Исключение составляют больные серповидноклеточной анемией. ОГР у этих больных могут быть тяжелыми и опасны для жизни, поэтому у них периодический скрининг антител после трансфузии следует проводить.

По данным Tissot [11], 213 реципиентов после 37 554 трансфузий эритроцитов выработали антиэритроцитарные антитела различной специфичности (табл. 35.1), которые вполне могли вызвать ОГР. Однако авторы провели этот анализ ретроспективно и не смогли установить ни сроки появления антител, ни какие-либо другие сопутствующие их появлению особенности. Вместе с тем обращает на себя внимание тот факт, что почти все антитела образовались к трансфузионно опасным минорным антигенам: Е, К, с, Lu^a, Jk^a и другим. Автор делает вывод, что этих антител могло не быть, если бы применялась тактика переливания эритроцитов, идентичных по Rh- и К-фенотипу. Более 50 % образцов антител анти-Е относилось к категории энзимзависимых антител, что указывает на важность того, какие методы скрининга антител применяют.

Таблица 35.1

Антитела, появившиеся после трансфузий

Специфичность антител	Количество образцов, выявленных за год			Всего
	2003	2004	2005	
Анти-Е	20	31	21	72
Анти-К	10	7	14	31
Анти-с	6	4	5	15
Анти-Lu ^a	6	4	5	15
Анти-Jk ^a	5	4	6	15
Анти-С	5	6	2	13
Анти-Fy ^a	4	3	5	12
Анти-Kp ^a	3	3	1	7
Анти-D	2	3	2	7
Анти-Bg ^a (HLA)	4	0	1	5
Анти-Jk ^b	3	0	0	3
Не установлена	10	5	3	18
Всего:	78*	70**	65***	213
Количество перелитых доз эритроцитов	12 649	12 511	12 394	37 554

* 78 антител выявлено у 66 пациентов, ** 70 антител выявлено у 56 пациентов, *** 65 антител выявлено у 59 пациентов.

По мнению большинства исследователей, принявших участие в форуме по гемовиджиленс (Combs и соавт. [8, 9], Issitt и соавт. [12, 13], для скрининга антител с целью профилактики ОГР более всего подходят антиглобулиновая проба

в комбинации с полиэтиленгликолем и раствором низкой ионной силы, прямая проба Кумбса в гелевой модификации, твердофазный и ферментный методы. Наилучший эффект дает комбинация двух методов.

Профилактика ОГР

Для предупреждения ОГР, по заключению специалистов, требуются следующие меры:

- установление групп крови АВО, Rh(D), Rh- и К-фенотипа для всех реципиентов и трансфузий донорской крови, по возможности идентичного фенотипа;
- автоматизированный скрининг антител перед трансфузией с использованием непрямого антиглобулинового теста с раствором низкой ионной силы в микроколонках с панелью из трех образцов стандартных эритроцитов; скрининг проводят перед каждой трансфузией, и его результаты считают действительными в течение 3 дней;
- назначение идентичной (по максимальному числу антигенов) крови всем пациентам с антителами и тем, у кого в прошлом обнаруживались антитела;
- проба на совместимость с каждым образцом донорских эритроцитов в микроколонках с раствором низкой ионной силы;
- регистрация носителей антител в автоматизированной информационной системе с уведомлением обо всех положительных результатах и пациента, и его лечащего врача;
- скрининг антител у женщин через 4–6 мес. после родов.
- национальная информационная база данных об антителах, выявленных в разных лабораториях.

Список литературы

1. Донсков С.И. Комментарий к статье В.Г. Никогосова и Т.В. Фадеевой «Случай переливания большого количества иногруппной эритроцитной массы и плазмы, окончившийся благополучным исходом» // Информационный бюллетень «Новое в трансфузиологии» – 1994. – Вып. 5. – С. 65–66.
2. Донсков С.И. О происхождении антиэритроцитарных антител // Актуальные вопросы трансфузиологии и клинической медицины: материалы конференции. – Киров, 2010. – С. 140–141.
3. Донсков С.И., Порешина Л.П., Липатова И.С., Червяков В.И., Зотиков Е.А. Выявление противозритроцитарных антител у лиц, не имевших антигенной стимуляции // Актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии: материалы научно-практической конференции. – СПб., 6–8 июня 2000. – С. 242–243.
4. Липатова И.С. Аллоиммунизация групповыми антигенами эритроцитов (индивидуальные и популяционные особенности): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2009. – 26 с.

5. *Никогосов В.Г., Фадеева Т.В.* Случай переливания большого количества иногруппной эритроцитной массы и плазмы, окончившийся благополучным исходом // Информационный бюллетень «Новое в трансфузиологии». – 1994. – Вып. 5. – С. 63–64.
6. *Умнова М.А.* Изоиммунные свойства крови человека и их значение в клинической практике: автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 1967. – 52 с.
7. *Умнова М.А.* Изосерологические системы крови человека и их значение в трансфузиологии // Групповые системы крови и гемотрансфузионные осложнения / под ред. М.А. Умновой. – М.: Медицина, 1989. – С. 5–30.
8. *Combs M.R., Arney R.S., Bennett D.S., Telen N.J.* Delayed serological transfusion reactions and the gel test: A five year experience // *Transfusion.* – 2005. – 45(Suppl 3S). – P. 123A.
9. *Combs M.R., Arney R.S., Telen N.J.* Comparison of gel and polyethylene glycol for the detection of alloantibodies associated with delayed serological transfusion reactions // *Transfusion.* – 2005. – 45(Suppl 3S). – P. 138A.
10. *Haemovigilance: International Forum* // *Vox Sang.* – 2006. – V. 90. – P. 207–241.
11. *Prevention and diagnosis of delayed haemolytic transfusion reactions: International Forum* // *Vox Sang.* – 2006. – V. 91. – P. 353–368.
12. *Issitt P.D., Combs M.R., Booth K.* Comparison of MTS-gel and polyethylene glycol (PEG) IAT methods // *Transfusion.* – 1997. – V. 37 (Suppl. 64S).
13. *Issitt P.D., Combs M.R., Bradshaw T.* Comparison of a solid phase and polyethylene glycol (PEG) IAT method in a large transfusion service // *Transfusion.* – 1997. – V. 37 (Suppl. 9S). – P. 28S.
14. *Kim H.H., Park T.S., Oh S.H.* et al. Delayed hemolytic transfusion reaction due to anti-Fy^b caused by a primary immune response: a case study and a review of the literature // *Immunohematology.* – 2004. – V. 20. – P. 184–186.
15. *Knowles S.M., Milkins C.E., Chapman J.F., Scott M.* The United Kingdom National External Quality Assessment Scheme (Blood Transfusion Laboratory Practice): trends in proficiency and practice between 1985 and 2000 // *Transfus. Med.* – 2002. – V. 12. – P. 11–23.
16. *Michalewska B.* Is autocontrol necessary in pretransfusion testing? // *Acta Haematol. Pol.* – 2002. – V. 33. – P. 205–212.
17. *Michlig C., V. D.H., Wasserfallen J.B.* et al. Three years of haemovigilance in a general university hospital // *Transfus. Med.* – 2003. – V. 13. – P. 63–72.
18. *Redman M., Regan F., Contreras M.* A prospective study of the incidence of red cell alloimmunisation following transfusion // *Vox Sang.* – 1996. – V. 71. – P. 216 – 220.
19. *Schonewille H., Brand A.* Alloimmunization to red cell antigens after universal leucodepletion. A regional multicentre retrospective study // *Brit. J. Haemat.* – 2005. – V. 129. – P. 151–156.
20. *Schonewille H., Hans L.H., van Zijl A.M.* RBS antibody persistence // *Transfusion.* – 2000. – V. 40. – P. 1127–1131.

21. *Schonewille H., van de Watering M.G., Loomans S.G., Brand A.* Red blood cell alloantibodies after transfusion: factors influencing incidence and specificity // *Transfusion.* – 2006. – V. 46. – P. 250–256.
22. *Siegenthaler M.A., Schneider P., V.D.H., Tissot J.D.* Haemovigilance in a general university hospital: need for a more comprehensive classification and a codification of transfusion-related events // *Vox Sang.* – 2005. – V. 88. – P. 22–30.
23. *Walewska I., Seyfried H., Michalewska B., Czembielska W.* Delayed haemolytic transfusion reactions – DHTR // *Acta Haemat. Pol.* – 1987. – V. 18. – P. 149–159.
24. *Zeiler T., Thiele S., Kretschmer V.* Festphasentechnik versus Gelzentrifugation zum Nachweis erythrozytärer Antikörper – eine prospective Studie zum Vergleich zweier Antikörpersuchtests : Sibrowski W. et al. *Transfusionsmedizin 1995/96* // *Beitr Infusionsther Transfusionsmed.* – Basel: Karger, 1996. – V. 33. – P. 17–21.

Глава 36.

Система обеспечения иммунологической безопасности переливания эритроцитов

Система обеспечения иммунологической безопасности переливания эритроцитов имеет две составляющие – производственную и клиническую иммуносерологию. Структура производственной иммуносерологии представлена профильными лабораториями и техническими группами коммерческих организаций, станций и отделений переливания крови и контролирующими организациями Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Их функция – производство и контроль качества иммуносерологических реактивов. Клиническая иммуносерология представляет собой сферу применения иммуносерологических реактивов для определения группы крови, резус-фактора и других антигенов эритроцитов, проведения проб на индивидуальную совместимость крови донора и реципиента непосредственно в клинике.

Ошибки, обусловленные некачественными тестовыми реактивами, при существующей системе производства практически исключены. Источником ошибок является сфера клинической иммуносерологии. До недавнего времени переливание крови относили к простым процедурам, которые может выполнять любой врач. Однако, как показала практика, у врача, переливающего кровь от случая к случаю, не закрепляются необходимые для трансфузиолога и иммуносеролога профессиональные навыки. В связи с этим первый принцип обеспечения безопасности гемотрансфузии: иммуносерологические исследования и переливание эритроцитов должны выполнять профессионально подготовленные специалисты.

Ошибки при определении групп крови

Во избежание ошибок при определении групповой- и резус-принадлежности крови необходимо четко знать их источники. Ошибки возникают при нарушении техники выполнения исследования и в случаях трудноопределяемых групп крови [7].

Технические ошибки:

1. Порядок расположения реагентов.
2. Соотношение ингредиентов реакции.
3. Температурные условия.
4. Продолжительность наблюдения.
5. Выпадение фибрина.
6. Агглютинация, маскированная гемолизом.
7. Неправильная запись.

Ошибки, обусловленные биологическими особенностями исследуемой крови (трудноопределяемые группы крови):

1. Подгруппы крови.
2. Неспецифическая агглютинация.
3. Агглютинация, обусловленная другими антителами.
4. Особенности групп крови новорожденных.
5. Кровяные химеры.
6. Другие особенности.

Технические ошибки

Порядок расположения реагентов. Если нарушен порядок расположения реагентов в штативе или на пластинке, то при правильной оценке результата с каждой отдельно взятой сывороткой можно сделать неправильное заключение о групповой и резус-принадлежности исследуемой крови. Поэтому каждый раз при определении группы крови следует проверить расположение реагентов, а также визуально оценить их качество, исключив использование помутневших, подсохших реагентов и с истекшим сроком годности.

Соотношение ингредиентов реакции. Оптимальное для реакции агглютинации соотношение эритроцитов и тестовых реагентов 1 : 10 при использовании гемагглютинирующих сывороток и 2–3 : 10 при использовании моноклональных реагентов и реагентов, приготовленных в комбинации с коллоидами.

Как при избытке, так и при недостаточном количестве эритроцитов агглютинация появляется медленно и может быть не замечена, особенно в тех случаях, когда агглютинационные свойства эритроцитов снижены (подгруппа A_2 , эритроциты D^u).

Температурные условия. Определение группы крови производят при температуре не ниже 15 °С, поскольку исследуемая кровь может содержать поливалентные холодовые агглютинины, вызывающие неспецифическое склеивание эритроцитов при пониженной температуре (холодовая агглютинация).

При повышенной температуре (более 25 °С) антитела анти-А, анти-В и анти-АВ реагируют менее активно, чем при комнатной температуре (22 °С), поэтому определение группы крови производят при температуре не выше 25 °С. Нарушение температурных условий при определении группы крови может привести к искажению результатов.

Продолжительность наблюдения. Агглютинация эритроцитов появляется в течение 10–30 сек., однако наблюдение за ходом реакции следует проводить не менее 5 мин, внимательно следят за теми каплями, в которых агглютинация не появилась. Это позволяет выявить слабые агглютиногены A_2 и D^u , характеризующиеся замедленной агглютинацией. Длительное выдерживание проб на пластинке приводит к их подсыханию и появлению в зоне подсыхания агрегатов эритроцитов, вследствие чего создается ошибочное впечатление положительной реакции. В сомнительных случаях исследование повторяют.

Выпадение фибрина. При исследовании свежей цельной крови, взятой без антикоагулянта, иногда происходит ее свертывание, что в некоторых случаях затрудняет учет результата. Капля приобретает желеобразную консистенцию, плохо перемешивается при покачивании пластинки. Выпадение фибрина особенно выражено в том случае, если пластинку, на которую помещена реагирующая смесь, слишком долго оставляют лежать на столе не покачивая. Выпадение фибрина может быть связано с особенностями свертывающей системы крови обследуемого, а также с избытком хлорида кальция в тестовых сыворотках, если они были приготовлены из плазмы крови путем дефибринирования указанным препаратом. При внимательном рассмотрении легко различить белесоватые нити и глыбки фибрина, между которыми концентрируются эритроциты, имитируя мелкозернистую агглютинацию. Для получения четких результатов исследование крови выполняют заново, используя для этого тестовые реактивы, приготовленные из нативных сывороток, или моноклональные антитела. В случае возникновения сомнений следует дожидаться полного свертывания крови в пробирке, после чего использовать для исследования так называемую третью фракцию эритроцитов (осадок эритроцитов на дне пробирки, не вовлеченных в сгусток) или заготовить исследуемую кровь с антикоагулянтом.

Агглютинация, маскированная гемолизом. Сыворотки крови отдельных лиц содержат активные гемолизины анти-А (реже анти-В), которые могут лизировать стандартные эритроциты до начала агглютинации, что создает впечатление отсутствия последней. Гемолиз предотвращают путем разведения сыворотки изотоническим раствором натрия хлорида или посредством непродолжительного прогревания ее при температуре 56 °С.

Имеют место случаи, когда вместо изотонического раствора в смесь сыворотки и эритроцитов ошибочно добавляют воду, предназначенную для промывания пипеток, что также вызывает лизис как неагглютинированных, так и агглютинированных эритроцитов. Ошибку распознают по внешнему виду реагирующей смеси, которая на глазах из красной опалесцирующей взвеси превращается в прозрачную алую жидкость («лаковая» кровь).

Неправильная запись. При правильном определении групповой принадлежности крови результат исследования может быть неверно записан или неверно перенесен из одного документа в другой.

