

СИРОВАТКОВІ ГРУПИ КРОВІ СИСТЕМИ ГАПТОГЛОБІНА ЯК ГЕНЕТИЧНІ МАРКЕРИ СХИЛЬНОСТІ ДО РІЗНИХ ТИПІВ ПОСТАРІННЯ

В. П. Колодченко

Державна установа “Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України”,
04114 Київ

Вивчався зв'язок груп гаптоглобіну (*Hr* 1-1, *Hr* 2-1 і *Hr* 2-2) з показниками старіння при обстеженні 2176 осіб обох статей української етнічної групи у віці 17-101 років. У частини пацієнтів (297 чоловіків і 426 жінок) діагностували темп постаріння, визначаючи їх біологічний вік. Встановлено, що у чоловіків зі збільшенням віку підвищується частота реєстрації фенотипу *Hr* 2-1 і знижується частота виявлення фенотипу *Hr* 2-2. Встановлена також асоціація між окремими фенотипами *Hr* і темпом постаріння: у чоловіків — з уповільненим, а у жінок — із прискореним. На думку автора, пов'язана зі статтю та віком зміна частоти реєстрації окремих фенотипів крові може свідчити про вплив генів, що визначають групи крові, на життєздатність, захворюваність і тривалість життя.

Ключові слова: біологічний вік, темп постаріння, групи крові системи *Hr*.

Проблема зв'язку антигенного ліморфізму груп крові із захворюваністю та іншими окремими показниками організму людини була і на сьогодні залишається актуальною. За останній час встановлені зв'язки різних фізіологічних показників тіла людини з еритроцитарними системами крові [4,5,8-11,15]. Вперше в наших роботах [4-11,14] представлені докази зв'язку окремих генетично детермінованих групових факторів крові систем *ABO*, *Rh*, *MN*, *P*, *Le* з індивідуально мобільними показниками і невідомою спадковістю. Насправді значною несподіванкою, яка має велике значення для геронтології та клінічної медицини, з'явилося встановлення нами зв'язку між темпом постаріння і значною кількістю групових факторів крові (*ABO*, *Rh*, *MN*, *P*) [6,7,11,14], тим самим підтверджуючи припущення про зв'язок постаріння із генетичними факторами людини. Відносно сироваткових груп крові, то такі дослідження у літературі відсутні.

Відомо, що система гаптоглобіну (*Hr*), яка являє собою фракцію сиро-

ваткових α_2 -глобулінів, була відкрита *M. Polonovski* та *M. F. Jayje* у 1938 р. [23]. Вона передається у спадок, не пов'язана з іншими групами крові, не залежить від статі та віку людей [17]. Вона має таку характерну властивість, яка полягає у здатності зв'язуватись із гемоглобіном і таким чином не дозволяє його виходу із сечею [20]. У подальшому *O. Smithies* [25] були виділені три групи фенотипів гаптоглобіну — *Hp 1-1*, *Hp 2-1* та *Hp 2-2*, що доведено внутрішньородинними дослідженнями [17]. Пізніше *A. C. Allison* та співавт. [21] було відкрито явище агаптоглобінемії (*Ahp*, фенотип *Hp 0*). У 1969 р. *E. B. Robson* та співавт. [24] встановили локалізацію генетично поліморфного локуса гена *Hp* на хромосомі 16, а у 1978 р. *P. Gerner-Schmidt* та спіавт. [22] вказали на сегмент 16q22 на хромосомі 16.

Отже, продовжуючи започатковані нами дослідження, метою цієї роботи було встановити зв'язок окремих фенотипів *Hp* зі статтю, віком та здійснити порівняльний аналіз цього зв'язку з показниками постаріння.

Обстежувані та методи. Обстежено 2176 пацієнтів (774 чоловіки та 1402 жінки) віком 17-101 років із випадкової вибірки української етнічної групи, які були розподілені на 3 групи: молодого віку (17-44 років) — 481 особа (273 чоловіки та 208 жінок), середнього віку (45-59 років) — 574 особи (206 чоловіків та 368 жінок), літнього та старечого віку (60 років і старше) — 1121 особа (295 чоловіків та 826 жінок). Одночасно у 723 пацієнтів (297 чоловіків і 426 жінок) діагностували темп постаріння.

