

УДК 616–052–008.841:612.017

**ВПЛИВ ЧАСТОТИ ДОНАЦІЙ СТАНДАРТНОЇ ДОЗИ ПЛАЗМИ НА ІМУННУ РЕАКТИВНІСТЬ ОРГАНІЗМУ ПОСТІЙНИХ ДОНОРІВ****В. В. Яворський***Харківська медична академія післядипломної освіти МОЗ України***EFFECT OF FREQUENCY DONATIONS STANDARD DOSE OF PLASMA ON IMMUNE REACTIVITY OF REGULAR DONORS ORGANISM****V. V. Yavorski****РЕФЕРАТ**

За даними дослідження, регулярна донація стандартної дози плазми справляє мінімальний вплив на імунну реактивність організму постійних донорів. Рівномірне збільшення гуморальної відповіді свідчило про накопичення резервних можливостей імунітету. Імовірно, планомірне вилучення з кровотоку частини плазми стимулювало місцеву гуморальну відповідь, що проявлялося протективною активністю адгезивних властивостей ендотеліоцитів.

**Ключові слова:** донація плазми; імунологічна реактивність.

**SUMMARY**

For the date of investigation, regular donation standard dose of plasma have minimally influence on the immune reactivity of regular donors organism. Uniform enhance humoral response indicating the accumulation of reserve capacity immunity. Most likely, the planned removal from the blood plasma of stimulated local humoral response, it manifestation by protective activity of endothelial adhesion properties.

**Key words:** plasma donation; immune reactivity.

**З**а даними клінічних досліджень імунної системи у "кадрових" донорів у 1–7-му добу після взяття крові відначали зменшення функціональної й метаболічної активності нейтрофільних гранулоцитів (НГ), тоді як функціональна активність моноцитів значно збільшувалася, що підтверджене наявністю негативного взаємозв'язку фагоцитарного числа моноцитів і НГ ( $r=-0,8$ ) [1]. Бактерицидна активність вже у 1-шу добу була знижена. Водночас активність НГ не змінювалась, проте, відзначали зменшення функціональної активності моноцитів і значне зменшення перетравлювальної здатності, тобто, виявлене порушення процесів перероблення й подання антигенів та зменшення кількості клітин, які виконують ці функції [2]. Можливо, таке зменшення активності факторів природної резистентності є необхідною умовою і сигналом до подальшого включення адаптаційних процесів, спрямованих на компенсацію дефіциту клітин [3].

Особливу роль імунітет відіграє для донора крові, плазми або клітин. У донорів рівень імунітету вищий, ніж у звичайних осіб. Доведено, що від стану імунітету залежить якість компонентів і препаратів донорської крові. В той же час, у дослідженнях встановлено, що під час проведення плазмаферезу показники у донорів відповідали таким у нормі, температура тіла – в межах 36,5–36,7 °С, артеріальний тиск – 120/80–170/100 мм рт. ст.; пульс 68–80 за 1 хв [4]. Аналіз біохімічних показників, що відображують функціональний стан печінки та нирок, свідчив, що автоматичний плазмаферез, проведений з огляду на масу тіла, ріст і гематокрит, не спричиняв негативних змін в організмі донорів [5].

В джерелах літератури відзначено, що під час плазмаферезу та безпосередньо після нього виявляють активацію природного імунітету організму у відповідь на проведення процедури. Крім того, спостерігали зміни морфофункціональної цілісності системи еритроцитів [6]. Це зумовлене тим, що активація

перекисного окиснення ліпідів та деяке зниження антиоксидантної активності крові спричиняло збільшення вмісту тромбоцитарно-активних компонентів в еритроцитах артеріальної і венозної крові як за умови спонтанної — на 57,9–157,5%, так і індукованої — на 31,7–71% ліпопероксидації з помірним зменшенням активності каталази [7]. Наслідком цих функціональних перетворень були зміни формули жирних кислот ліпідів мембран у вигляді вірогідного збільшення відносного вмісту неестерифікованих та зменшення поліненасичених жирних кислот. Збільшення насичення ліпідного комплексу відбувається в еритроцитах артеріальної крові — переважно за рахунок стеаринової, венозної — пальмітинової кислоти. Вміст олеїнової кислоти зменшувався тільки в еритроцитах артеріальної крові, а найбільш змінною була частка лінолевої кислоти — в 1,6–2,5 разу меншою за норму [8]. Наведені відмінності формули жирних кислот у порівнянні з такою в нормі пов'язані, передусім, з тим, що у донорів співвідношення деяких з них за час циркуляції крові через периферійні тканини змінюється приблизно на 1,4–2,7%. Це свідчить про зменшення буферних властивостей еритроцитів, генералізацію мембранопшкоджувальних процесів. Типовим порушенням під час експозиції плазми при плазмаферезі є зменшення вмісту в мембранах неестерифікованого холестерину, що може спричинити збільшення плинності біомембран та підвищення їх проникності [9].