Трудноопределяемые группы крови

Подгруппы крови. Антиген А (редко В) представлен двумя вариантами (подгруппами) – A_1 и A_2 . Эритроциты A_2 отличаются от эритроцитов A_1 сниженной агглютинационной способностью (слабой агглютинабельностью) по отношению к антителам анти-А. В клинической трансфузиологии подгруппы крови значения не имеют, поэтому при переливании эритроцитов их не учитывают. Лицам, имеющим антиген A_2 , можно переливать эритроциты A_1 , лицам,

имеющим антиген A_1 , – эритроциты A_2 . Исключение составляют реципиенты, имеющие экстраагглютинины α_1 и α_2 . Эти антитела не вызывают посттрансфузионных осложнений, однако проявляют себя в пробе на индивидуальную совместимость на плоскости при комнатной температуре. В частности, сыворотка реципиента $A_2\alpha_1\beta$ агглютинирует эритроциты A_1 на плоскости или в пробирках при комнатной температуре, поэтому реципиентам $A_2\alpha_1\beta$ (II) переливают совместимые эритроциты O(I), реципиентам $A_2B\alpha_1$ (IV) – совместимые эритроциты B(III) или O(I). Существуют и другие варианты слабого антигена A: A_{int} , A_3 , A_4 , A_x , A_{finn} , A_{end} , характеризующиеся еще более слабой агглютинабельностью (см. *Системы ABO и Hh*).

При наличии у реципиента слабовыраженного антигена D^u последний может быть не выявлен экспресс-методами определения резус-фактора, поскольку тестовые реагенты, приготовленные на основе коллоидных растворов, плохо выявляют D^u , моноклональные реагенты IgM, высокоактивные в отношении антигена D, антиген D^u не выявляют. Такие ошибки не приводят к посттрансфузионным осложнениям, так как реципиенту переливают резус-отрицательную кровь. Они обнаруживаются, когда больной поступает в другое лечебное учреждение, где определение резус-фактора производят специалисты иммуносерологи в лабораторных условиях с использованием других методов.

Неспецифическая агглютинация. В основе неспецифической агглютинации эритроцитов, образования монетных столбиков, лежат определенные специфические механизмы. Клеточные суспензии, в особенности эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, как физическое состояние весьма нестабильны: клетки быстро оседают, легко агрегируются. Присоединение антител изменяет электрический заряд эритроцитов, нарушает их суспензионную стабильность. Последняя нарушается под действием не только антител, но и целого ряда других факторов: белкового и солевого состава среды, состояния свертывающей системы крови, гормонального статуса.

В практической работе неспецифической называют неожиданную, атипичную агглютинацию, несвойственную конкретной групповой антигенной системе. О неспецифической агглютинации судят на основании способности эритроцитов агглютинироваться сыворотками всех групп, включая AB(IV). Неспецифическая агглютинация наблюдается при аутоиммунной гемолитической анемии и других аутоиммунных заболеваниях, сопровождающихся адсорбцией аутоантител или компонентов комплемента на эритроцитах, при гемолитической болезни новорожденных, эритроциты которых нагружены аллоантителами матери. Видимость агглютинации могут создавать т. н. «монетные столбики». Невооруженным глазом их трудно отличить от истинной агглютинации. Если каплю эритроцитов, смешанную экстенпоре с сывороткой поместить под микроскоп, можно наблюдать, как эритроциты складываются в монетные столбики, которые быстро увеличиваются в длину и агрегируются, в отличие от истинной агглютинации, при которой агрегация эритроцитов

начинается тотчас после перемешивания с сывороткой, минуя стадию монетных столбиков.

При наличии неспецифической агглютинации эритроцитов с тестовыми реагентами анти-А, анти-В, анти-Д и другими необходимо провести пробу со стандартной сывороткой АВ(IV), не содержащей антител, и изотоническим раствором натрия хлорида. В противном случае кровь реципиента может быть ошибочно отнесена к группе АВ(IV)Rh⁺, что повлечет за собой неправильный выбор донора.

Неспецифическое склеивание эритроцитов, как правило, нестойкое. После добавления 1–2 капель изотонического раствора и покачивания пластинки неспецифические агрегаты распадаются. Однако наблюдаются случаи, когда неспецифическая агглютинация не устраняется ни при добавлении изотонического раствора, ни при многократном отмывании эритроцитов теплым изотоническим раствором (см. *Панагглютинация*).

В том случае, если из-за неспецифической агглютинации эритроцитов группу крови больного установить не удастся, заключение о групповой принадлежности крови не выдают, образец крови направляют в специализированную лабораторию, а больному по жизненным показаниям переливают эритроциты группы О(I).

В основе неспецифической агглютинации могут лежать разные механизмы.

Феномен Томсена. Сущность этого феномена заключается в том, что эритроциты (независимо от групповой принадлежности) хранившиеся при комнатной температуре в течение суток или более и до того не проявлявшие склонности к неспецифическим реакциям, начинают агглютинироваться всеми тестовыми сыворотками, включая сыворотку АВ(IV) и собственную. Подобное реагирование может привести к неправильному заключению при определении групповой и резус-принадлежности крови. Все исследуемые образцы эритроцитов, в том числе эритроциты группы О(I)Rh⁻, могут быть отнесены к АВ(IV)Rh⁺.

Феномен Томсена чаще наблюдают с отмытыми эритроцитами, чем с эритроцитами, хранящимися в плазме или сыворотке. Он обусловлен попаданием во взвесь эритроцитов коринобактерий, кишечной палочки, протей, микроорганизмов, содержащихся в аэропланктоне. Бактерии, выделяя биологически активные вещества, вызывают ферментативный процесс в эритроцитах, в результате которого высвобождаются скрытые до этого антигенные рецепторы. Основанием для такого заключения послужили эксперименты с эритроцитами, обработанными протеолитическими ферментами животного, растительного и бактериального происхождения (трипсин, папаин, протелин и др.).

В настоящее время выделена система антигенов Т-Тn, которые активируются протеолитическими ферментами (Тn-активация). Антигены Тn присутствуют на эритроцитах большинства людей, так же как в сыворотке крови большинства людей содержатся анти-Тn-антитела. Посттрансфузионных осложнений Тn-антитела не вызывают, однако могут исказить результат определения групповой принадлежности крови реципиента, что может привести к этому осложнению.

Панагглютинация. Неспецифическая агглютинация наблюдается не только с эритроцитами, трансформированными бактериальной флорой, как при феномене Томсена. Сыворотки крови, как выдержанные стандартные, так и свежезаготовленные от пациента, могут неспецифически агглютинировать свежие неконтаминированные эритроциты. Это явление получило название панагглютинация. Различают несколько типов панагглютинации по Н.И. Блинову [1].

Первый тип – полная панагглютинация, когда сыворотка пациента агглютинирует стандартные эритроциты всех групп и свои собственные, а эритроциты пациента агглютинируются всеми стандартными сыворотками. В этих случаях группу крови и резус-фактор определить обычным способом без специальных приемов невозможно.

Второй тип – неполная панагглютинация, когда сыворотка пациента агглютинирует стандартные эритроциты всех групп и свои собственные, а эритроциты пациента специфически агглютинируются стандартными сыворотками. При этом исследование эритроцитов дает четкие результаты, а перекрестная проба и проба на индивидуальную совместимость дает ложноположительные результаты, на которые нельзя ориентироваться.

Третий тип – эритроциты пациента, как при феномене Томсена, агглютинируются всеми сыворотками, включая собственную, а сыворотка пациента специфически реагирует со стандартными эритроцитами.

Панагглютинацию второго и третьего типов называют также аутоагглютинацией, поскольку и в первом, и во втором случае эритроциты агглютинируются собственной сывороткой. Аутоагглютинация иногда легко обнаруживается без проведения иммуносерологического исследования – при осмотре пробирки, в которую взята кровь пациента. На стенках пробирки видны характерные потеки агглютинатов. В таких случаях, как правило, аутоагглютинация наблюдается в изотоническом растворе натрия хлорида.

Панагглютинация, как и другие проявления неспецифической агглютинации, не имеет закономерной связи с какой-либо определенной патологией. Она может сопутствовать септическим состояниям, циррозу печени, кахексии, ожоговой болезни, нефрозонофриту. Панагглютинация отмечается у больных, которым в процессе реанимации проведена интенсивная трансфузионно-инфузионная терапия: перелиты эритроциты, плазма, коллоидные растворы, введены гормоны, транквилизаторы, антигистаминные препараты. Сыворотка крови таких пациентов нередко представляет собой желатинизированный сгусток и дает атипичные реакции, что должно сразу же насторожить лаборанта.

Агглютинация, обусловленная другими антителами. При определении группы крови перекрестным методом могут быть получены противоречивые результаты, если в исследуемой крови содержатся, помимо изогемагглютининов α и β , антитела анти-M, анти-N, анти-Lewis, анти-H. Эти антитела искажают результаты исследования сыворотки реципиента со стандартными эритроцитами. Необходимо помнить, что заключение о группе крови реципиента делают

на основании исследования его эритроцитов. По сыворотке реципиента группу крови не устанавливают.

Особенности групп крови новорожденных. У некоторых новорожденных в отличие от взрослых антигены А и В на эритроцитах выражены слабее, а соответствующие агглютинины в сыворотке крови могут отсутствовать, что создает трудности при определении группы крови перекрестным методом. Гетерогенные тестовые реагенты, полученные от животных, могут агглютинировать эритроциты новорожденных независимо от их групповой и резус-принадлежности. Аллогенные тестовые сыворотки при определении групповой и резус-принадлежности новорожденных таким свойством не обладают. Резус-фактор выражен у новорожденных, как и у взрослых.

Причиной ошибок могут быть кровяные химеры (см. *Кровяные химеры*).

Другие особенности. Определение группы крови АВО и резус-принадлежности может быть затруднено в связи с изменением свойств эритроцитов при различных патологических состояниях. Это выражается в повышенной агглютинабельности эритроцитов, наблюдаемой, как уже отмечалось, у больных циррозом печени, при ожоговой болезни, сепсисе. Агглютинабельность может быть столь высока, что эритроциты склеиваются в собственной сыворотке и изотоническом растворе натрия хлорида. При лейкозах наблюдается снижение агглютинабельности эритроцитов, в результате чего значительное их количество остается не вовлеченным в агглютинацию даже при использовании высокоактивных реагентов (ложная кровяная химера).

Во избежание ошибок при выполнении иммуносерологических исследований необходимо быть предельно сосредоточенным и неукоснительно следовать предписаниям инструкции.

В случае сомнительного результата необходимо повторить исследование, используя дополнительно стандартные реагенты других серий. Если результаты этого исследования также вызывают сомнения, образец крови направляют на исследование в специализированную лабораторию.

Принципы обеспечения иммунологической безопасности переливания эритроцитов

Следует выделить два организационных принципа обеспечения иммунологической безопасности переливания эритроцитов:

- подбор донора, идентичного реципиенту по 10 трансфузионно опасным антигенам: А, В, D, с, Е, С, е, C^w, К и k;
- определение предсуществующих антиэритроцитарных антител у всех больных и доноров независимо от их групповой и резус-принадлежности.

Под идентичностью в рассматриваемом случае понимают не только полное соответствие (тождество) донора и реципиента по указанным антигенам, но и другие, нетождественные, комбинации, при которых донор не имеет антигенов, отсутствующих у реципиента (табл. 36.1).

**Подбор доноров, идентичных с реципиентами по системе Rh,
для трансфузии эритроцитов**

Реципиент		Донор					
		идентичный		2-й очереди		3-й очереди	
фенотип	частота, %	фенотип	частота, %	фенотип	частота, %	фенотип	частота, %
CcDee	31,93	CcDee	31,9	CcDEe	13,7		
		CCDee	16,8				
		ccddee	12,7				
		ccDee	2,2				
		Ccddee	1,5				
CCDee	16,81	CCDee	16,8	CcDee	31,9	CcDEe	13,7
		CCddee	0,03	Ccddee	1,5	CcddEe	0,4
CcDEe	13,69	любой фенотип кроме C ^W +					
ccddee	12,71	ccddee	12,7	Ccddee	1,5	ccddEe	0,1
ccDEe	11,82	ccddee	12,7	CcDee	31,9		
		ccDEe	11,8	CcDEe	13,7		
		ccDee	2,2	Ccddee	1,5		
		ccDEE	2,5	CcddEe	0,4		
		ccddEe	0,1				
C ^W CCDee	2,6	C ^W CCDee	2,6	CCDee	16,8	C ^W cDee	2,4
ccDEE	2,49	ccDEE	2,5	ccDEe	11,8	CcDEe	13,7
		ccddEE		CcDEE	0,04		
C ^W cDee	2,38	C ^W cDee	2,4	CcDee	31,9		
				CCDee	16,8		
				C ^W Cdee	2,6		
ccDee	2,21	CcDee	2,2	CcDee	31,9	ccDEe	11,82
		ccddee	12,7	Ccddee	1,5	CcddEe	0,4
Ccddee	1,54	Ccddee	1,5	ccddEe	0,1	CcddEe	0,4
		ccddee	12,7				
		CCddee	0,03				
C ^W cDEe	1,23	C ^W cDEe	1,2	CcDee	31,9		
		ccDEe	11,8	CcDEe	13,7		
		ccddee	12,7				
ccD ^u ee	<1	ccD ^u ee	<1	Ccddee	1,5	ccddEe	0,07
		ccddee	12,7				
CcddEe	0,4	ccddee	12,7				
		Ccddee	1,5				
		CcddEe	0,4				
		ccddEe	0,1				
		CCddee	0,03				

Реципиент		Донор					
		идентичный		2-й очереди		3-й очереди	
фенотип	частота, %	фенотип	частота, %	фенотип	частота, %	фенотип	частота, %
CCDEe	0,1	CCDEe	0,1	CcDee	31,9		
		CCDee	16,8	CcDEe	13,7		
		CCddee	0,03				
ccddEe	0,1	ccddEe	0,07	Ccddee	1,5		
		ccddEE		CcddEe	0,4		
		ccddee	12,7				
CcDEE	0,04	CcDEE	0,04	CcDEe	13,7		
		ccDEE	2,5	CcddEe	0,3		
		ccddEE		ccddEe	0,1		
C ^w cddee	0,04	C ^w cddee	0,04	Ccddee	1,54	ccddEe	0,07
CCddee	0,03	CCddee	0,03	Ccddee	1,5	CcddEe	0,4
CCDEE	0,00	CCDEE	0,00	CCDEe	0,1	Ccddee	1,5
CCddEe	0,00	CcddEe	0,35	Ccddee	1,5	ccddee	12,7
		CCddee	0,03				
CddEE	0,00	CddEE	0,00	CddEe	0,4		
		ccddEE	0,00	ccddEe	0,1		
ccdEE	0,00	ccdEE	0,00	ccdEe	0,1	CcddEe	0,4
		CCD ^u ee	0,03	CcD ^u ee	31,9	ccddee	12,7
		CCddee		CcDee		1,5	
CcD ^u ee		CcD ^u ee		Ccddee	1,5		
		CCD ^u ee		12,7			
ccD ^u Ee		ccddee	12,7	Ccddee	1,5		
		ccddEe	0,4	CcddEe	0,4		
		ccD ^u Ee					
ccD ^u EE		ccD ^u EE	0,4	CcddEe	0,4		
		ccddEe					
C ^w cdEe		ccddee	12,7	Ccddee	1,5		
		ccddEe	0,1	CcddEe	0,4		
		C ^w cdEe					
C ^w cDEE		C ^w cDEE	2,5	CcDEe	13,7	CcddEe	0,4
		ccDEE					
		ccddEE					

Прежде чем приступать к иммуносерологическому исследованию донора и реципиента (определению группы крови, резус-фактора и других трансфузионно опасных антигенов эритроцитов), необходимо знать индекс аллоиммунизации населения в регионе.