Відомо, що старіння — це закономірний руйнівний процес вікових змін організму, що веде до зниження життєздатності та підвищення ймовірності смерті. Відомо також, що однозначного показника постаріння не існує [16]; тому при дослідженні темпів постаріння була використана методика визначення біологічного віку (БВ), розроблена в Інституті геронтології АМН України [1-3]. БВ — це такий умовний вік, який характеризується станом особи у визначальний момент його календарного віку (КВ).

З метою визначення темпу постаріння обстежених (БВ, умовні роки) була розроблена батарея тестів, у яку були включені такі показники зі значною кореляцією із КВ: довжина тіла (см; $r_{\text{чол.}} = -0,150$, $r_{\text{жін.}} = -0,291$), маса тіла (кг; $r_{\text{чол.}} = +0,269$, $r_{\text{жін.}} = +0,558$), тазогребневий розмір (см; $r_{\text{чол.}} = +0,303$, $r_{\text{жін.}} = +0,421$) — ці показники характеризують загальні дані тіла; діаметр біакроміальний (см; $r_{\text{чол.}} = -0,053$, $r_{\text{жін.}} = +0,218$), поперечний діаметр грудної клітки (см; $r_{\text{чол.}} = +0,155$, $r_{\text{жін.}} = +0,435$), передне-задній діаметр грудної клітки (см; $r_{\text{чол.}} = +0,545$, $r_{\text{жін.}} = +0,678$), екскурсія грудної клітки (см; $r_{\text{чол.}} = -0,177$, $r_{\text{жін.}} = -0,506$), зріст сидячи (см; $r_{\text{чол.}} = -0,123$, $r_{\text{жін.}} = -0,041$) — ці показники характеризують функціонування системи дихання та серцево-судинної системи.

На основі батареї тестів та регресійних формул отримували кількісне вираження показників БВ у всіх пацієнтів за формулами [12,13]. БВ осіб до 20 років вираховували за формулами [13], осіб старше 20 років за формулами [12].

У зв'язку з тим, що особи одного і того ж КВ (але різного БВ) по-різному реагують на життєві обставини і фізичні навантаження, співставляти власний БВ доцільніше не з КВ, а з так званим належним БВ (НБВ) — популяційним стандартом вікових змін для даного КВ. НБВ (умовні роки) осіб 20-101 років розра-

ховували за такими формулами: $\text{НБВ}_{\text{чол.}} = 0,619\text{КВ} + 19,1$, $\text{НБВ}_{\text{жін.}} = 0,472\text{КВ} + 21,7$; осіб до 20 років — за такими формулами: $\text{НБВ}_{\text{чол.}} = 0,878\text{КВ} + 1,5$, $\text{НБВ}_{\text{жін.}} = 0,872\text{КВ} + 1,557$ [12].

Обраховавши індекси постаріння (БВ – НБВ), встановлювали, на скільки умовних років пацієнт молодший або старіший, ніж у середньому його однолітки. А за індексом БВ/НБВ можемо довідатись, у скільки разів БВ обстеженого більше або менше, ніж середній БВ його однолітків. Якщо середній ступінь постаріння пацієнта менший, ніж середній ступінь постаріння осіб рівного із ним КВ, у такому разі $\text{БВ} - \text{НБВ} < 0$, а $\text{БВ}/\text{НБВ} < 1$. Якщо середній ступінь постаріння обстеженого більший, ніж середній ступінь постаріння осіб рівного із ним КВ, то в цьому разі $\text{БВ} - \text{НБВ} > 0$, а $\text{БВ}/\text{НБВ} > 1$. При рівних значеннях показників постаріння $\text{БВ} - \text{НБВ} = 0$, а $\text{БВ}/\text{НБВ} = 1$.

Проведений аналіз поширення темпу постаріння БВ – НБВ (умовні роки) дав можливість згрупувати все розмаїття людей за 7-ранговою шкалою: дуже низький-ретардаційний — < -9 , низький-ретардаційний — < -6 , нижче середнього — < -3 , середній — від $-2,9$ до $+2,9$, вище середнього — $> +3$, високий — $> +6$ і дуже високий — $> +9$.

Імунний статус генетичного поліморфізму сироваткових білків крові системи *Hr* оцінювали за методом зонального електрофорезу у крохмальному гелі [18].