Метою дослідження було визначення впливу частоти донацій стандартної дози плазми на імунну реактивність організму постійних донорів.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вирішення поставлених завдань на базі Харківського обласного центру служби крові проведено клінічне дослідження, до якого включені 36 донорів плазми усіх груп крові (за системою АВО), віком у середньому (40,7 ± 1,1) року, донорський стаж (5,8 ± 2,4) року, жінок було 12 (33,3%), чоловіків — 24 (66,7%).

Автоматичний плазмаферез проводили з використанням апарата AUTOPHERESIS—С фірми Baxter (США) методом мембранної фільтрації. Об'єм заготовленої плазми у середньому (750 ± 55) мл за один сеанс. Інтервали між донаціями 14, 21, 28 та 45 діб, між циклами — 30, 60, 90 діб, кількість циклів — 1–4, кількість донацій — 4–6. Дослідження проводили в сім етапів: під час першої плазмадачі, через 3, 6, 9, 12, 15 та 18 міс.

Залежно від стажу донорства виділені дві групи: I група — 15 первинних донорів, II група — 21 кадровий донор.

Вміст IgA, IgG, IgM визначали методом радіальної імунодифузії в гелі (за Оухтерлоні). Використовували

моноспецифічні антитіла до IgA, IgG, IgM людини сухі виробництва "ИМ Био" (Росія). Вміст загального IgE визначали у сироватці крові донорів методом твердофазного ензимозв'язаного імуносорбентного аналізу з використанням стандартних наборів реактивів для імуноферментного аналізу.

Концентрацію циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали за методом Ю. А. Гриневича, А. Н. Алфєрова (1981), оснований на селективній преципітації комплексів "антиген у поліетиленгліколю" з подальшим фотометричним визначенням щільності преципітату [3, 7]. Константу ЦІК визначали за методом Н. А. Константинової, принцип якого полягає в осадженні імунних комплексів різної молекулярної маси у градієнті поліетиленгліколю (М. м. 6 000) різної концентрації з преципітацією низькомолекулярних комплексів у градієнті високої щільності (4% поліетиленгліколю) і високомолекулярних комплексів у градієнті низької щільності (3% поліетиленгліколю) з подальшою інкубацією на холоді та сепаруванням на центрифугі і розчиненням високомолекулярних білків у лузі. Константу ЦІК обчислювали за формулою:  $K=K_2/K_1$ , де  $K_2$  і  $K_1$  — концентрація ЦІК, що осаджуються відповідно 4% і 3% поліетиленгліколю, більші значення  $K$  відповідають дрібнішим ЦІК, виділеним при 4% поліетиленгліколь-преципітації, низькі — великим ЦІК. Лімфоцитотоксичні аутоантитіла (ЛЦТАТ) в плазмі крові визначали за методом А. Д. Ісаєвої (1975).

Для обробки отриманих результатів використаний нестационарний нейромрежевий аналіз головних компонент, в основі якого лежить алгоритм навчання нейронної мережі Т. Сенгера, що забезпечує компроміс між фільтруючими та слідкуючими властивостями процедур обчислення головних компонент нестационарних масивів даних. Використання інших методів статистичної обробки не дає змоги визначити закономірності впливу донації плазми.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Імунна реактивність у кадрових донорів плазми мала певні закономірності. Так, у кадрових донорів виявлено тенденцію до збільшення ( $P=0,000483$ ) на 63,6% вмісту IgA через кожні 3 міс впродовж 1 року дослідження з досягненням максимального значення — (4,8 ± 0,2) г/л через 15 міс після першої здачі плазми (рис. 1).

Зміни концентрації IgA у кадрових донорів відбувались поступово протягом усього періоду дослідження в межах фізіологічної норми. Регулярна донація плазми зумовлювала активацію процесів перешкоджання адгезії антигенів на стінках судин шляхом активації гуморальної ланки імунітету впродовж усього періоду здачі плазми. Рівномірне збільшення гуморальної відповіді свідчило про накопичення резерв-

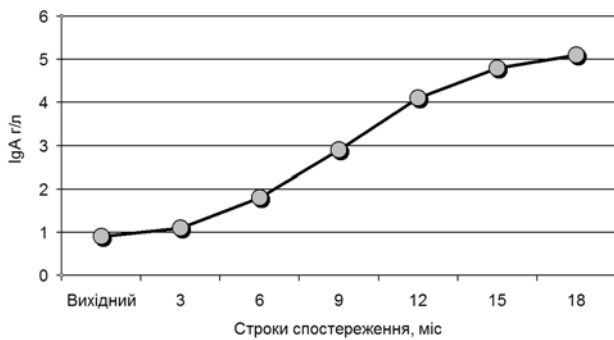


Рис. 1. Вміст IgA у кадрових донорів в динаміці.