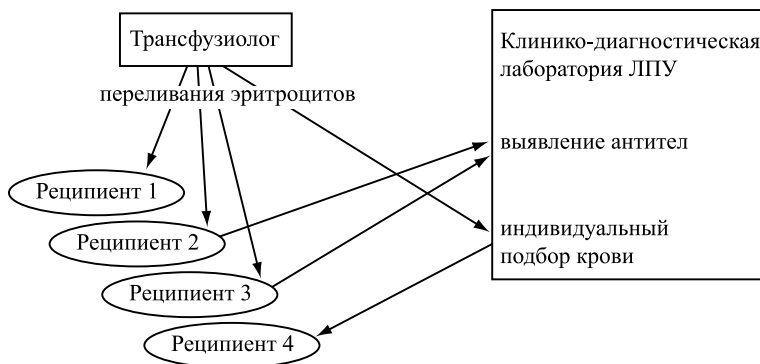


Рис. 36.1. Обеспечение иммунологической безопасности переливания эритроцитов (тактика трансфузиолога).

- Условные обозначения: реципиент 1 – нет беременностей/трансфузий,
 2 – есть беременности/трансфузии (без реакций, антител нет),
 3 – есть беременности/трансфузии (с реакциями, антител нет),
 4 – есть беременности/трансфузии (без реакций/с реакциями, антитела есть)

Чрезвычайно важен сбор анамнестических сведений о реципиенте, особенно если это женщина: имелись ли беременности, гемотрансфузии, их количество, как закончились (с осложнениями или без таковых), выявлялись ли ранее антиэритроцитарные антитела, в том числе у членов семьи и близких родственников, общие сведения о семье. Нередко ценную информацию дают сопровождающие больного родственники. Указанные сведения помогают не только уточнить степень риска посттрансфузионного осложнения, но и фактически избежать его. Недочет, игнорирование анамнестических сведений о реципиенте, являются ошибкой трансфузиолога.

Шкала приоритета трансфузионно опасных антигенов

В отличие от индекса аллоиммунизации – частоты антиэритроцитарных антител в популяции, шкала приоритета трансфузионно опасных антигенов характеризует иммуногенность того или иного антигена и выражается частотой соответствующих антител: анти-D, анти-K, анти-Fy^a и т. д. (сводка 36.1).

Сводка 36.1. Шкала приоритета трансфузионно опасных антигенов эритроцитов

Антитела к антигенам: D > K > E > c > C^W > C > e > Fy > Le > Jk > P₁ > k
 Частота антител, %: 80 6 4 3 2 0,5 0,4 > 0,04

Антитела к антигену D встречаются в 13 раз чаще, чем антитела к антигену Kell, в 26 раз чаще, чем антитела к антигену hr' (c), в 110 раз чаще, чем антитела

к антигену Fy^a, что свидетельствует о существенно более выраженной иммуногенной активности антигена D по сравнению с антигенами Kell, hr' (c) и Fy^a.

Шкала иммуногенности, или приоритета, трансфузионно опасных антигенов одновременно является шкалой приоритета трансфузионно опасных антител.

Для клинической практики шкала приоритета трансфузионно опасных антигенов важна, поскольку подчеркивает значение антигенов эритроцитов, в особенности D, K, c, E, C^w, как источника аллоиммунизации населения и наиболее частой причины посттрансфузионных осложнений.

Профилактика посттрансфузионных осложнений по антигенам Kell и hr' (c)

Наиболее выраженными иммуногенными свойствами среди минорных* антигенов эритроцитов обладают факторы Kell (K) и hr' (c). Фактор K стоит на втором месте после антигена D в шкале трансфузионно опасных антигенов эритроцитов, третье занимает фактор hr' (c).

Индекс аллоиммунизации к обоим указанным факторам и соответственно риск посттрансфузионных осложнений высокий.

Фактор K встречается примерно у 7–9 % людей, поэтому почти каждая десятая гемотрансфузия – это трансфузия крови K+ реципиенту K–, каждая десятая беременность – это беременность женщины K– плодом K+.

Для того чтобы избежать посттрансфузионных осложнений по фактору K, необходимо выдавать в лечебные учреждения, в которых отсутствует фенотипирование реципиентов, K-отрицательные эритроциты. В отделениях и станциях переливания крови следует производить определение фактора K у всех доноров в обязательном порядке наряду с определением групповой и резус-принадлежности крови, после чего отбирать K-положительные образцы, не допуская их выдачи для переливания K-отрицательным больным. Если в лечебных учреждениях производят фенотипирование реципиентов, то эритроцитсодержащие компоненты крови переливают с учетом соответствия донора и реципиента по фактору K: реципиентам K– переливают эритроциты K–, реципиентам K+ – эритроциты K+ (Приказ МЗ РФ № 363 от 25.11.2002 г. [19]).

Определение антигена K в эритроцитах производят с помощью поли- или моноклональных антител на плоскости или другими методами.

Частота аллоиммунизации фактором hr' (c) составляет 2–4 %. Эритроциты приблизительно 20 % людей не содержат антигена hr' (c). Именно эти люди представляют группу повышенного риска развития посттрансфузионного осложнения, поскольку 80 % из них переливают эритроциты, содержащие фактор hr' (c). Число переливаний hr' (c)-положительных эритроцитов hr' (c)-отрицательным реципиентам составляет 16 на 100 гемотрансфузий. Число

* Антигены A, B и D – мажорные (сильные иммуногены), антигены: K, Fy, Jk, Le и др. – минорные (относительно слабые иммуногены).

беременностей $hr'(c)$ -положительным плодом $hr'(c)$ -отрицательных женщин составляет также 16 на 100.

Для того чтобы уменьшить индекс аллоиммунизации и избежать посттрансфузионных осложнений, обусловленных несовместимостью по этому фактору, у каждого резус-положительного реципиента определяют $hr'(c)$ -антиген и при его отсутствии переливают кровь $hr'(c)$ -отрицательных доноров. На станциях и в отделениях переливания крови необходимо иметь резервную группу таких доноров или запас $hr'(c)$ -отрицательной эритроцитарной массы.

Антиген $hr'(c)$ определяют теми же методами, что и антиген К [14].

Профилактику посттрансфузионных осложнений по антигенам $hr''(e)$, C^w и другим минорным антигенам эритроцитов осуществляют так же, как по антигенам К и $hr'(c)$.

Тактика трансфузиолога

Перед переливанием эритроцитов трансфузиолог по имеющимся документам устанавливает фенотип реципиента по 10 трансфузионно опасным антигенам эритроцитов и, если таковые отсутствуют, организует или выполняет самостоятельно фенотипирование реципиента. Далее трансфузиолог устанавливает, к какой из четырех условных категорий относится реципиент (рис. 36.1). Если в анамнезе реципиента нет указаний на имевшиеся беременности и переливания эритроцитов, его относят к категории 1. У реципиентов этой категории наименьший риск посттрансфузионных осложнений.

У реципиентов, относящихся к категории 2 и 3, риск посттрансфузионного осложнения возрастает. В этом случае необходимо предварительно исследовать кровь реципиента на наличие антиэритроцитарных антител. Это исследование должен выполнять специалист иммуносеролог в специализированной лаборатории. Подбор эритроцитов реципиентам, в крови которых обнаружены антитела (реципиентам категории 4), проводит только специалист иммуносеролог в лабораторных условиях.

Подбор доноров реципиентам всех указанных категорий осуществляют с учетом идентичности по 10 трансфузионно опасным антигенам эритроцитов, однако последнее обстоятельство не освобождает трансфузиолога от выполнения обязательных иммуносерологических исследований непосредственно перед трансфузией: определения группы крови у донора и реципиента, выполнения проб на индивидуальную совместимость и биологической пробы.

Соблюдение перечисленных правил гарантирует иммунологическую безопасность трансфузии эритроцитов.

К теории протективного действия иммуноглобулина антирезус

Механизм феномена отмены аллоиммунизации резус-отрицательных роже-ниц резус-антигеном плода посредством инъекции им анти-D-антител после первых родов до сих пор не имеет удовлетворительного объяснения. Считается, что пассивно введенные антитела связывают резус-положительные эритроциты

ребенка, попавшие в кровотока матери в процессе родов, и далее иницируют их быструю элиминацию ретикулоэндотелиальной системой, тем самым предотвращая аллоиммунизацию. Однако также хорошо известно, что агглютинирующая способность и титр резус-антител не коррелируют с их способностью предупреждать аллоиммунизацию. Подавляющее большинство серий моноклональных антител, имеющих высокую авидность и огромный титр, протекторными свойствами не обладает.

Обращает на себя внимание тот факт, что при первичной иммунизации и реиммунизации титр антител варьирует в широких пределах. У одних людей он низкий, у других – чрезвычайно высокий.

В наших исследованиях (И.С. Липатова, С.И. Донсков [15]) при реиммунизации сенсibilизированных лиц также отчетливо прослеживались колебания титра антител (табл. 36.2).

Таблица 36.2

Уровни антителообразования при реиммунизации антигеном D

Число инъекций	Количество доноров	Количество доноров, имевших уровень антител			
		низкий	средний	высокий	сверхвысокий
1	19	5	10	4	0
2	26	5	5	8	8
3	27	3	5	8	11
всего	72	13 (18 %)	20 (27,8 %)	20 (27,8 %)	19 (26,4 %)

Изменения титра оценивали по количеству ступеней разведения сыворотки. Высоту иммунного ответа можно было условно разделить на 4 уровня:

- сверхвысокий – повышение титра на 7 ступеней и более (1 : 512–1 : 8192);
- высокий – повышение титра на 5–6 ступеней (до 1 : 256);
- средний – повышение титра на 3–4 ступени (до 1 : 128);
- низкий – повышение титра на 1–2 ступени (до 1 : 32).

Неодинаковое повышение титра антител у аллоиммунизированных позволяет высказать предположение о существовании в организме человека специализированной индикаторной системы, контролирующей уровень (определяющей достаточность) антителообразования. Вырабатываемые антитела, по видимому, содержат определенный сигнальный фрагмент, который приостанавливает их синтез (сигнализирует о его достаточности). У одних людей эти сигнальные фрагменты формируются в молекуле антител раньше (либо более активны), в результате чего синтез антител останавливается на относительно низком уровне, объем продукции антител небольшой, и последующая антигенная стимуляция не дает ожидаемого повышения титра. У других людей указанный сигнальный фрагмент формируется позднее, менее активен или вовсе не формируется. В этом случае антителообразование не ограничено, объем продукции

антител большой, и титр антител достигает высоких разведений. Не исключено, что именно этот механизм регуляции антителообразования лежит в основе предупреждения аллоиммунизации резус-отрицательных родильниц инъекцией им анти-D-антител.

Моноклональные антитела в отличие от поликлональных не обладают способностью предупреждать аллоиммунизацию резус-антигеном. Очевидно, МКА не содержат сигнальных фрагментов, отменяющих аллоиммунизацию. При получении МКА выбирают клоны, вырабатывающие высокоавидные антитела с высоким титром, наиболее пригодные для определения резус-антигена в серологических реакциях. Клоны, вырабатывающие антитела с низким титром, выбраковывают. Не исключено, что параллельно с антителами вырабатывается протеин с сигнальной вставкой – стоп-сигналом. Он не является антителом, но сопутствует антителам и является тем стоп-сигналом, который останавливает синтез антител. Этот протеин также выбраковывают. По-видимому, именно с этой выбраковкой связана неэффективность применения МКА анти-D в акушерской практике.

Можно с высокой степенью вероятности полагать, что способность антител реагировать *in vitro* в серологических реакциях и способность препаратов, содержащих антитела, предотвращать аллоиммунизацию *in vivo* – два разных свойства, присущих препаратам, содержащим антитела. Оба свойства не связаны друг с другом и не являются пропорциональными. Протекторное действие антител не усиливается параллельно увеличению их авидности и титра. Скорее, наоборот, антитела с высоким титром, в том числе МКА, в меньшей степени проявляют (или вовсе не проявляют) протективный эффект, в то время как поликлональные антитела, имеющие существенно более низкий титр, чем МКА, тормозят запуск иммунного ответа. Не исключено также, что антитела и протеин, несущий сигнальную вставку, – разные белки, одновременно присутствующие в поликлональном препарате. В моноклональных антителах протеин, несущий сигнальную вставку, отсутствует.

По-видимому, можно выделить два типа резус-антител: серологически высокоактивные, но не препятствующие запуску иммунного ответа на резус-антиген *in vivo*, и серологически не столь активные, но отменяющие иммунный ответ *in vivo*. Пока нет методических подходов, позволяющих с помощью серологических методов различить антитела, имеющие и не имеющие указанной выше сигнальной вставки – стоп-сигнала. Вместе с тем некоторые заделы в этом направлении имеются. В частности, обращает на себя внимание поведение нормальных лимфоцитов человека в реакции розеткообразования (рис. 36.2) с аллогенными эритроцитами, нагруженными анти-D-антителами (С.И. Донсков, Е.А. Зотиков [12]). Обработка эритроцитов одними образцами резус-антител приводила к розеткообразованию, в то время как обработка этих же эритроцитов другими образцами резус-антител, не отличавшимися по активности, не инициировала розеткообразования.

Аллогенное розеткообразование ингибировалось сыворотками против иммуноглобулинов человека, что свидетельствовало о зависимости этой реакции от иммуноглобулиновых рецепторов, имеющих на поверхности В-клеток и способных, как известно, реагировать с Fc-фрагментом 7S-иммуноглобулинов, а также комплексом антиген – антитело.

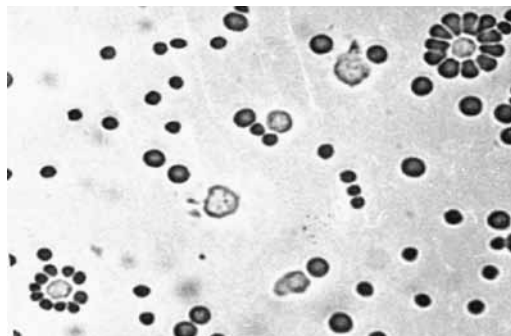


Рис. 36.2. Два типа розеткообразующих клеток человека.