Математичну обробку отриманих матеріалів здійснювали наступними методами статистичного аналізу: χ^2 , кореляційний і регресійний аналізи.

Результати та їх обговорення. Серед обстежених 13,9 % мали фенотип *Hr* 1-1, 51,2 % — *Hr* 2-1, 34,4 % — *Hr* 2-2, 0,5 % — *Hr* 0. Розподіл наших даних за антигенами системи *Hr* узгоджується з даними інших дослідників [19].

Фенотипи системи *Hr* і вік. Аналізуючи дані табл. 1, потрібно відзначити, що порівняно з віком 17-44 років частота реєстрації фенотипу *Hr* 2-1 достовірно збільшується на 8,3 % ($P < 0,01$) у віці 45-59 років та на 6,0 % ($P < 0,05$) — у віці старше 60 років. У той же час, порівняно з віком 17-44 років частота ви-

Таблиця 1

Розподіл обстежених у залежності від віку та фенотипів групи крові системи *Hr*, %

Фенотип	17-44 років <i>n</i> = 481	45-59 років <i>n</i> = 574	60-101 рік <i>n</i> = 1121
<i>Hr</i> 1-1	12,1	14,8	14,3
<i>Hr</i> 2-1	45,9	54,2*	51,9*
<i>Hr</i> 2-2	41,8	30,8*	33,1*
<i>Hr</i> 0	0,2	0,2	0,7

Примітка: * — $P < 0,05$ порівняно з групою 17-44 років.

явлення фенотипу *Hr* 2-2 у віці 45-59 років зменшується на 11,0 % ($P < 0,01$) і на 8,7 % ($P < 0,01$) — у віці старше 60 років. Частота реєстрації фенотипу *Hr* 1-1 зі збільшенням віку не змінюється.

Більш об'єктивну оцінку стану вікових змін розподілу фенотипів системи

Hr надає аналіз розподілу обстежених за статтю і віком (табл. 2). Так, у загальній групі чоловіків-носіїв фенотипу крові *Hr* 1-1 було 12,5%, жінок — 14,7%; *Hr* 2-1 — відповідно, 51,3% та 51,1%, а *Hr* 2-2 — 36,0% і 33,5% (див. табл. 2). Цей розподіл свідчить про те, що у загальних фенотипічних групах обстежених достовірних статевих розбіжностей немає. Але у групі чоловіків віком 17-44 років кількість носіїв фенотипу *Hr* 1-1 була на 10,1% менша ($\chi^2 = 10,4$, $P < 0,01$), ніж жінок цього віку. Така ж закономірність спостерігається у групах 17-44 та 45-59 років, а саме: кількість чоловіків із фенотипом *Hr* 1-1 порівняно з жінками зменшена на 56,8% та 12,3%, відповідно. У той же час, у групі чоловіків віком 17-44 років відсоток осіб з фенотипом *Hr* 2-2 був значно вищий, ніж у жінок (відповідно, 48,0% і 33,6%; $\chi^2 = 9,4$, $P < 0,01$), а у чоловіків віком 60 років і старше він лишається практично таким, як у жінок. Порівняно з групою 17-44 років кількість чоловіків віком 45-59 років із фенотипом *Hr* 1-1 збільшується на 5,9% ($\chi^2 = 3,83$, $P < 0,05$), а у віці 60 років і старше — на 8,6% ($\chi^2 = 9,0$, $P < 0,01$); частота реєстрації фенотипу *Hr* 2-1 у віці 45-59 років також достовірно збільшується на 12,5% і на 9,6% — у віці старше 60 років (див. табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл обстежених у залежності від статі, віку та фенотипів групи крові системи *Hr*, %

Фенотип	17-44 років <i>n</i> = 273	45-59 років <i>n</i> = 206	60-101 рік <i>n</i> = 295	17-44 років <i>n</i> = 208	45-59 років <i>n</i> = 368	60-101 рік <i>n</i> = 826
<i>Hr</i> 1-1	7,7	13,6*	16,3*	17,8 [#]	15,5	13,5
<i>Hr</i> 2-1	44,3	56,8*	53,9*	48,1	52,7	51,2
<i>Hr</i> 2-2	48,0	29,1*	29,8*	33,6 [#]	31,8	34,3
<i>Hr</i> 0	0,0	0,5	0,0	0,5	0,0	1,0

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з групою 17-44 років, [#] — $P < 0,05$ порівняно з групою чоловіків 17-44 років.

