

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ГЕМОТРАНСФУЗИИ

Шауцукова Л. З., Борукаева И. Х., Шаваева Ф. В.

ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х. М. Бербекова», Нальчик, Россия, e-mail: bsk@kbsu.ru

В статье изложены физиологические основы трансфузии эритроцитов группы 0(I) в иногруппную кровь. Исследуются молекулярные аспекты иногруппной гемотрансфузии. Рассмотрена структурная организация субстанции H, олигосахарида мембраны эритроцитов, являющегося предшественником антигенов A и B системы группы крови ABO. Представлен механизм формирования антигенов групп крови A(II), B(III) и AB(IV) посредством гликозилирования субстанции H, являющейся антигеном группы 0(I). Приведена аллельная структура гена AB0, продуктом которого являются ферменты гликозилтрансферазы – α -N-ацетилгалактозаминтрансфераза и α -галактотрансфераза. Обсуждается возможность образования антигенов A и B у носителей Бомбейского фенотипа в связи с отсутствием у лиц этого фенотипа доминантного аллеля H системы группы крови Hh. Сообщается об исследованиях по конвертации групп крови A(II) и B(III) в группу 0(I) дегликозилированием антигенов A и B.

Ключевые слова: переливание крови, субстанция H, эритроциты группы 0(I), антигены A и B, гликозилтрансферазы.

PHYSIOLOGICAL BASES OF BLOOD TRANSFUSION

Shautsukova L. Z., Borukaeva I. K., Shavaeva F.V.

Kabardino-Balkarian State University n.a. Kh.M. Berbekov, Nalchik, Russia, e-mail: bsk@kbsu.ru.

The paper presents the physiological grounds of blood group 0(I) erythrocyte transfusion into other blood groups. We studied molecular aspects of transfusion into other groups. We considered the structural organization of substance H, the oligosaccharide of red blood cell membranes, which is the precursor of antigens A and B systems of blood groups ABO. We present the mechanism of formation of antigens of blood group A(II), B(III) and AB(IV) by glycosylation of substance H, which is the antigen of group 0(I). We present the allelic structure of gene AB0, the products of which are the glycosyltransferases enzymes – α -N-acetylgalactosamintransferase and α -galactotransferase. We also discuss the possibility of formation of antigens A and B in carriers of Bombay phenotype in the absence of this phenotype dominant allele H system of blood groups Hh of these individuals. The studies on conversion of blood group A(II) and B(III) into group 0(I) through deglycosylation of antigens A and B are reported.

Keywords: blood transfusion, substance H, red blood cells 0(I), A and B antigens, glycosyltransferases.

Трудно переоценить значимость глубокого проникновения в физиологические основы переливания крови для поступательного движения трансфузиологии. Бурное развитие иммунологии и молекулярной биологии в последние десятилетия вносит все новые и новые коррективы в хирургическую и акушерскую практику переливания крови. Известно, что безопасной является гемотрансфузия, исключая возможность агглютинации эритроцитов донора или/и реципиента. Ни один врач, знающий о 30 системах групп крови и сотнях антигенов эритроцитов, составляющих эти системы, не может быть абсолютно уверен в благоприятном исходе трансфузии. Тем не менее во многих клинических ситуациях гемотрансфузия является единственным способом спасения жизни пациента.

Первым выбором в современной практике переливания крови являются составные части консервированной крови – компоненты крови: эритроцитарная масса, эритроцитарная взвесь, лейкоцитарный концентрат, тромбоцитарный концентрат, свежезамороженная плазма,