Вверху справа – лимфоцит, образовавший розетку с эритроцитами, сенсibilизированными неполными резус-антителами (В-лимфоцит), внизу слева – лимфоцит, образовавший розетку с эритроцитами барана (Т-лимфоцит).

Следует еще раз подчеркнуть, что не все сыворотки, содержащие неполные резус-антитела, способны инициировать аллогенное розеткообразование. По этому свойству они могут быть разделены на две группы: *розеткообразующие* и *розетконеобразующие*.

Способность резус-антител вызывать прилипание лимфоцитов не была связана с принадлежностью сыворотки к какой-либо из групп системы АВО, не зависела от антигенов Gm^a и Gm^b, а также от пола и возраста лиц, от которых были получены антитела. Розеткообразование усиливалось, если эритроциты нагружали несколькими антителами.

Не установлено, как соотносится розеткообразующая способность антител с их протекторным действием и нельзя ли по розеткообразующим свойствам анти-D-антител детектировать их способность отменять аллоиммунизацию?

Список литературы

1. Блинов Н.И. Учение о группах крови // В.Н. Шамов, А.Н. Филатов: Руководство по переливанию крови. – М.: Гос. изд. мед. лит., 1940. – С. 40–127.

2. *Донсков С.И.* Группы крови. Антигены эритроцитов // Справочник по переливанию крови и кровезаменителей / под ред. О.К. Гаврилова. – М.: Медицина, 1982. – С. 93–109.
3. *Донсков С.И.* Иммунологическая безопасность переливания эритроцитов в клиниках города Москвы // Современная гематология. Проблемы и решения: материалы I-й гор. научно-практич. конф. г. Москвы, 29–30 ноября 2007. – М., 2007. – С. 12–13.
4. *Донсков С.И.* Итоги научно-организационной работы и перспективные направления в иммуносерологии // Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии: материалы VI съезда гематологов и трансфузиологов Республики Беларусь 24–25 мая 2007. – Минск, 2007. – С. 11–13.
5. *Донсков С.И.* Как обеспечить безопасность переливания эритроцитов // Вестник службы крови России. – 2006. – № 1. – С. 3–6.
6. *Донсков С.И.* Обеспечение иммунологической безопасности переливания эритроцитов (итоги работы службы крови за 10 лет и перспективы на следующее 10-летие) // Вестник службы крови России. – 2007. – № 1. – С. 5–8.
7. *Донсков С.И.* Ошибки при определении групп крови // Клин. лаб. диагностика – 2003. – № 4. – С. 25–32.
8. *Донсков С.И., Башлай А.Г., Кравчук О.А.* и др. К вопросу о пересмотре концепции иммунологической совместимости эритроцитов // Информационный бюллетень «Новое в трансфузиологии». – 2002. – Вып. 31. – С. 58–59.
9. *Донсков С.И., Башлай А.Г., Судейкина Н.Н., Зингерман Б.В.* Современный взгляд на концепцию совместимой крови // Вестник службы крови России. – 2004. – № 1. – С. 15–20.
10. *Донсков С.И., Дубинкин И.В., Горшкова Т.В., Каландаров Р.С.* Обеспечение новой тактики гемотрансфузионной терапии с учетом 10 трансфузионно опасных антигенов эритроцитов // Актуальные проблемы гематологии и трансфузиологии: II Съезд гематологов и трансфузиологов Узбекистана 12–13 ноября 2009. – Ташкент, 2009.
11. *Донсков С.И., Дубинкин И.В., Каландаров Р.С.* Обеспечение иммунологической безопасности переливания эритроцитов // Украинский журнал экстремальной медицины им. Г.А. Можаяева. – 2010. – Т. 11. – № 3. – С. 6–8.
12. *Донсков С.И., Зотиков Е.А.* Аллогенное розеткообразование с эритроцитами, сенсибилизированными резус антителами // Проблемы гематологии. – 1975. – № 1. – С. 57–59.
13. *Донсков С.И., Мороков В.А., Дубинкин И.В.* Групповые антигены эритроцитов. Концепция совместимости: руководство для иммуносерологов и трансфузиологов. – М., 2008. – 183 с.
14. *Имуносерология* (нормативные документы) / составит. А.Г. Башлай, С.И. Донсков. – М.: ВНИИТИ, 1998. – 196 с.
15. *Липатова И.С., Донсков С.И.* Индивидуальные и групповые особенности антителообразования у доноров при реиммунизации антигенами резус и Келл // Вестник службы крови России. – 2007. – № 2. – С. 17–23.
16. *О Городской целевой программе: «Развитие донорства крови и ее компонентов» на 2009–2010 гг.* постановление Правительства Москвы № 1282-ПП от 30.12.2008 г. – С. 16–17.

17. *О мерах по предупреждению посттрансфузионных осложнений, обусловленных фактором Келл*: приказ Департамента здравоохранения г. Москвы № 25 от 19.01.2005 г.
18. *Об утверждении инструкций по иммуносерологии*: приказ МЗ РФ № 2 от 09.01.1998 г.
19. *Об утверждении инструкций по применению компонентов крови*: приказ МЗ РФ № 363 от 25.11.2002 г.
20. *Требования к проведению иммуногематологических исследований доноров и реципиентов на СПК и в ЛПУ: методические рекомендации МЗ РФ № 2001/109 / сост. Н.В. Минеева, А.Г. Башлай, Г.А. Скосырев, Н.Н. Бодрова, А.В. Андреева. – СПб., 2002. – 17 с.*

Глава 37.

Достижения последних лет

В этой главе приводятся данные литературы последних лет как дополнение к соответствующим главам.

Системы ABO и Hh

Новые сведения, появившиеся в последние годы, касаются в основном молекулярно-генетических особенностей слабовыраженных вариантов антигенов А и В.

У 3 лиц, имевших генотип A_3/A_3B , выявлены три вида единичных замен нуклеотидов 747>Т, 820>А и 863>Т. Индивиды A_x и A_3B имели одну и ту же мутацию 863>Т. Аллель A^x на фенотипическом уровне проявлял себя как подгруппа A_3B у лица с генотипом $A^x/B101$ и A_x у гетерозиготного индивида, имевшего генотип $A^x/O01$ (Li и соавт. [41]).

Hosseini-Maaf и соавт. [28] нашли 7 не связанных родством лиц со слабовыраженным антигеном В. Молекулярно-генетическое исследование позволило выявить семь новых аллелей гликозилтрансферазного гена В и единичные аминокислотные замены (M 189 V, I 192 T, F 216 I, D 262 C, A 268 T, V 174 O и L 232 P). Одна из них (F 216 I) явилась результатом гибридизации аллелей В и O^{Iv} . Авторы пришли к выводу, что молекулярная основа слабых форм антигена В гетерогенна и обусловлена мутациями в последнем экзоне локуса ABO. Кодированная такими мутантными аллелями В-гликозилтрансфераза обладает низкой активностью.

В результате изучения фукозилтрансферазных генов у жителей Штирии (Австрия) идентифицировано 14 новых аллелей *FUT1*, *FUT2* и *FUT3*. Они кодируют соответственно антиген Н, статус выделительства и антигены Lewis. Выявлено 5 новых вариантов аллеля *FUT2*, 3 из которых характеризуются как ранее неизвестные. Впервые выявленная мутация G 412 A (Gly 138 Ser) локализована в каталитическом домене фермента. Найден новый, несекреторный, аллель, являющийся результатом нонсенс-мутации G 428. Другой аллель *FUT2* может являться результатом внутригенного кроссинговера. Анализ гена *FUT3* позволил выявить семь ранее неизвестных аллелей, частично обусловленных новыми мутациями G 41 A (Arg 14 His), 1063>G (Arg 354 Ser), G 735 C (молчащая). Мутация G 41 A локализовалась в цитоплазматическом домене, в то время как мутация 1063>G – в каталитическом (Matzhold и соавт. [47]).

Исследован характер изменений экспрессии антигенов АВО и резус при аллогенной трансплантации костного мозга (Л.П. Порешина и соавт. [1]). Показано исчезновение антигенов А, В и D у реципиентов, которым трансплантировали костный мозг доноров O(I)Rh⁻. Все реципиенты Rh⁺, имевшие до трансплантации группу крови A(II), B(III) и AB(IV), после трансплантации стали O(I)Rh⁻. У реципиентов A(II) после трансплантации костного мозга от донора A(II) отмечалось восстановление ранее ослабленной экспрессии антигена А. Пересадка костного мозга реципиенту O(I) от донора A₂B(IV) изменила группу крови реципиента сначала на B(III), а затем на A₂B(IV). Таким образом, в процессе приживления костного мозга у реципиентов меняется не только группа крови, но и степень экспрессии групповых антигенов.

Л.Н. Тарасова и С.Г. Владимирова [2] показали, что у лиц, имеющих группу крови O(I), существенно снижен уровень фактора Виллебранда по сравнению с уровнем этого фактора у лиц, имеющих группу крови A(II), B(III) и AB(IV).

Система MN

Система MN пополнилась еще одним часто встречающимся антигеном – ENDA (MNS44). Антитела IgM, открывающие его, были найдены в сыворотке крови англичанки, имевшей фенотип M+s+Mur+DANE+M(g⁻). С помощью молекулярно-генетических методов исследования у женщины выявлен новый гибридный гликофориновый аллель *GYP(A-B-A)*, кодирующий антиген DANE. Вторая хромосома несла аллель *M^k*. Авторы пришли к заключению, что аминокислотная замена Ile 46 на гликофорофине А на Asn 45 на гликофорофине GP.Dane не является обязательным условием для экспрессии антигена DANE (Velliquette и соавт. [72]).

Системы P и GLOB

Описано 20 индивидов с редким фенотипом p, у всех найдена нонсенс-мутация 2911 > T в гене галактозилтрансферазы – *A4GALT*. Тем самым установлен еще один вариант генетических нарушений, приводящих к появлению редкого фенотипа p (Hellberg и соавт. [27]).

Система Rh

Новые публикации, касающиеся системы Rh, посвящены двум аспектам. Все больше сведений о новых вариантах гена *RHD*, обуславливающих фенотипическую мозаику этой системы. К настоящему времени общее число вариантов приближается к 170. Носители парциального или слабовыраженного антигена D подвержены анти-D-аллоиммунизации. В серии других сообщений приводятся случаи необычной сенсбилизации реципиентов к часто встречающимся антигенам Rh.

Marechal и соавт. [46] исследовали нуклеотидные последовательности гена *RHD*, кодирующего вещество D, у 333 французских доноров и выявили 12 новых вариантов аллеля *D*, при которых определение резус-принадлежности серологическими методами было затруднено. Носители мутации Leu 214 Phe оказались способными продуцировать анти-D-антитела после переливания им D-положительных эритроцитов. Авторы полагают, что молекулярно-генетические исследования крови лиц с необычными вариантами антигена D позволят уменьшить риск развития аллоиммунизации при проведении гемотрансфузионной терапии (Marechal и соавт. [46]).

Esteban и соавт. [22] установили, что среди испанцев наиболее частой из парциальных антигенов D является категория D^{VI} . При детальном изучении 20 образцов эритроцитов категории D^{VI} обнаружен ранее неописанный гибридный ген *RHD-Ce(3-5)-D*. Происхождение экзона 2 в этом гене установить не удалось. Гибрид был представлен гаплотипом *CDe*, продуцирующим редко встречающийся антиген BARC (Rh52).

Flegel и соавт. [25] также нашли новые варианты гена *RHD*. Антиген, кодируемый аллелем *DCS-1*, содержал две аминокислотные замены: T 667 G и G 676 C, вызванные мутациями в экзоне 5. Проведено сравнение *DCS-1* с вариантами DFV и DCS-2 с соответствующими одиночными аминокислотными заменами: F 223 V и A 226 P. Все указанные варианты сочетались с гаплотипом *cDE*. Плотность антигенных эпитопов D составила приблизительно 3000 на один эритроцит для категории DCS-1, 800 – для категории DCS-2 и 9300 – для DFV. На эритроцитах DCS-1 и DCS-2 отсутствовали некоторые эпитопы D, выявляемые моноклональными анти-D-антителами. Эритроциты DFV экспрессировали почти нормальный антиген D, в этом образце крови выявлены аллоиммунные антитела anti-LW^a системы LW.

Описана 28-летняя женщина из Ливана, группа крови которой при рутинном исследовании определена как A(II)D⁻. Она имела анти-D-антитела, в анамнезе – две неразвившиеся беременности из-за внутриутробной гибели плодов. Отец женщины и два ее брата были D⁻. Согласно результатам молекулярно-генетического исследования, пациентка и ее упомянутые родственники оказались D⁺, поскольку содержали значительные фрагменты гена *RHD*. При последующем анализе с использованием РНК-ПЦР выявлено 5 транскриптов гена *RHD*, при этом самым длинным оказался транскрипт, в котором отсутствовали нуклеотидные последовательности экзона 8, замещенные нуклеотидными цепями из интрона 7. Секвенирование ДНК позволило выявить делецию большого участка величиной 995 пар нуклеотидов, которая затронула часть интрона 7, весь экзон 8, а также интрон 8 гена *RHD*. Данный аллель *RHD* (delEx8) кодировал слабый антиген D, выявляемый только адсорбцией – элюцией. Таким образом, пациентка, ее отец и братья имели фенотип D_{el}.

Аллель с делецией большого участка гена *RHD* нашли Richard и соавт. [62].

Lomas-Francis и соавт. [45] описали два случая полиаллоиммунизации у реципиентов негроидов. Негритянка, больная β -талассемией, имела фенотип D+, в сыворотке ее крови ранее были выявлены антитела анти-hr^B, анти-E, анти-M, а также тепловые поливалентные аутоантитела. Во время операции ей были перелиты по жизненным показаниям 4 дозы эритроцитов, 2 из которых были серологически несовместимы. Одновременно были предприняты усилия по поиску доноров D+hr^B- и -D-. Когда позднее они были найдены, в пробах с сывороткой крови больной клетки указанных редких фенотипов давали положительные реакции. Дальнейшее детальное изучение специфичности антител показало, что у больной в дополнение к ранее имевшимся образовались анти-D-антитела. Другой реципиент, мужчина, больной серповидно-клеточной анемией, был D+ и имел антитела анти-hr^B, анти-C, анти-E и анти-K. После трансфузий серологически совместимых эритроцитов в дополнение к перечисленным антителам образовались анти-D-антитела.