Отже, як свідчать наведені дані, вікові зміни розподілу фенотипів системи *Hr* відбуваються виключно за рахунок змін різних фенотипів у популяції чоловіків. На підставі викладеного можна припустити, що збільшення частоти виявлення окремих фенотипів зі збільшенням віку їх носіїв може служити доказом спадкових впливів на тривалість життя, а зменшення частоти реєстрації деяких фенотипів у старших вікових групах свідчить про зниження життєздатності їх володарів.

Зміни темпу постаріння (БВ) носіїв різних фенотипів системи *Hr* у залежності від віку і статі. Розподіл обстежених за темпом постаріння (без розподілу за фенотипами *Hr*) показав, що кількість чоловіків із сповільненим старінням (<–3 умовних років) порівняно з популяційним стандартом становила 53,2%, а жінок — лише 30,3% ($\chi^2 = 37,4$, $P < 0,000001$). Чоловіків з темпом постаріння, прирівняним до своїх однолітків (від –2,9 до +2,9 умовних років), було 22,9%, а жінок — 25,6%. Для груп прискореного постаріння популяції одержані такі

Таблиця 3

Розподіл обстежених у залежності від статі, віку, фенотипів групи крові системи *Hr* та значень індексу постаріння (БВ - НБВ), % від числа обстежених відповідної групи

Вік, років	<i>Hr</i> 1-1			<i>Hr</i> 2-1			<i>Hr</i> 2-2				
	<i>n</i>	від -3 до -9	від +3 до +9	<i>n</i>	від -3 до -9	від +3 до +9	<i>n</i>	від -3 до -9	від +3 до +9		
17-44	5	60,0	40,0	44	36,4	29,5	34,1	35	40,0	34,3	25,7
45-59	10	50,0	30,0	44	47,7	20,5	31,8	25	40,0	24,0	36,0
60-101	22	68,2	4,5* [#]	73	65,8*	17,8	16,4*	39	66,7* [#]	23,1	10,2* [#]
					Чоловіки						
17-44	12	41,7	41,6	31	25,8	29,0	45,2	12	33,3	33,3	33,4
45-59	20	10,0* ^α	35,0	77	28,6	31,2	40,2	38	42,1	18,4	39,5
60-101	34	32,4* ^{#α}	20,6* ^α	125	33,6* ^α	18,4	48,0* ^α	77	24,7* ^α	29,9	45,4* ^α
					Жінки						

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з групою 17-44 років, [#] — $P < 0,05$ порівняно з групою 45-59 років, ^α — $P < 0,05$ порівняно з групою чоловіків відповідного віку.

результати: у жінок із “зеркальним” відображенням по відношенню до чоловіків (аналогічно групі із сповільненим постарінням) встановлено достовірне підвищення темпу постаріння — 44,1 %, у чоловіків — 23,9 % ($\chi^2 = 30,3, P < 0,00001$).

Ми вважали за доцільне провести порівняльний аналіз вивчених індексів постаріння (у групах, не розподілених за фенотипами) у залежності від статі. За даними наших досліджень, у віці старше 60 років ці значення були достовірно більші у порівнянні з молодим і середнім віком — відповідно, 66,4 % і 42,3 % ($\chi^2 = 16,2, P < 0,0001$). Чоловіків старше 60 років із постарінням відповідно до популяційного стандарту було 17,2 %, що менше, ніж у молодших групах (27,6 %; $\chi^2 = 4,0, P < 0,05$), а чоловіків із прискореним постарінням було також менше — відповідно, 16,4 % і 30,1 %; ($\chi^2 = 6,8, P < 0,01$).

Звертає на себе увагу той факт, що серед обстежених жінок молодого і середнього віку (не розподілених за фенотипами) сповільнений темп постаріння виявили у 30,0 %, а у віці старше 60 років — у 30,6 %; “нормальний” темп постаріння виявили, відповідно, у 29,5 % і 22,4 % а прискорений темп постаріння — у 40,5 % і 47,0 %. Таким чином рівні постаріння жінок у різних вікових групах істотно не відрізнялись.