отдельные белки плазмы и другие компоненты. В отсутствие необходимых компонентов одногруппной крови по жизненным показаниям в экстренных случаях разрешена трансфузия эритроцитов группы 0(I) реципиентам групп A(II) и B(III) [1]. Эритроциты группы 0(I) можно переливать иногруппным реципиентам в связи с тем, что на мембране эритроцитов группы 0(I) антигены системы АВ0 А и В отсутствуют, а субстанция Н, являющаяся антигеном эритроцитов этой группы, имеется в небольшом количестве в эритроцитах всех групп крови. Это связано с тем, что антигены А и В образуются из общего предшественника – субстанции Н (антигена 0). Субстанция Н является олигосахаридной группой, расположенной на поверхности мембраны эритроцитов и связанной со сфинголипидами мембраны [2]. Углеводная группа содержит четыре остатка моносахаров и их производных, объединенных в цепь в определенной последовательности: галактозу, N-ацетилглюкозамин, галактозу и фукозу. Фукоза соединяет олигосахаридную цепочку со сфинголипидами мембраны эритроцитов и является иммунодоминантным сахаром субстанции Н (рис. 1).

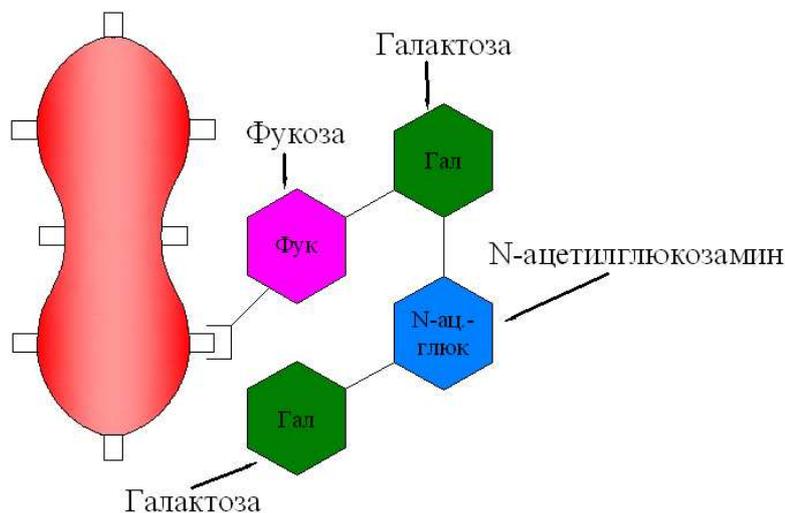


Рис. 1. Структура субстанции Н

Субстанция Н представляет самостоятельную систему группы крови – систему Hh [3]. Образование субстанции Н определяется генами, расположенными в двух тесно связанных локусах 19 хромосомы – локусе Н и локусе Se. Ген, расположенный в локусе Н, кодирует образование субстанции Н в эритроцитах. Ген локуса Se (секреторного) также ответственен за образование субстанции Н, но экспрессируется не в эритроцитах, а в секреторном эпителии слюнных желез, ЖКТ, респираторной системы, половых желез. В эритроцитах субстанция Н образуется при генотипах Н/Н и Н/н, в секреторных тканях – при генотипах Se/Se и Se/se. Продуктом генов обоих локусов является фермент α -2-L-фукозилтрансфераза [4]. Фукозилтрансфераза завершает образование субстанции Н, катализируя присоединение к ее концевой галактозе моносахарида фукозы. Фукозилтрансферазы, кодируемые генами Н и Se, имеют высокую степень гомологичности, но обладают разной субстратной

специфичностью: фермент, завершающий образование субстанции Н в эритроцитах и эндотелии, называется Н-фукозилтрансферазой (FUT1), в секреторном эпителии – Se-фукозилтрансферазой (FUT2).

Субстанция Н трансформируется в антигены А (рис. 2) и В (рис. 3) посредством гликозилирования [5]: связывания галактозы – предпоследнего остатка сахара в олигосахаридной цепи – с N-ацетилгалактозамином (антиген А) или с еще одной молекулой галактозы (антиген В).