Эритроциты обоих лиц содержали парциальный антиген D категории DIIIa, встречающийся среди негроидов с частотой около 4%. Эритроциты этой категории дают отчетливо выраженные положительные реакции с реагентами анти-D, поэтому таким пациентам переливают Rh-положительные эритроциты, которые им противопоказаны. У негроидов нередко образуются антитела анти-hr^B. После их идентификации гемотрансфузионную терапию обычно продолжают с использованием эритроцитов ccD_{EE}, так как эритроциты этой группы являются одновременно e- и hr^B-отрицательными. Это приводит к образованию у некоторых больных антител к другому часто встречающемуся антигену – H^r^B (Rh34) в сочетании с анти-E-антителами или без последних. Реципиентам, имеющим такие антитела, можно переливать эритроциты только от доноров Rh_{null} и с некоторыми делециями, поскольку только они не содержат антиген H^r^B (Rh34). Авторы публикации указывают на высокую частоту парциальных антигенов D среди негроидов, в связи с чем у некоторых D-положительных реципиентов могут образоваться антитела анти-D.

Win и соавт. [80] наблюдали 2 женщин с генотипом *DIIIce/Cce*^S (одна латиноамериканского происхождения, другая – негритянка), у которых после нескольких родов появились антитела анти-hr^B (Rh19) и анти-H^r^B (Rh34). У одной из женщин выработались также анти-D-антитела в сочетании с анти-Ce. Эритроциты новорожденных давали положительную прямую реакцию Кумбса, однако клинических проявлений гемолитического заболевания у них не отмечалось. Указанные антитела относятся к клинически значимым, поэтому для женщин были зарезервированы эритроциты чрезвычайно редких доноров – ccddEE и Rh_{null}, однако трансфузии женщинам не понадобились.

Опубликованы данные о распределении вариантов гена *RHD* у жителей Африки. Так, в Конго (Браззавиль) среди 110 лиц, представителей народности теке, эритроциты которых давали отрицательные реакции с анти-D-антителами, 7 были отнесены к слабому DIV-типу по результатам ПЦР. Среди остальных 103 выявлены лица с делецией *RHD*, наличием *RHD*-псевдогена и гибридного аллеля *RHD-CE-D*. Среди лиц D⁺ идентифицированы aberrantные *RHD*, *DAU*, *DIV^a*, слабый DIV³-тип. Идентифицирован новый, характерный для негроидов, вариант *RHD*, получивший обозначение *DAU-7*. Среди D⁻ преобладали лица с делецией *RHD* (Touinssi и соавт. [69]).

Среди жителей Западной Индии парциальные антигены D встречаются с частотой 0,15 %. Из известных категорий в указанной популяции наиболее часто представлен антиген DFR (Kulkarni и соавт. [37]).

Ye и соавт. [84] провели молекулярно-генетический анализ аллеля *RHD* у китайцев D⁻ (лица D_{el} из выборки исключены). Выявлено 8 вариантов. Один из них проявлялся точковой мутацией, другой представлял собой гибрид *RHD/CE*. Чаще присутствовал гибридный аллель *RHD(1)-CE(2-9)-D(10)* и ранее описанный *RHD(711delC)*.

Другая группа китайских исследователей (Yan и соавт. [82]) провели обширные популяционные исследования. Среди 305 672 обследованных 99,94 % были D⁺, остальные 0,06 % – D⁻, 37 человек имели варианты антигена D, среди которых преобладал слабый D, встречались также парциальные антигены D^{VI3} и D^V. Выявлено 3 новых аллеля, обусловленных единичными нуклеотидными заменами. Авторы отметили, что у китайцев по сравнению с европейцами и неграми имеются существенные отличия в отношении как частоты антигена D, так и его химической структуры.

Polin и соавт. [59] исследовали с помощью ПЦР кровь 23 300 лиц, которые по результатам первичного обследования были тестированы как резус-отрицательные. У 94 обнаружены *RHD*-специфические маркеры экзонов 4, 7 и 10, свидетельствующие о том, что эти лица в действительности являются резус-положительными. Слабые антигены D (n=55) и фенотип D_{el} (n = 19) идентифицированы в 74 образцах. Такие лица как реципиенты входят в группу повышенного риска аллоиммунизации антигеном D, а как доноры представляют опасность, если их кровь будет перелита резус-отрицательным реципиентам. Авторы предлагают ввести ПЦР-генотипирование в рутинную практику для всех доноров, эритроциты которых в серологических реакциях оказываются D-отрицательными.

Немецкие исследователи (Duscher и соавт. [21]) нашли, что полиморфизм гена *RHCE* столь же выражен, как и полиморфизм гена *RHD*. При ДНК-генотипировании 122 доноров с измененной экспрессией антигенов C, c, E и e выявлено 34 аллеля гена *RHCE*. Постоянно определялись три аминокислотные замены: Met 167 Lys, Gly 96 Ser и Leu 12 Arg.

Другая группа немецких авторов (Bugert и соавт. [10]) также провели исследования в этом направлении. Генотипирование и секвенирование 10 экзонов гена *RHCE* у 43 лиц с ослабленной экспрессией антигенов С, с, Е и е позволили выявить 22 аллеля, 10 из которых ранее не были известны. Преобладали одиночные аминокислотные замены, выявлены также гибридные аллели *RHCE-D-CE* с участием различных сегментов экзона 5 гена *RHCE*. Установлено, что указанные варианты встречаются в Северной Германии с частотой 0,012 – 0,2 %.

На молекулярном уровне исследована регуляция функции генов *RH* (Denomme и соавт. [20]). Так, в проксимальных участках генов *RHD* и *RHCE* идентифицированы промоторные 5'-фланкирующие регионы величиной 1246 пар нуклеотидов. Последние регулируют экспрессию пептидов RhD и RhCE в *цис*-положении. В указанном регионе промоторную функцию выполняют участок величиной 105 пар нуклеотидов и мотив (55 пар), участвующий в транскрипции.

Отмечен полиморфизм локуса *RHCE* у жителей Карибского бассейна (Noizat-Pirenne и соавт. [50]). Обнаружены парциальные антигены hr' (с), а также редкий аллель *RHCE*ceAR*, свойственный негроидам, который кодирует парциальный антиген hr'' (е). На эритроцитах лиц, гомозиготных по этому редкому аллелю, отсутствует часто встречающийся антиген Hg^S (Rh18).

Peurard и соавт. [54] описали 21-летнюю женщину, больную талассемией, с фенотипом В(III)CcDeekk. В сыворотке ее крови выявлены антитела анти-с, анти-се, анти-Fy^b, анти-Jk^a и анти-S. Антитела анти-с + се, выделенные путем адсорбции – элюции, реагировали с эритроцитами лиц *ceAR/ceEK*, *ceEK/ceEK* и *ceAR/ceBI*. С эритроцитами лиц *ceAR/ceAR*, *ceMO/ceMO* и *ce^s(340)/ce^s(340)* эти антитела не реагировали. Известно, что эритроциты лиц, имеющих какой-либо из 6 перечисленных генотипов, содержат парциальные антигены hr' (с). Таким образом, установлено, что редкий аллель *RHCE*ceAR* наряду с парциальным антигеном hr'' (е) кодирует парциальный антиген hr' (с). Авторы высказали предположение, что на эритроцитах лиц, имеющих генотипы *ceAR/Ce*, *ceAR/ceAR*, *ceMO/ceMO* и *ce^s(340)/ce^s(340)*, отсутствует эпитоп, свойственный нормальному антигену hr' (с) и некоторым парциальным антигенам hr' (с).

Описан 40-летний негроид с серповидно-клеточной анемией, которому многократно производили гемотрансфузии (Pham и соавт. [55, 56]). Больной имел фенотип DCsee, при этом антигены С, с, е и се на его эритроцитах были нормально выражены и выявлялись как с использованием поликлональных, так и моноклональных антител. На основании серологических и генетических исследований установлен генотип больного – (C)ce^s/DCe. Сыворотка его крови содержала антитела к антигенам D, с, Е, е, V, Js^a и S. Фракция со специфичностью анти-с была выделена адсорбцией – элюцией. Антитела

реагировали интенсивнее с эритроцитами $c+ce+$, чем $c+ce-$. Отрицательные реакции были получены с эритроцитами лиц, гомозиготных по гену $(C)ce^s$. Таким образом, было показано, что упомянутый аллель $(C)ce^s$, свойственный негроидам, кодирует парциальный антиген hr' (c) и другие слабовыраженные антигены системы резус у негроидов. Авторами выявлены два варианта аллеля $(C)ce^s$, кодирующих слабые варианты антигена hr'' (e) и других антигенов.

Среди негроидов часто встречался парциальный антиген rh' (C) (Tournamille и соавт. [70]), кодируемый аллелями $(C)ce^s$ и R^N . Среди 177 случайно отобранных лиц у 49 выявлены необычные варианты антигена C. Среди больных серповидно-клеточной анемией, имеющих парциальный антиген C, 30 % содержали анти-C-антитела, появившиеся после повторных гемотрансфузий. Авторы указывают на необходимость идентификации парциального антигена C у больных серповидно-клеточной анемией и переливания им C-отрицательных эритроцитов во избежание развития аллоиммунизации к этому антигену.

Получены убедительные доказательства качественных различий антигенов Hr^B и hr^B (Pham и соавт. [57]). В частности, у Hr^B -отрицательных лиц выявлены антитела анти- hr^B , а у hr^B -отрицательных – анти- Hr^B . Среди сенсibilизированных были как гомозиготы, так и гетерозиготы по редкому аллелю $(C)ce^s$.

Ние-Роуе и соавт. [29] уточнили молекулярную основу антигена Ve^a (Berrens, Rh36). В середине 1950-х годов этот антиген был включен в систему Rh из-за его связи с ослабленной экспрессией антигенов c, e и f. Молекулярно-генетическое обследование 4 Ve^a -положительных членов одной семьи со слабовыраженным антигеном hr' (c) выявило мутацию F 668 G в экзоне 5 гена $RHCE^*ce$. Последняя приводила к замене пролина на аргинин в положении 221 протеина Rhce. Авторы высказали предположение, что такая замена оказывает влияние на пространственную структуру и электрический заряд данного участка протеина Rhce, что ослабляет экспрессию антигенов c, e и f (ce) у лиц $Ve(a+)$.

Убедительно показана принадлежность антигена Crawford к системе Rh (Flegel и соавт. [24]). Этот антиген обусловлен аллелем $ceCF$, кодирующим полипептид RHce с аминокислотными заменами Trp 17 Cys, Gln 233 Glu и Leu 245 Val. Авторы считают его одним из вариантов гена ce^s , свойственного негроидам. Фенотип $ceCF$ встречается у них с частотой 0,056 %.

Вариант гена ce , кодирующий выработку некоторого количества D-эпитопов, найден Chen и соавт. [11] в Швейцарии у 11 доноров и 1 больного с фенотипом cde . Эритроциты этих лиц, обработанные бромелином, давали положительные реакции с некоторыми моноклональными анти-D-антителами. Фенотип, получивший обозначение $ceSL$ (по аллелю $ceSL$), встречался с частотой 1 : 675 среди

жителей окрестностей г. Берна. У жителей других районов Швейцарии, а также в Южной Германии он не выявлен.

Описан вариант аллеля *ce*, получивший обозначение *ceRA* (Noizat-Pirenne и соавт. [50, 52]). Этот генный комплекс кодирует слабый антиген hr^o (e), при этом отсутствует ассоциированный с ним антиген hr^s (Rh19). При молекулярно-генетических исследованиях выявлены мутации G 50 и G 540 в экзонах 1 и 4 гена *RHCE*. Последние приводят к аминокислотным заменам Trp 16 Cys и Gly 180 Arg во внутримембранном домене RHCE-полипептида с выраженными изменениями экспрессии антигенов, которые на нем расположены. Антиген hr^o (e) не выявлялся на эритроцитах пробанда многими образцами анти-e-антител даже при проточной цитофлуориметрии. Авторы полагают, что именно аминокислотная замена Gly 180 Arg обуславливает повышенный риск аллоиммунизации антигеном hr^o (e). Они рекомендуют учитывать это при подборе эритроцитов реципиентам, особенно негроидам с серповидно-клеточной анемией.

Группой исследователей из Аргентины (Cotorruelo и соавт. [14]) проведены молекулярно-генетические исследования у 148 лиц, унаследовавших гаплотип *Dce*. С помощью ПЦР исследованы экзоны 1 и 5, а также интрон 2 гена *RHCE*. Установлено присутствие нуклеотидов C 48 в экзоне 1 и G 733 в экзоне 5 *RHCE*. Авторы считают важным присутствие определенных нуклеотидов в положении 48 в экзоне 1. Ими идентифицированы варианты аллеля *RHce* в виде гаплотипов *Dce* (C 48), *Dce^s* (G 48), *Dce* (G 48) и *Dce^s* (C 48). Присутствие G в позиции 733 экзона 5 коррелировало с появлением антигена VS (Rh20), свойственного негроидам. Авторы объясняют присутствие аллелей *Dce^s* (G48) и *Dce^s* (C 48) среди жителей Аргентины метисацией с негроидами.

Продолжены молекулярно-генетические исследования редкого антигена JAL (Rh48), открытого более 30 лет назад. Последний найден как среди европеоидов, так и среди негроидов. Позднее JAL-положительные индивиды обнаружены среди жителей Карибского бассейна. Hustinx и соавт. [31], Westhoff и соавт. [78] провели молекулярно-генетические исследования крови 17 JAL-положительных лиц. Оказалось, что у европеоидов антиген JAL является продуктом гена *Ce*, тогда как у представителей других рас – продуктом локуса *ce*. У всех обследованных в экзоне 3 имелась мутация 374>T, ведущая к аминокислотной замене Arg 114 Trp в RhCE-полипептиде. У африканцев в гене *ce* обнаружена точковая мутация 735>G, обуславливающая аминокислотную замену Leu 245 Val. Этот аллель оказался сцепленным с нормальным геном *RHD* и парциальным вариантом *RHD*DAU*. Авторы высказали предположение, что в результате аминокислотной замены Arg 114 Trp участок полипептидной цепи протеина RHCE утрачивает пространственную жесткость в области аминокислот, определяющих C- и c-специфичность.

Изменения затрагивают аминокислоты в позиции 226, определяющей E- и e-специфичность. В результате изменяется экспрессия антигенов C, c, e, а также V и VS (Westhoff и соавт. [78]).

Из 17 упомянутых лиц JAL+ 3 оказались аллоиммунизированными в результате гемотрансфузий. В сыворотке их крови определялись антитела, напоминающие анти-c + анти-e. Детальное изучение антител позволило установить их специфичность. Они были направлены к новому часто встречающемуся антигену, антидетичному JAL (Daniels и соавт. [19], Lomas-Francis и соавт. [43, 44]). Антиген получил обозначение CEST и был включен в систему Rh как RH57. Таким образом, система Rh пополнилась еще одним антигеном.

Coghlan и соавт. [13] установили молекулярную основу редкого антигена LOCR (Rh55). У 5 неродственных лиц LOCR+ выявлена замена нуклеотидов G 286 A в гене *RHCE*. Интересен тот факт, что возникновение антигена Rh26 также связано с аминокислотной заменой в этой позиции. Возникло предположение, что антигены LOCR и Rh26 могут быть антидетичны. Однако в серологических реакциях лишь некоторые, но далеко не все эритроциты Rh26-имели фенотип LOCR+.