У чоловіків молодого і середнього віку із фенотипом *Hr* 2-1 встановлено достовірне підвищення вікових змін порівняно з популяційним стандартом (58,0 %), а у чоловіків-носіїв цього фенотипу старших 60 років — 32,9 % ($\chi^2 = 9,1, P < 0,01$). Аналогічну закономірність наглядно демонструє порівняння груп чоловіків із фенотипом *Hr* 2-2 (табл. 3).

Нас також зацікавило порівняння темпу постаріння і належності до окремих фенотипів *Hr* у чоловіків та жінок. Так, серед жінок із фенотипом *Hr* 1-1 спостерігається значне збільшення кількості біологічно старших осіб (57,6 %, $P < 0,05$) у порівнянні з чоловіками (32,4 %). Виявлено аналогічне явище серед жінок-носіїв фенотипу *Hr* 2-2 (54,3 %, $P < 0,05$) у порівнянні з чоловіками (39,4 %). Вивчення залежності постаріння від фенотипу системи *Hr* у жінок показало підвищення темпу вікових змін у жінок-носіїв фенотипу *Hr* 1-1 у порівнянні із фенотипом *Hr* 2-2 ($\chi^2 = 5,1, P < 0,05$).

Отже, наші дослідження показали, що крім впливів навколишнього середовища на темп постаріння впливає також фактор спадкового характеру, пов'язаний із групами крові системи *Hr*.

Висновки

1. Наведені докази зв'язків між фенотипами системи *Hr* і віком: у чоловіків із збільшенням віку зменшується кількість носіїв *Hr* 2-2 та збільшується число осіб із фенотипом *Hr* 2-1 і *Hr* 1-1.

2. Встановлено існування тісних зв'язків між фенотипами системи *Hr* і темпом постаріння.

3. Виявлені статеві розбіжності зв'язків фенотипів *Hr* з віком та темпом постаріння: у чоловіків — із сповільненим, а у жінок — із прискореним.