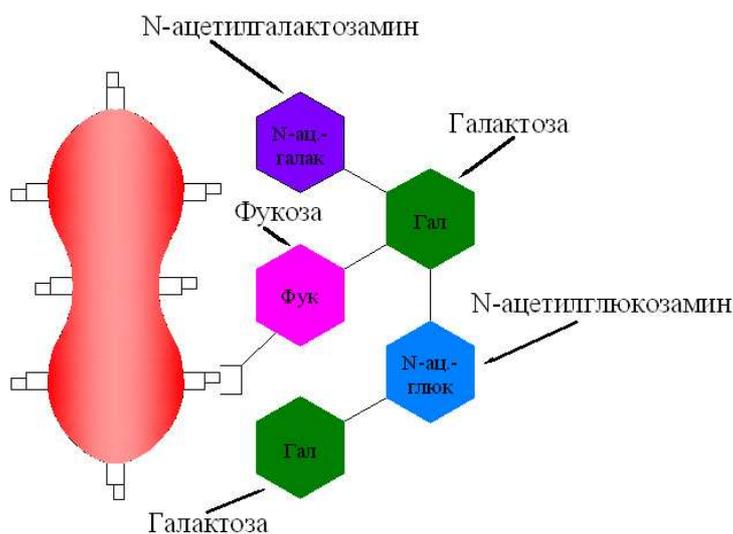


Рис. 2. Структура антигена А

Гликозилирование субстанции Н осуществляется ферментами гликозилтрансферазами. Эти ферменты являются продуктами гена системы АВ0. Ген системы АВ0 имеет три аллеля, находящихся в одном локусе 9 хромосомы: аллели 0, А и В [6].

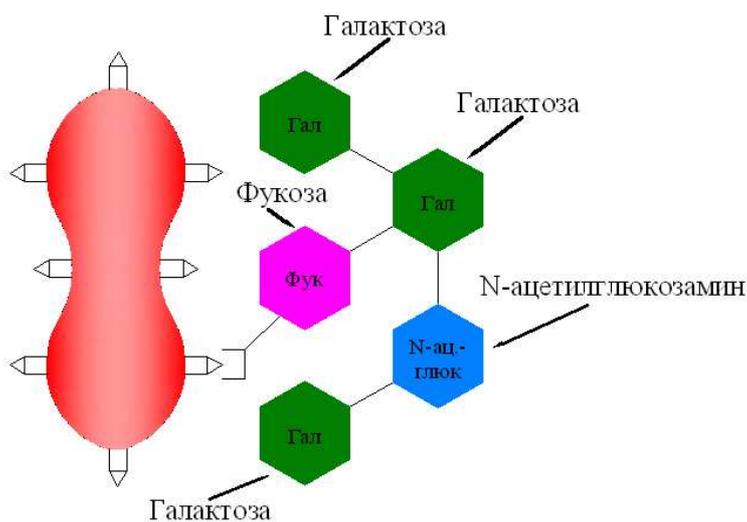


Рис. 3. Структура антигена В

Аллели А и В являются кодоминантными, аллель 0 проявляет рецессивные свойства. Аллель А кодирует фермент α -N-ацетилгалактозаминтрансферазу, аллель В – α -галакто-трансферазу. Эти гликозилтрансферазы катализируют связывание с субстанцией Н

иммунодоминантных сахаров: α -N-ацетилгалактозаминтрансфераза – N-ацетилгалактозамин, а α -галактозотрансфераза – галактозу.