Система Lutheran

Karamatic Crew и соавт. [33] получили новые данные о генетических механизмах возникновения нулевого фенотипа Lutheran. При обследовании 3 лиц Lu_{null} рецессивного типа авторы выявили четыре вида генетических изменений, способствовавших инактивации гена *LU*. У одного из обследованных выявлены мутация 691>T в экзоне 6 с образованием стоп-кодона (Arg 231 STOP), а также делеция экзонов 3 и 4 гена *LU*. Двое других лиц оказались гомозиготными по мутациям 711>A в экзоне 6 (Cys 237 STOP) и 364>T в экзоне 3 (Arg 121 STOP). Таким образом, во всех 3 случаях причиной фенотипа Lu_{null} явились точковые мутации с образованием стоп-кодонов.

Появилось сообщение об успешном выявлении антител анти- Lu^b с использованием магнитизированных частиц, предварительно сенсibilизированных рекомбинантным протеином Lu^b через стрептавидин (Seltsam и соавт. [65]). Антитела обнаружены во всех 13 использованных сыворотках анти- Lu^b . Последние имели при использовании указанного метода с эритроцитами $Lu(a-b+)$ более высокий титр, чем в стандартных серологических тестах.

Поскольку антитела анти- Lu^b не вызывают ГБН и посттрансфузионных реакций, использование столь чувствительного метода скрининга указанных антител не представляется перспективным. Тем не менее упомянутый метод может оказаться полезным при дифференцировке антител в мультиспецифических сыворотках.

Используя новейшие фаговые рекомбинантные технологии, группа французских и канадских исследователей впервые получила моноклональные антитела анти-Lu^a IgG₁ (Richard и соавт. [63]).

Системы Kell и Kx

Yuan и соавт. [86] описали 12-летнего нигерийского мальчика, которому были произведены множественные гемотрансфузии в связи с серповидноклеточной β-талассемией. Больной имел фенотип Js(a+b-) по системе Kell, в сыворотке его крови содержались антитела анти-Js^b. Из-за отсутствия донора Js(a+b-) по жизненным показаниям ему было перелито несколько доз серологически несовместимых эритроцитов. После трансфузий гемолиза *in vivo* не отмечено. Однако последующее изучение приживаемости меченых Cr⁵¹ эритроцитов *in vivo* и тесты с монослоем моноцитов *in vitro* показали, что антитела способны снижать продолжительность циркуляции перелитых эритроцитов. Авторы считают антитела anti-Js^b клинически значимыми и рекомендуют избегать трансфузий эритроцитов Js(b+) больным, имеющим anti-Js^b-антитела.

Lee-Stroka и соавт. [40] выявили вариант антигена K. У 53-летнего мужчины с фенотипом K+ эритроциты реагировали с тремя образцами поликлональных и двумя образцами моноклональных анти-K-антител. В то же время были получены отрицательные реакции с одним образцом поликлональных и двумя другими образцами моноклональных анти-K-антител. Молекулярно-генетическими исследованиями выявлена точковая мутация A 577 T с заменой треонина на серин в положении 193 Kell-гликопротеина. Авторами даны рекомендации подвергать производимые реагенты анти-K тестированию на их способность выявлять описанный выше вариант антигена K.

Аналогичные данные получены другой группой исследователей (Poole и соавт. [60]), которые установили, что мутация 577>T и расположение серина в позиции 193 ведут к появлению необычного антигена K, выявляемого не всеми образцами как поликлональных, так и моноклональных анти-K-антител. Авторы отметили, что и ген K в данном случае не всегда выявляется в стандартной процедуре генотипирования (идентифицируется мутация 578>T в гене *KEL*, ведущая к аминокислотной замене Thr 193 Met), что может привести к ошибочным результатам.

Kozmoczy и соавт. [35] исследовали молекулярно-генетический механизм возникновения фенотипов K_o и K_{el} у жителей Австралии. Произведено генотипирование лиц с фенотипом Kk и KK. В 14 случаях были выявлены расхождения в результатах серологических и молекулярно-генетических исследований. Так, у лиц с фенотипом KK установлен генотип *KEL**1/*KEL**2. Выявлено 8 ранее неизвестных молчащих аллелей K^o и два – K^{el}. Проведенные исследования позволили уточнить частоту распределения аллелей K и k у австралийцев.

Kamphuis и соавт. [32] в Голландии провели скрининг антиэритроцитарных антител у женщин в первом триместре беременности. Особое внимание обращали на антитела системы Kell. Сравнивали показатели смертности новорожденных до и после 1998 г., а также оценивали уровень гемоглобина у плода при внутриутробном переливании крови, которое проводили с целью лечения плодов в случае обнаружения антител системы Kell и возникновении подозрения на анемию плода, обусловленную указанными антителами. Авторы отметили, что проведение внутриутробных переливаний плоду в случае сенсбилизации беременных к антигенам системы Kell позволило улучшить показатели перинатальной выживаемости.

Описана посттрансфузионная реакция замедленного типа, обусловленная антителами анти-Kp^a (Koshy и соавт. [36]). Реципиент, 52-летняя женщина, европейка, получила трансфузию нескольких доз эритроцитов, одна из которых оказалась Kp(a+). Аллоиммунизация к указанному антигену до гемотрансфузии не была выявлена. Отмечено тяжелое посттрансфузионное осложнение: глубокая анемия, почечная и печеночная недостаточность.

Lee и соавт. [38] привели случай, когда анти-K-антитела матери блокировали эритроциты K-положительного новорожденного и антиген K на них не выявлялся при исследовании с помощью гелевого метода. В элюатах с эритроцитов определялись материнские анти-K-антитела.

Описан больной, имевший аутоантитела anti-Kp^b IgM (Bosco и соавт. [9]). Антиглобулиновый тест с анти-IgG-сывороткой был отрицательным. Положительные реакции получены с анти-IgM-сывороткой, элюаты с эритроцитов больного содержали anti-Kp^b-антитела, которые реагировали в прямой агглютинационной пробе. Аутоантитела экранировали антигенные эпитопы, поэтому при первичном исследовании эритроциты больного были тестированы как K-k-Kp(a-)Kp(b-). Фенотип больного мог быть расценен как K_{null}, если бы не положительная реакция с анти-Js^b-антителами, указывающая на присутствие в эритроцитах Kell-гликопротеина. Позднее реакции с антителами анти-k и анти-Kp^b стали положительными. Молекулярно-генетическими исследованиями показано отсутствие каких-либо мутаций в гене *KEL* обследуемого. Пациент оказался гомозиготным по генам *k* и *Kp^b*.

При обследовании 87 665 доноров китайцев Yang и соавт. [83] выявили 2 женщин с фенотипом K₀. Последующие молекулярно-генетические исследования показали, что у них имелись точковые мутации с образованием стоп-кодонов. В одном случае были затронуты экзоны 3 и 4 –185insT (Ser 62 Phe) и стоп-кодон в экзоне 4. В другом случае выявлена мутация G 715 T (Glu 239 Stop) в экзоне 7. Указанные мутации обнаружены впервые. Частота фенотипа K₀ среди китайцев составила 0,00228 %.

В системе Kell найден аллель, кодирующий синтез антигенов K и Kp^a одновременно (Kormoczi и соавт. [34]). При рутинном Kell-фенотипировании

обнаружены два не связанных родством лица с фенотипом $K+k+Kp(a+b+)$. Они имели генотип KKp^a/kKp^b . С помощью проточной цитофлюориметрии установлено, что присутствие Kp^a в положении *cis* оказывает выраженное ингибирующее действие на экспрессию антигена К, которая снизилась на 80 % по сравнению с таковой в контрольных образцах $K+k+Kp(a-b+)$. При секвенировании ДНК обследованных лиц выявлены специфические кодирующие нуклеотиды Т 578 для К и Т 841 для Kp^a соответственно. Антиген К не выявлялся пятью из использованных образцов моноклональных анти-К-антител.

Arnaud и соавт. [4] сообщили о 2 лицах, имевших фенотип McLeod. У одного из них, имевшего клинические проявления одноименного синдрома, выявлена мутация (IVS1-1G>A). Протеин Kx на эритроцитах полностью отсутствовал.

В другом сообщении (Walker и соавт. [74]) также приведено 2 случая фенотипа McLeod. В одном выявлена миссенс-мутация R 222, в другом – мутация IVS2+5G>A. У второго индивида отмечена очень слабая экспрессия антигенов Kx и k, обнаруживаемых лишь методом адсорбции – элюции. Клинические проявления синдрома Маклеод у обоих наблюдаемых отсутствовали. Авторы пришли к выводу, что мутации гена Xk могут иметь двоякое проявление: ослабление экспрессии антигенов Kk с клиническими симптомами заболевания или без таковых.

В системе Kell найдено 7 новых антигенов: VONG (Grey и соавт. [26]), KALT и KTIM (Lee и соавт. [39]), KYO (Yabe и соавт. [81]), KUCI, KANT и KASH (Velliquette и соавт. [73]). Они получили номера ISBT KEL28, KEL29, KEL 30, KEL31, KEL32, KEL33 и KEL34 соответственно. Антитела к антигену VONG вызвали ГБН. Три часто встречающихся антигена – KUCI, KANT и KASH – обнаружены у женщин, имевших фенотип K_{mod} . Они были гомозиготны по мутации A 758 G, кодирующей аминокислотную замену Tyr 235 Cys (Daniels и соавт. [19]).

Система Duffy

Hughes и соавт. [30] проследили исход беременности у 15 женщин, имевших анти-Fy^a-антитела, и показали, что антитела этой специфичности способны вызвать клинически значимый гемолиз эритроцитов плода. И хотя ни у одно из новорожденных не наблюдали отежной формы ГБН и не было ни одного летального исхода, авторами публикации даны рекомендации вести наблюдение беременных с анти-Fy^a-антителами так же, как в случаях анти-D-сенсibilизации.

Afenyi-Annan и соавт. [3] выявили случаи приобретенного фенотипа Fy(a-b-). Его наблюдали у больных серповидно-клеточной анемией в последней стадии заболевания. Авторы указывают, что этот феномен

сопровождался необратимыми изменениями во внутренних органах больных, особенно в почках.

Picard и соавт. [58] провели генотипирование локуса *HLA-DRB1* у 69 лиц, сенсibilизированных к антигену Fy^a . Оказалось, что среди этого контингента достоверно чаще встречались аллели *DRB1*04* и *HLA-DRB1*15*. Отмечена выраженная корреляция с аллелями *DRB1*0401* и *DRB1*0403*. Среди сенсibilизированных к антигену Fy^a обладатели этих генов составили 51 и 19 %, в то время как в контрольной группе 24 и 9 % соответственно. Авторы высказали предположение, что для лиц, имеющих указанные аллели, протеин Fy^a является более сильным иммуногеном, чем для лиц, лишенных их. Аналогичные данные получены другой группой французских исследователей (Noizat-Pirenne и соавт. [51]). Они также установили связь между предрасположенностью к аллоиммунизации антигеном Fy^a и присутствием аллеля *HLA-DRB1*.

Система Kidd

Причиной возникновения нулевого фенотипа Кидд ($Jk:-1,-2,-3$) являются нарушения структуры аллелей гена *JK*. В дополнение к ранее известным семи вариантам аллеля *JK^{null}* Wester и соавт. [76] открыли четыре новых. Два из них обусловлены нонсенс-мутациями 203>T (Gln 68 Stop) и 723delA (Phe 262 Stop) в аллелях *JK*1* и *JK*2* соответственно. Другая мутация, 958>T (Thr 312Ile), обнаружена в гене *JK*1* у афроамериканцев. Такая же мутация присутствовала в аллеле *JK*2* у выходцев из Индии. Показано, что при указанных мутациях Кидд-гликопротеин на эритроцитах полностью отсутствует.

Liu и соавт. [42] при обследовании тайваньцев Jk_{null} нашли две мутации гена *JK*: 223>A в экзоне 5 и 896G>A в экзоне 9. Это, по мнению авторов, отличает Jk_{null} китайского происхождения от Jk_{null} полинезийского происхождения.

Система Diego

Описано два случая острых гемолитических посттрансфузионных реакций, обусловленных анти- Wr^a -антителами (Vostog и соавт. [8], Cherian и соавт. [12]). Авторы отмечают, что вероятность переливания эритроцитов $Wr(a+)$ сенсibilизированным реципиентам составляет 1 на 10 000 гемотрансфузий. В процессе скрининга анти- Wr^a -антитела остаются невыявленными, поскольку коммерческие панели эритроцитов, как правило, не содержат образцов $Wr(a+)$.

Японскими исследователями Mochizuki и соавт. [49] описан случай ГБН, обусловленный антителами анти- Di^b . Фототерапия в сочетании с внутривенным введением донорского иммуноглобулина дала положительный лечебный

результат. Авторы сообщают, что в литературе имеется описание 27 случаев ГБН, вызванной антителами системы Diego. Тяжелые формы заболевания, при которых требовалось обменное переливание крови, наблюдались в случаях, когда антитела матери имели высокую активность и реагировали в разведениях 1 : 64 и выше.

Система Scianna

Идентификация антител к часто встречающимся антигенам Scianna является сложной задачей из-за чрезвычайной редкости эритроцитов, не содержащих этих антигенов.

Seltsam и соавт. [67] получили рекомбинантный растворимый протеин, несущий все часто встречающиеся антигены Scianna (Sc:1, -2,3, -4,5,6,7). Исследования показали, что указанный протеин адсорбирует из сывороток антитела к часто встречающимся антигенам Scianna, но не адсорбирует антитела к редко встречающимся антигенам, в частности к антигену Sc2. Авторы отмечают, что ими сделан первый шаг в области идентификации антител системы Scianna, и полагают, что использование рекомбинантных протеинов со специфичностью антигенов различных групповых систем является принципиально новым перспективным методическим подходом в иммуносерологии.

Система Dombrock

Westhoff и соавт. [77] обследовали больного, у которого на эритроцитах отсутствовали все антигены Dombrock, а в сыворотке крови определялись аллоиммунные антитела к одному из часто встречающихся антигенов этой системы – Gy^a. Протеин Dombrock на эритроцитах больного полностью отсутствовал. Молекулярно-генетические исследования выявили точковую мутацию T 185 C, ведущую к аминокислотной замене Phe 62 Ser.

Fernandes и соавт. [23] исследовали генный локус *DO* у представителей народности теке, проживающей в Конго (Африка). В указанной этнической группе аллели *DO*А*, *DO*В*, *НУ* и *JO* выявлены с частотой 18, 68, 7 и 3 % соответственно. Идентифицированы 2 новых аллеля. Первый имел одиночную аминокислотную замену Gln 149 Lys, произошедшую в результате точковой мутации 447>А. Этот вариант получил обозначение *DO-DOB-SH*. Второй аллель также имел одиночную мутацию (T 524 A), проявлявшую себя аминокислотной заменой Ile 1746 sn. Обе мутации локализовались в локусе *DO*В* и формировали антиген Do^b, который не выявлялся некоторыми моноклональными антителами, а реакции с другими образцами были слабовыраженными. Авторы рекомендовали учитывать уровень экспрессии антигенов Dombrock при проведении гемотрансфузий.