Література

1. *Войтенко В. П., Полухов А. М., Колодченко В. П., Лановая В. Б.* Определение биологического возраста как проблема ненозологической диагностики // Тез. и реф. докл. V Всесоюз. съезда геронтологов и гериатров. Т. 1 (Тбилиси, 22-25 ноября 1988 г.).- Киев, 1988.- С. 125.
2. *Войтенко В. П., Полухов А. М., Колодченко В. П.* и др. Биологический возраст как ключевая проблема геронтологии // Геронтология и гериатрия: Ежегодник. Биологический возраст. Наследственность и старение.- Киев, 1984.- С. 5-15.
3. *Войтенко В. П., Токарь А. В., Рудая Э. С.* и др. Определение биологического возраста как проблема ненозологической диагностики // Вопросы геронтологии.- Киев, 1989.- Вып. 11.- С. 9-14.
4. *Колодченко В. П.* Антропометричне вивчення будови тіла жінок з різними фенотипами груп крові системи АВО // Гематологія і переливання крові: Міжвідомчий збірник. Вип. 33.- К: Нора-Друк, 2006.- С. 23-30.
5. *Колодченко В. П.* Антропометричне вивчення будови тіла чоловіків з різними фенотипами груп крові системи АВО // Вісник ортопедії, травматології та протезування.- 2007.- № 1.- С. 49-54.
6. *Колодченко В. П.* Біологічний вік носіїв фенотипів групи крові системи MN // Укр. журн. гематол. та трансфузіол.- 2009.- № 3.- С. 22-28.
7. *Колодченко В. П.* Біологічний вік носіїв фенотипів групи крові системи P // Укр. журн. гематол. та трансфузіол.- 2009.- № 4.- С. 22-26.
8. *Колодченко В. П.* Взаємозв'язок соматотипів людини з фенотипами груп крові системи АВО // Укр. журн. гематол. та трансфузіол.- 2008.- № 4.- С. 31-36.
9. *Колодченко В. П.* Взаємозв'язок соматотипів людини і фенотипів групи крові системи P // Укр. журн. гематол. та трансфузіол.- 2008.- № 3.- С. 20-24.
10. *Колодченко В. П.* Взаємозв'язок соматотипів людини і фенотипів групи крові системи Резус // Укр. журн. гематол. та трансфузіол.- 2007.- № 6.- С. 31-36.
11. *Колодченко В. П.* Генетичні основи старіння людей на прикладі вивчення взаємозв'язків групових факторів крові системи АВО з індивідуально мобільними показниками і невідомою спадковістю // Укр. журн. гематол та трансфузіол.- 2009.- № 1.- С. 29-35.
12. *Колодченко В. П.* Методика определения антропометрического биологического возраста человека // Теория и практика физической культуры.- 1990.- № 2.- С. 35-36.
13. *Колодченко В. П.* Методика определения биологического возраста // Мат-лы Всерос. конф. "Биологический возраст" (Пермь, 5-6 дек. 2000 г.).- Пермь, 2000.- С. 47-48.
14. *Колодченко В. П.* Можливості використання зв'язків генетично детермінованих еритроцитарних антигенів системи Rh з іншими показниками організму людини для оцінки розвитку і прогнозування темпу постаріння // Укр. журн. гематол. та трансфузіол.- 2009.- № 5.- С. 23-28.
15. *Колодченко В. П.* Опорно-рухова система та генетичні маркери крові системи резус // Вісник ортопедії, травматології та протезування.- 2007.- № 4.- С. 53-57.
16. *Комфорт А.* Биология старения.- М.: Мир, 1967.- 397 с.
17. *Прокоп О., Гелер В.* Группы крови человека.- М.: Медицина, 1991.- 511 с.
18. *Старовойтова Р. А.* Распределение сывороточных факторов крови (Hr, Gc, Tf, Gm) среди населения Среднего Правобережного Поднепровья // Вопр. антропол.- 1973.- Вып. 43.- С. 175.
19. *Старовойтова Р. А.* Этническая геногеография Украинской ССР.- Киев: Наук. думка, 1979.- 142 с.
20. *Туманов А. К.* Сывороточные системы крови.- М.: Медицина, 1968.- 230 с.
21. *Allison A. C., Blumberg B. S., Rees A. P.* Haptoglobins types in British, Spaniesh Basque and Nigerian African populations // Nature (Lond.).- 1958.- **181**.- P. 824-825.
22. *Gerner-Smidt P., Friedrich U., Petersen G. B., Tischfield J. A.* A balanced translocation t (11; 16)

- (q13; p11), a cytogenetic study and an attempt at gene localization // *Hum. Genet.*- 1978.- **42**.- P. 61-66.
23. *Polonovski M., Jayje M. F.* Existence dans le plasma sanguine d'une substance activant l'ac tion peroxydasique de l'hémoglobine // *C. R. Soc. Biol.*- 1938.- **129**.- P. 457-459.
24. *Robson E. B., Polani P. E., Dart S. J.* et al. Probable assignment of the alpha locus of haptoglobin to chromosome 16 in man // *Nature (Lond.)*.- 1969.- **223**.- P. 1163-1165.
25. *Smithies O.* Zone electrophoresis in starch gels: group variation in the serum protein of normal human adults // *Biochem. J.*- 1955.- **61**, № 4.- P. 629-641.

Надійшла 17.04.2010

BLOOD SERUM GROUPS OF HAPTOGLOBIN SYSTEM — GENETIC MARKERS OF PREDISPOSITION TO DIFFERENT TYPES OF AGING

V. P. Kolodchenko

State Institution “D. F. Chebotarev Institute of Gerontology NAMS Ukraine”, 04114 Kyiv

Study has been undertaken on the relationships between haptoglobin groups Hp 1-1, Hp 2-1 and Hp 2-2 and the aging indices. The study involved 2176 men and women aged 17-101 (Ukrainian ethnic group). In some patients (297 men and 426 women) the rate of aging was diagnosed to define their biological age. The results obtained showed that in men, with an increasing age the occurrence of phenotype Hp 2-1 increases and that of phenotype Hp 2-2 decreases. An association has been established between Hp phenotypes and individual rate of aging: the rate was delayed in men and accelerated in women. The Gender- and age-related change in occurrence of individual blood phenotypes is thought to be indicative of the effects of genes which determine the blood group, on viability, morbidity and life expectancy.