Рецессивный аллель 0 кодирует неактивную (дефектную) гликозилтрансферазу, поэтому продукт аллеля 0 не изменяет структуру субстанции H. У лиц, гомозиготных по аллелю 0, неизменная субстанция H идентифицируется как антиген 0. На мембране каждого эритроцита имеется множество антигенов соответствующей группы крови системы АВ0. В эритроцитах, содержащих антигены А или/и В, сохраняется некоторое количество субстанции H, не подвергнутой гликозилированию, что исключает возникновение иммунной реакции реципиента на трансфузию эритроцитов группы 0(I) – образования иммунных антител анти-0. Эритроцитам доноров группы 0(I) в крови реципиентов любой группы крови агглютинация не грозит в связи с отсутствием у людей всех групп крови естественных и иммунных антител к субстанции H (за исключением реципиентов с Бомбейским фенотипом). У носителей Бомбейского фенотипа вследствие отсутствия доминантного аллеля H не образуется фермент, кодируемый этим аллелем, – фукозилтрансфераза [7]. Поэтому в их эритроцитах нарушается завершающая стадия формирования субстанции H – присоединение фукозы к остатку галактозы. Без фукозы у представителей Бомбейского фенотипа не могут образовываться антигены А и В. Субстанция H, лишенная фукозы, – дефектная субстанция H – не способна взаимодействовать с гликозилтрансферазами – ферментами, трансформирующими ее в антигены А и В. В плазме крови людей с фенотипом Бомбей есть антитела ко всем антигенам системы АВ0 и системы Hh – к субстанции H, являющейся антигеном группы 0(I), антигену А и антигену В – анти-H, анти-А и анти-В соответственно.

В научном сообществе в течение многих лет исследовалась возможность конвертации групп крови, содержащих антигены А и/или В, в группу 0(I). Группа ученых США, Дании, Франции и Швеции в 2007 г. обнаружила вещества, способные превращать группы крови, содержащие антигены А и В, в группу 0(I). Одно из этих веществ – α -N-ацетилгалактозаминидаза – выделено из *Elizabethkingiameningosepticum*, другое – α -галактозидаза – из *Bacteriodesfragilis*. Эти ферменты являются гликозилгидролазами. Они обладают способностью отсекают иммунодоминантные фрагменты олигосахаридной цепочки антигенов А и В от субстанции H: N-ацетилгалактозамин от антигена А и остаток галактозы от антигена В [8]. В результате дегликозилирования антигены А и В трансформируются в субстанцию H, определяющую антигенные свойства группы 0(I). Конвертация групп крови могла бы решить проблему с нарастающим дефицитом донорской крови и пополнить банки крови эритроцитами группы 0(I).

Список литературы

1. Приказ министра здравоохранения от 2 апреля 2013 г. N 183н «Об утверждении правил клинического использования донорской крови и (или) ее компонентов».
2. Berg J.M., Tymoczko J.L., Stryer L. Biochemistry. Fifth edition. Freeman and Company. – 2002. – P. 167.
3. Daniels G., Fletcher A., Garratty G., Henry S., Jorgensen J., Judd W., Levene C., Lomas-Francis C., et al. Blood group terminology 2004: from the International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigens // Vox Sang. – 2004. – № 87. – P. 304-316.
4. Reid M., Lomas-Francis C. The Blood Group Antigen Facts Book. N/Y. – 2004. – P. 265-269.
5. Yamamoto F. The ABO Blood Group System: ABH oligosaccharide antigens, anti-A and anti-B antibodies, A and B glycosyltransferases, and ABO genes // Immunohematology. – 2004. – № 20. – P. 3-22.
6. Yamamoto F., Yamamoto M. Molecular genetic basis of porcine histo-blood group ABO system // Blood. – 2001. – V. 97, №10. – P. 3308-3310.
7. Kaneko M., Nishihara S, Shinya N. Wide variety of point mutations in the H gene of Bombay and para-Bombay individuals that inactivate H enzyme // Blood. – 1997. – № 4. – P.27-32.
8. Liu Q., Sulzenbacher G., Yuan H., Bennett E., Pietz G., Saunders K., Spence J., Nudelman E., Levery S., White T. et. al. Bacterial glycosidases for the production of universal red blood cells // Nature Biotechnology. – 2007. – V. 25, № 4. – P. 454-464.

Рецензенты:

Чундокова М.А., д.м.н., профессор кафедры детской хирургии ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва;

Асланов А.Д., д.м.н., профессор, заместитель главного врача по хирургии Республиканской клинической больницы Кабардино-Балкарской республики, г. Нальчик.