Популяционные исследования генного локуса Dombrock провели Valeotti и соавт. [6] в Бразилии, где впервые выявили аллель DO^*B (793 G и 323 G), ассоциированный с 898 G (DO^*B-WL), а также аллель DO^*A-SH . Авторами обнаружены также ранее описанные аллели DO^*B-SH и DO^*A-HA . Исследователи считают, что генотипирование аллелей Dombrock является единственной реальной альтернативой серологическим методам исследования в связи с редкостью и недостаточно высокой активностью сывороток, выявляющих антигены системы Dombrock.

Описана острая гемолитическая реакция, обусловленная антителами анти- Do^a . Последняя развилась после переливания эритроцитов, подобранных с учетом других групповых систем, но не Dombrock. Авторы столкнулись с затруднениями при идентификации антител и поиске совместимых доноров для последующих гемотрансфузий, поскольку в коммерческих панелях эритроцитов отсутствовали соответствующие стандартные образцы. Равным образом большинству исследователей практически недоступны сыворотки для определения антигенов системы Dombrock. По мнению авторов публикации, реальной альтернативой серологическим методам является генотипирование, позволяющее дифференцировать фенотипы Do^a и Do^b (Baumgarten и соавт. [7]).

В систему Dombrock включен еще один часто встречающийся антиген – $DO6$ ($DOYA$), изученный Warke и соавт. [75]. Антитела к нему образовались у лица $Do(a-b-)$ со сниженной экспрессией $DO3$, $DO4$ и $DO5$. Пробанд имел мутацию T 4547 G (Tur 253 Cys).

Система Colton

Michalewska и соавт. [48] привели случай тяжелой ГБН, обусловленной антителами анти- Co^a . Указанные антитела присутствовали у беременной женщины, имевшей фенотип $Co(a-)$. Эритроциты ее мужа были $Co(a+)$. Антитела имели высокую активность и реагировали в разведении 1 : 128 в непрямой антиглобулиновой пробе. В связи с высокой частотой антигена Co^a поиск совместимых доноров оказался затруднительным. Плоду было произведено внутриутробное переливание отмытых эритроцитов матери. В связи с высоким риском гибели 34-недельного плода было произведено досрочное родоразрешение кесаревым сечением. У новорожденного отмечены анемия и гипербилирубинемия. Для лечения потребовалось 4 обменных гемотрансфузии, после чего состояние новорожденного нормализовалось. Авторы отмечают, что ими описан второй случай тяжелой формы ГБН, вызванной антителами анти- Co^a .

Система Gerbich

Selleng и соавт. [64] описали больного с анти-Ge2-антителами, которому во время операции на сердце по жизненным показаниям была перелита серологически несовместимая кровь (из-за отсутствия подходящего донора). После биологической пробы больному перелили 2 дозы крови Ge2+. Клинических проявлений несовместимости во время трансфузии и после нее не отмечено. Авторы пришли к выводу, что антитела анти-Ge2 не являются клинически значимыми.

Система Cromer

Win и Needs [79] наблюдали беременную, имевшую анти-Cr^a-антитела, реагирующие в непрямой антиглобулиновой пробе в разведении 1 : 32. К 35-й неделе беременности титр антител снизился до 1 : 1, затем антитела исчезли. Женщина родила здорового ребенка. Авторы констатировали, что указанная ситуация не создавала риска развития ГБН и ПТО, если бы женщине понадобилось переливание эритроцитов. Это избавило их от необходимости поиска доноров Cr(a-), встречающихся крайне редко.

Система Knops

Covas и соавт. [15] изучили распределение гаплотипов системы Knops среди представителей различных рас, населяющих Бразилию. Частота единичных замен нуклеотидов у европеоидов и монголоидов существенно не отличалась. У негроидов высокую частоту имели аллели *McC^b*, *Sl2* и *KAM+*. Из 12 идентифицированных гаплотипов Knops чаще других встречались *Kn^a*, *McC^a*, *Sl1*, *Sl4*, *KAM+* и *KAM-*. Последний имел наиболее высокую частоту во всех обследованных группах. Авторы предположили, что часто встречающийся гаплотип *KAM-* является результатом метисации с негроидами. Повышенная частота его в Бразилии, вероятно, обусловлена селективным преимуществом.

Система RAPH

Stew и соавт. [16] установлена молекулярная основа фенотипа MER2-, получены доказательства клинической значимости аллоантител к указанному антигену. Описаны 2 женщины MER2- (одна пакистанского, другая – турецкого происхождения) с наличием аллоантител анти-MER2. У обеих отмечались признаки гемолитической посттрансфузионной реакции после переливания эритроцитов MER2+. Молекулярно-генетические исследования показали, что обе женщины гомозиготны по мутации 513>T в гене, кодирующем синтез лиганда CD151 (тетраспанина). Указанная мутация проявлялась аминокислотной заменой Arg 17 Lys, которая, однако, не оказывала существенного влияния на

пространственную структуру тетраспанина – протеина, на котором располагаются антигенные детерминанты MER2.

Система JMН

Обследование 44 лиц с атипичным JMН-фенотипом, а также их родственников позволило установить, что различия в экспрессии антигенов JMН могут иметь как наследственный, так и приобретенный характер. Уменьшение экспрессии может быть аутоиммунной природы, в то время как варианты антигенов JMН обусловлены точковыми мутациями (Seltsam и соавт. [68]).

Появилось сообщение об успешном применении рекомбинантного семафорина – протеина, несущего антигены JMН, для скрининга соответствующих антител в сыворотках доноров и реципиентов. Неспецифических реакций при этом не отмечено (Seltsam и соавт. [66]).

Коллекция Eг

Идентифицирован еще один антиген коллекции Eг. Ранее к ней были причислены два антигена: Eг^a (частота более 99 %) и редкий Eг^b (частота менее 1 %). Выявлены лица с нулевым фенотипом Eг(a-b-) (Daniels [17], Reid, Lomas-Francis [61]). У одного из 2 индивидов Eг(a-b-) Arriga и соавт. [5] нашли антитела, реагирующие с эритроцитами другого индивида. Таким образом, обнаружен третий антиген коллекции – Eг3. Тем не менее коллекция Eг не получила статус групповой системы, поскольку ген, контролирующий синтез этих антигенов, до настоящего времени не установлен (Daniels [18]).

Серия 901

Yuan и соавт. [85] описали родильницу, 31 года, Jг(a-), имевшую anti-Jг^a-антитела. В послеродовом периоде по жизненным показаниям ей была произведена массивная трансфузия эритроцитов, содержащих антиген Jг^a. Острых гемолитических проявлений во время переливания и в первые дни после него не было. На 10-й день после трансфузии активность антител выросла на четыре степени и составила 1 : 64. Лабораторные показатели свидетельствовали о развитии легкой формы гемолитической трансфузионной реакции.

В другой публикации (Peugard и соавт. [53]) описан случай тяжелой ГБН, обусловленной антителами anti-Jг^a. Антитела присутствовали у 28-летней европейки, получавшей гемотрансфузии. Антитела обладали высокой активностью, реагировали в разведении 1 : 1024 в непрямой антиглобулиновой пробе, были представлены главным образом субклассом IgG₁ с наличием фракции IgG₄. Несмотря на предпринятые усилия (досрочное родоразрешение кесаревым сечением) через 30 ч после рождения при явлениях выраженного отека и анемии новорожденный умер.

Тяжелую форму ГБН, вызванную антителами анти-Vel, наблюдали Van Gammeren и соавт. [71] у 36-летней родильницы после разрешения второй беременности.

Список литературы

1. *Порешина Л.П., Кузьмина Л.А., Любимова Л.С.* Изменение экспрессии антигенов *de novo* эритроцитов реципиентов после аллогенной трансплантации костного мозга // Трансфузиология. – 2009. – № 1–2. – С. 53.
2. *Тарасова Л.Н., Владимирова С.Г.* Зависимость уровня антигена фактора Виллебранда от группы крови по системе АВО // Трансфузиология. – 2009. – № 1–2. – С. 62.
3. *Afenyi-Annan A., Kail M., Combs M.R.* et al. Lack of Duffy antigen expression is associated with organ damage in patients with sickle cell disease // *Transfusion.* – 2008. – V. 48. – P. 917–924.
4. *Arnaud L., Salachas F., Lucien N.* et al. Identification and characterization of a novel XK splice site mutation in a patient with McLeod syndrome // *Transfusion.* – 2009. – V. 49. – P. 479–484.
5. *Arriaga F., Mueller A., Rodberg K.* et al. A new antigen of Er collection // *Vox Sang.* – 2003. – V. 84. – P. 137–139.
6. *Baleotti W., Rios M., Reid M.E.* et al. Dombrock gene analysis in Brazilian people reveals novel alleles // *Vox Sang.* – 2006. – V. 91. – P. 81–87.
7. *Baumgarten R., Gelder W., Wintershoven J.* et al. Recurrent acute hemolytic transfusion reactions by antibodies against Do^a antigens, not detected by cross-matching // *Transfusion.* – 2006. – V. 46. – P. 244–249.
8. *Boctor F.N.* Overt immediate hemolytic transfusion reaction attributable to anti-Wr^a // *Immunohematology.* – 2008. – V. 24. – P. 113–115.
9. *Bosco A., Xenocostas A., Kinney J.* et al. An autoanti-Kp^b immunoglobulin M that simulates antigen suppression // *Transfusion.* – 2009. – V. 49. – P.750–756.
10. *Bugert P., Scharberg E.A., Geisen C.* et al. RhCE protein variants in Southwestern Germany detected by serologic routine testing // *Transfusion.* – 2009. – V. 49. – P. 1793–1802.
11. *Chen Q., Hustinx H., Flegel W.A.* The *RHCE* allele *ceSL*: the second example for D antigen expression without D-specific amino acids // *Transfusion.* – 2006. – V. 46. – P. 766–772.
12. *Cherian G., Search S., Thomas E.* et al. An acute haemolytic transfusion reaction caused by anti-Wr^a // *Transfus. Med.* – 2007. – V. 17. –P. 312–314.
13. *Coghlan C., Moulds M., Nysten E., Zelinski T.* Molecular basis of the LOCR (Rh55) antigen // *Transfusion.* – 2006. – V. 46. – P. 1689–1692.
14. *Cotorruelo C.M., Munini G.M., Garcha Borres S.E.* et al. The *Dc(G48)e^s* haplotype is frequent among the Dce haplotypes within a white population // *Transfusion.* – 2007. – V. 47. – P. 486–491.
15. *Covas D.T., Oliveira F.S., Rodrigues E.S.* et al. Knops blood group haplotypes among distinct Brazilian populations // *Transfusion.* – 2007. – V. 47. – P. 147–153.

16. Crew V.K., Poole J., Long S. et al. Two MER2-negative individuals with the same novel CD151 mutation and evidence for clinical significance of anti-MER2 // *Transfusion*. – 2008. – V. 48. – P. 1912–1916.
17. Daniels G.L. *Human Blood Groups*. – 2-nd ed. – Oxford: Blackwell Science, 2002. – 560 p.
18. Daniels G.L. Naming blood groups and the genes that control them // *ISBT Science Series*. – 2009 – V. 4. – P. 118–120.
19. Daniels G.L., Castilho L., Flegel W.A. et al. International Society of Blood Transfusion Committee on Terminology for red blood cell surface antigens: Macao report // *Vox. Sang.* – 2009. – V. 96. – P. 153–156.
20. Denomme G.A., Wang D., Matheson K.A., Titolo D. The proximal cis-regulatory region of the *RHD/RHCE* promoter is 105 bp and contains a 55-bp core devoid of known binding motifs but necessary for transcription // *Transfusion*. – 2009. – V. 49. – P. 1361–1369.
21. Duscher A., Vogt C., Bittner R. et al. *RHCE* alleles detected after weak and/or discrepant results in automated Rh blood grouping of blood donors in Northern Germany // *Transfusion*. – 2009. – V. 49. – P. 1803–1809.
22. Esteban R., Montero R., Flegel W.A. et al. The D category VI type 4 allele is prevalent in the Spanish population // *Transfusion*. – 2006. – V. 46. – P. 616–623.
23. Fernandes S.C., Callebaut I., Halverson G.R. et al. Dombrock genotyping in a native Congolese cohort reveals two novel alleles // *Transfusion*. – 2009. – V. 49. – P. 1661–1871.
24. Flegel W.A., Wagner F. F. Chen Q. et al. The *RHCE* allele *ceCF*: the molecular basis of Crawford (RH43) // *Transfusion*. – 2006. – V. 46. – P. 1334–1342.
25. Flegel W.A., Zabern I., Doescher A. et al. DCS-1, DCS-2, and DFV share amino acid substitutions at the extracellular RhD protein vestibule // *Transfusion*. – 2008 – V. 48. – P. 25–33.
26. Grey D., Poole J., Martin P., Condon J. et al. Haemolytic disease of the newborn caused by a new Kell antigen // *Transfus. Med.* – 2003. – V. 13 (Suppl.). – P. 30 (Abstract).
27. Hellberg A., Schmidt-Melbye A.C., Reid M.E., Ollson M.L. Expression of a novel missense mutation found in the *A4GALT* gene of Amish individuals with the p phenotype // *Transfusion*. – 2008. – V. 48. – P. 479 – 487.
28. Hosseini-Maaf B., Letts J.A., Persson M. et al. Structural basis for red cell phenotypic changes in newly identified naturally occurring subgroup mutants of the human blood group B glycosyltransferase // *Transfusion*. – 2007. – V. 47. – P. 864–875.
29. Hue-Roye K., O'Shea K., Gillett R. et al. The low prevalence Rh antigen Be^a (Rh36) is associated with *RHCE*ce* 662C>G in exon 5, which is predicted to encode Rhce 221Arg // *Vox Sang.* – 2009. – V. 86. – P. 136–140.
30. Hughes L.H., Rossi K.Q., Krugh D.W., O'Shaughnessy R.W. Management of pregnancies complicated by anti-Fy^a alloimmunization // *Transfusion*. – 2007 – V. 47. – P. 1858–1861.
31. Hustinx H., Poole J., Bugert P. et al. Molecular basis of the Rh antigen RH48 (JAL) // *Vox Sang.* – 2009. – V. 96. – P. 234–239.

32. *Kamphuis M., Lindenburg I., Kamp I.L. et al.* Implementation of routine screening for Kell antibodies: does it improve perinatal survival? // *Transfusion.* – 2008 – V. 48. – P. 953–957.
33. *Karamatic Crew V., Mallinson G., Green C. et al.* Different inactivating mutations in the *LU* genes of three individuals with the Lutheran-null phenotype // *Transfusion.* – 2007. – V. 47. – P. 492–498.
34. *Kormoczi G.F., Erwin A. Scharberg E.A., Gassner C.* A novel *KEL*1,3* allele with weak Kell antigen expression confirming the cis-modifier effect of *KEL3* // *Transfusion.* – 2009. – V. 49. – P. 733–739.
35. *Kormoczi G.F., Wagner T., Jungbauer C. et al.* Genetic diversity of *KEL_{null}* and *KEL_{ei}*: a nationwide Austrian survey // *Transfusion.* – 2007. – V. 47. – P. 703–714.
36. *Koshy R., Patel B., Harrison J.S.* Anti-*Kp^a*-induced severe delayed hemolytic transfusion reaction // *Immunohematology.* – 2009. – V. 25. – P. 44–47.
37. *Kulkarni S., Kolah R., Gorakshakar A. et al.* Frequency of partial D in Western India // *Transfus. Med.* – 2008. – V. 18. – P. 91–96.
38. *Lee E., Redman M., Owen I.* Blocking of fetal K antigens on cord red blood cells by maternal anti-K // *Transfus. Med.* – 2009. – V. 19. – P. 139–140.
39. *Lee S., Debnath A.K., Wu X. et al.* Molecular basis of two novel high-prevalence antigens in the Kell blood group system, KALT and KTIM // *Transfusion.* – 2006. – V. 46. – P. 1323–1327.
40. *Lee-Stroka H., Slezak S.L., Adams S. et al.* Another example of a *KEL1* variant red cell phenotype due to a threonine to serine change at position 193 of Kell glycoprotein // *Transfusion.* – 2008 – V. 48. – P. 925–929.
41. *Li L., Yang M.H., Chak K.F. et al.* Three missense mutations, including a novel 860C>T transition, and allelic enhancement phenomenon associated with ABO blood subgroups in Taiwan // *Transfusion.* – 2007. – V. 47. – P. 1014–1027.
42. *Liu H.M., Lin J-S., Chen P-S. et al.* Two novel *Jk_{null}* alleles derived from 222C>A in Exon 5 and 896G>A in Exon 9 of the *JK* gene // *Transfusion.* – 2009. – V. 49. – P. 259–264.
43. *Lomas-Francis C., Alcantara D., Westhoff C. et al.* JAL (RH48) blood group antigen: serologic observations // *Transfusion.* – 2009 – V. 49. – P. 719–724.
44. *Lomas-Francis C., Reid M.E., Westhoff C. et al.* JAL (RH48) blood group antigen: serological observations // *Transfusion.* – 2008. – V. 48 (Suppl.). – P. 14A–15A.
45. *Lomas-Francis C., Yomtovyann R., McCrath C. et al.* A confusion in an antibody identification: anti-D production after anti-hr^B // *Immunohematology.* – 2007. – V. 23. – P. 158–160.
46. *Marechal C.L., Guerry C., Benech C. et al.* Identification of 12 novel *RHD* alleles in western France by denaturing high-performance liquid chromatography analysis // *Transfusion.* – 2007 – V. 47. – P. 858–863.
47. *Matzhold E.M., Helmberg W., Wagner T. et al.* Identification of 14 new alleles at the fucosyltransferase 1, 2, and 3 loci in Styrian blood donors, Austria // *Transfusion* – 2009. – V. 49. – P. 2097–2108.

48. Michalewska B., Wielgos M., Zupanska B., Bartkowiak R. Anti-Co^a implicated in severe haemolytic disease of the foetus and newborn // *Transfus. Med.* – 2008. – V. 18. – P. 71–73.
49. Mochizuki K., Ohto H., Hirai S. et al. Hemolytic disease of the newborn due to anti-Di^b: a case study and review of the literature // *Transfusion.* – 2006. – V. 46. – P. 454–460.
50. Noizat-Pirenne F., Lee K., Le Pennec K.Y. et al. Rare RHCE phenotypes in black individuals of Afro-Caribbean origin: identification and transfusion safety // *Blood.* – 2002. – V. 100. – P. 4223–4231.
51. Noizat-Pirenne F., Tournamille C., Bierling P. et al. Relative immunogenicity of Fy^a and K antigens in a Caucasian population, based on HLA class II restriction analysis // *Transfusion.* – 2006. – V. 46. – P. 1328–1333.
52. Noizat-Pirenne F., Tournamille C., Gallon P. et al. *ceRA*: an *RH* allele variant producing a new rare blood // *Transfusion.* – 2006. – V. 46. – P. 1232–1236.
53. Peyrard T., Pham B.N., Arnaud L. et al. Fatal hemolytic disease of the fetus and newborn associated with anti-Jr^a // *Transfusion.* – 2008. – V. 48. – P. 1906–1911.
54. Peyrard T., Pham B.N., Poupel S. et al. Alloanti-c/ce in a c+ceAR/Ce patient suggests that the rare *RHCE***ceAR* allele (*ceAR*) encodes a partial c antigen // *Transfusion.* – 2009. – V. 49. – P. 2406–2411.
55. Pham B.N., Peyrard T., Juszcak G. et al. Alloanti-c (RH4) revealing that the (C)*ce*^s haplotype encodes a partial c antigen // *Transfusion* – 2009. – V. 49. – P. 1329–1334.
56. Pham B.N., Peyrard T., Juszcak G. et al. Heterogeneous molecular background of the weak C, VS+, hr^B–, Hr^B– phenotype in black persons // *Transfusion.* – 2009. – V. 49. – P. 495–504.
57. Pham B.N., Peyrard T., Turret S. et al. Anti-Hr^B and anti-hr^B revisited // *Transfusion.* – 2009. – V. 49. – P. 2400–2405.
58. Picard C., Frassati C., Basire A. et al. Positive association of *DRB1**04 and *DRB1**15 alleles with Fy^a immunization in a Southern European population // *Transfusion.* – 2009. – V. 49. – P. 2412–2417.
59. Polin H., Danzer M., Gaszner W. et al. Identification of *RHD* alleles with the potential of anti-D immunization among seemingly D– blood donors in Upper Austria // *Transfusion.* – 2009. – V. 49. – P. 676–681.
60. Poole J., Warke N., Hustinx H. et al. A *KEL* gene encoding serine at position 193 of the Kell glycoprotein results in expression of KEL1 antigen // *Transfusion.* – 2006. – V. 46. – P. 1879–1885.
61. Reid M.E., Lomas-Francis C. *The Blood Group Antigen: FactsBook.* – 2-nd ed. – London: Academic Press, 2004. – 561 p.
62. Richard M., Perreault J., Constanzo-Yanez J. et al. A new DEL variant caused by exon 8 deletion // *Transfusion.* – 2007 – V. 47. – P. 852 –857.
63. Richard M., Perreault J., Gane P. et al. Phage-derived monoclonal anti-Lu^a // *Transfusion.* – 2006. – V. 46. – P. 1011–1017.
64. Selleng S., Selleng K., Zawadzinski C. et al. Management of emergency cardiac surgery in a patient with alloanti-Ge2 // *Transfus. Medi.* – 2009 – V. 19. – P. 50–52.

65. *Seltsam A., Agaylan A., Grueger D. et al.* Rapid detection of anti-Lu^b with recombinant Lu^b protein and the particle gel immunoassay // *Transfusion.* – 2008. – V. 48. – P. 731 – 734.
66. *Seltsam A., Agaylan A., Grueger D. et al.* Rapid detection of JMH antibodies with recombinant Sema7A (CD108) protein and the particle gel immunoassay // *Transfusion.* – 2008. – V. 48. – P. 1151–1155.
67. *Seltsam A., Grueger D., Blasczyk R., Flegel W.A.* Easy identification of antibodies to high-prevalence Scianna antigens and detection of admixed alloantibodies using soluble recombinant Scianna protein // *Transfusion.* – 2009. – V. 49. – P. 2090–2096.
68. *Seltsam A., Strigens S., Levene C. et al.* The molecular diversity of Sema7A, the semaphorin that carries the JMH blood group antigens // *Transfusion.* – 2007. – V. 47. – P. 133–146.
69. *Touinssi M., Chapel-Fernandes S., Granier T. et al.* Molecular analysis of inactive and active *RHD* alleles in native Congolese cohorts // *Transfusion.* – 2009. – V. 49. – P. 1353–1360.
70. *Tournamille C., Meunier-Costes N., Costes B. et al.* Partial C antigen in sickle cell disease patients: clinical relevance and prevention of alloimmunization // *Transfusion.* – 2010. – V. 50. – P. 13–19.
71. *Van Gammeren A.J., Overbeeke M. A. M., Idema R.N. et al.* Haemolytic disease of the newborn because of rare anti-Vel // *Transfus. Med.* – 2008. – V. 18. – P. 197–198.
72. *Velliquette R.W., Palacajornsuk P., Hue-Roye K. et al.* Novel *GYP(A-B-A)* hybrid gene in a DANE+ person who made an antibody to a high-prevalence MNS antigen // *Transfusion.* – 2008. – V. 48. – P. 2618–2623.
73. *Velliquette R.W., Sausais L., Lomas-Francis C. et al.* Two novel and related high-prevalence antigens in the Kell blood group system // *Transfusion.* – 2007. – V. 47 (Suppl.). – 164A–165A (Abstract).
74. *Walker R.H., Danek A., Uttner I. et al.* McLeod phenotype without the McLeod syndrome // *Transfusion.* – 2007. – V. 47. – P. 299–305.
75. *Warke N., Poole J., Mayer B. et al.* New antigen in the Dombrock blood group system: DOYA // *Transfusion.* – 2006. – V. 46 (Suppl.). – 209A (Abstract).
76. *Wester E.S., Johnson S.T., Copeland T. et al.* Erythroid urea transporter deficiency due to novel JK_{null} alleles // *Transfusion.* – 2008 – V. 48. – P. 365–372.
77. *Westhoff C., Vege V., Yazdanbakhsh K. et al.* A *DOB* allele encoding an amino acid substitution (Phe62Ser) resulting in a Dombrock null phenotype // *Transfusion.* – 2007. – V. 47. – P. 1356–1362.
78. *Westhoff C.M., Vege S., Wylie D. et al.* The JAL antigen (RH48) is the result of a change in *RHCE* that encodes Arg114Trp // *Transfusion.* – 2009. – V. 49. – P. 725–732.
79. *Win N., Needs M.* Anti-Cr^a: pregnancy and transfusion support // *Immunohematology.* – 2006. – V. 22. – P. 203.
80. *Win N., Needs M., Tilliyer L.* Management of pregnancy complicated by anti-hr^B/anti-Hr^B // *Immunohematology.* – 2007. – V. 23. – P. 143–145.

81. *Yabe R., Enomoto T., Satake M., Nakajima K.* Molecular basis for a novel low-frequency antigen in the Kell blood group system, KYO // *Vox Sang.* – 2006. – V. 91 (Suppl. 3). – P. 25S.
82. *Yan L., Wu J., Zhu F., Hong X., Xu X.* Molecular basis of D variants in Chinese persons // *Transfusion* – 2007. – V. 47. – P. 471–477.
83. *Yang Y., Wang L.L., Wang C.* et al. Two novel null alleles of the *KEL* gene detected in two Chinese women with the K_{null} phenotype // *Transfus. Med.* – 2009. – V. 19. – P. 235–244.
84. *Ye L., Yue D., Wo D.* et al. Molecular bases of unexpressed *RHD* alleles in Chinese D–persons // *Transfusion.* – 2009. – V. 49. – P. 1655–1660.
85. *Yuan S., Armour R., Reid A.* et al. Case report: massive postpartum transfusion of Jr(a+) cell in the presence of anti-Jr^a // *Immunohematology.* – 2005. – V. 21. – P. 97–101.
86. *Yuan S., Ewing N.P., Bailey D.* et al. Transfusion of multiple units of Js(a+) red blood cells in the presence of the anti-Js^b in a patient with sickle β -thalassemia disease and the review of literature // *Immunohematology.* – 2007. – V. 23. – P. 75-80.

Список сокращений

АЕТ – 2-аминоэтилизотиоурониумбромид
АИГА – аутоиммунная гемолитическая анемия
ГБН – гемолитическая болезнь новорожденного
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
гДНК – геномная ДНК
кДНК – кодирующая ДНК
ДТТ – дитиотрейтол
ИТП – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура
кб – килобаза (Kb) = 10^3 bp
bp – пара оснований = пн
кДа – килодальтон
МКА – моноклональные антитела
ОГР – отсроченные гемолитические реакции
ПААГ – полиакриламидный гель
пн – пара нуклеотидов
ПТО – посттрансфузионное осложнение
ПЦР – полимеразная цепная реакция
СПИД – синдром иммунодефицита
ХГМ – хронический гранулематоз
ХПН – хроническая почечная недостаточность
ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота
GPI – гликозилфосфатидилинозитол
IgM, IgG, IgA – иммуноглобулины класса M, G, A
ISBT (International Society of Blood Transfusion) – Международное общество трансфузиологов
LISS (Low ionic-strength solution) – раствор с низкой ионной силой
ZZAP – сульфгидрильные редуценты в комбинации с протеолитическими ферментами (дитиотрейтол с папаином, активированным цистеином)

Обозначение аминокислот

Символ	Название	
	полное	сокращенное
A	аланин	Ala
C	цистеин	Cis
D	аспарагиновая кислота	Asp
E	глутаминовая кислота	Glu
F	фенилаланин	Fnl
G	глицин	Gly
H	гистидин	His
I	изолейцин	Ile
K	лизин	Lis
L	лейцин	Leu
M	метионин	Met
N	аспарагин	Asg
P	пролин	Pro
Q	глутамин	Glu
R	аргинин	Arg
S	серин	Ser
T	треонин	Tre
V	валин	Val
W	триптофан	Trp
Y	тирозин	Tir

Донсков Сергей Иванович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории стандартизации групп крови ФГБУ «Гематологический научный центр», профессор кафедры производственной и клинической трансфузиологии Московского государственного медико-стоматологического университета Минздравсоцразвития России.

Мороков Владимир Аркадьевич, доктор медицинских наук, руководитель лаборатории иммуногематологии Коми Республиканского кардиологического диспансера.

Группы крови человека

Руководство по иммуносерологии

Рецензенты:

Шабалин Владимир Николаевич, академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, профессор, директор Российского НИИ геронтологии,

Серова Людмила Дмитриевна, заслуженный деятель науки РФ, профессор, зам. директора Российского НИИ геронтологии,

Зайцева Галина Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, зам. директора ФГУ «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России».

Подготовка оригинал-макета: Калашников Р.В., Скороходов В.А.

Подписано в печать 11.04.2011. Формат 70×100 1/16

Усл. печ. лист 81,43 Тираж 1000 экз.

Отпечатано в типографии ИП Скороходов В.А..

119017, г. Москва, Старомонетный пер., 31.

Тел. (495) 950-30-39

ISBN 978-59902704-2-8



9 785990 270428