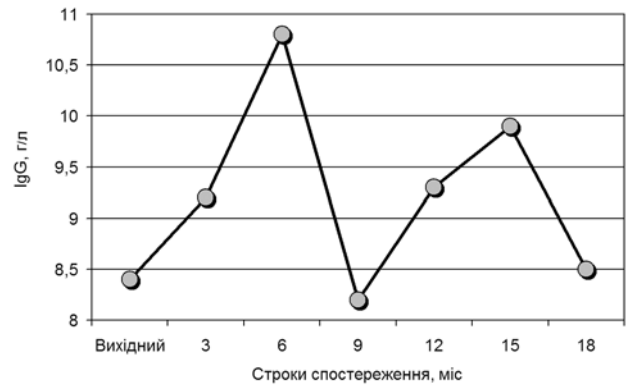


Рис. 2. Вміст IgG у кадрових донорів у динаміці.

них можливостей імунітету. Імовірно, планомірне вилучення з кровотоку частини плазми стимулювало місцеву гуморальну відповідь, реакцією якої була проєктивна активність адгезивних властивостей ендотеліоцитів.

У кадрових донорів під впливом регулярної донорії плазми відбувалось збільшення ( $P=0,000582$ ) вмісту IgG на 9,5% через 3 міс і на 28,5% ( $P=0,0000925$ ) – через 6 міс у порівнянні з вихідним (рис. 2).

Через 9 міс від початку дослідження зафіксоване прогресивне зниження ( $p=0,0000479$ ) зазначеного показника на 24,7% у порівнянні з максимальним. Слід зауважити, що абсолютне значення IgG через 9 міс донорії плазми на 2,3% перевищувало вихідний рівень ( $P=0,0486$ ). Це означало, що коливання показника відбувались в межах фізіологічної норми впродовж усього періоду дослідження. Подальшу активацію вторинного імунітету спостерігали протягом наступних 6 міс. Це супроводжувалось збільшенням ( $P=0,000681$ ) вмісту IgG на 10,7% – через 12 міс і на 17,8% ( $P=0,000264$ ) – через 15 міс дослідження у порівнянні з вихідним. Другий пік активації вторинного імунітету – на 8,3% ( $P=0,00751$ ) був менший, ніж перше збільшення показника.

Тобто, при аналізі вмісту IgG виявлена хвилюподібна динаміка з піковими значеннями через 9 і 15 міс регулярної донорії плазми. Ці коливання були пікоподібними, проте, абсолютне значення показника відповідало фізіологічній нормі і свідчило про східчасту активацію вторинного імунітету у відповідь на порушення цілісності стінки судини та регулярне зменшення об'єму циркулюючої плазми. За довготривалого клітинного імунітету зберігався пул клітин, адекватний імовірній відповіді на вплив антитіл в умовах постійної стимуляції цитогенезу, зумовленої донорією плазми крові.

Регулярність такої процедури безперечно впливала і на білки класу M – IgM. У кадрових донорів вже на початку дослідження виявлене збільшення його вмісту ( $P=0,027427$ ) на 4,3% відносно до верхньої межі норми (рис. 3). Впродовж наступних 9 міс вміст

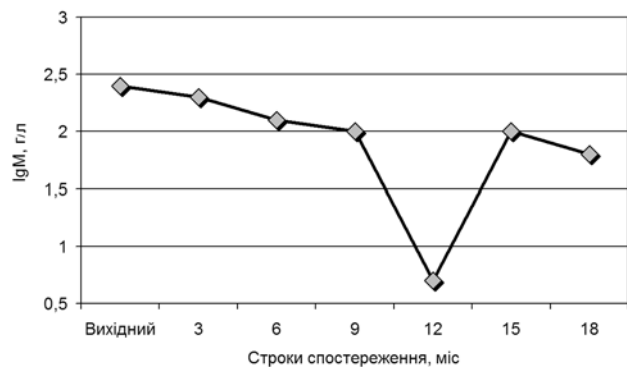


Рис. 3. Вміст IgM у кадрових донорів у динаміці.

IgM мав тенденцію до поступового зменшення, на 4,1% – через 3 міс ( $P=0,00173$ ), на 12,5% – через 6 міс ( $P=0,00264$ ), на 16,6% – через 9 міс ( $P=0,00841$ ). Через 1 рік регулярної донорії плазми виявлене значне зменшення ( $P=0,0000285$ ) цього показника на 29,1% відносно вихідного, у подальшому (через 15 міс) він зберігався на попередньому рівні –  $(2,0 \pm 0,2)$  г/л. Наприкінці дослідження він був у межах норми –  $(1,8 \pm 0,2)$  г/л.

Таким чином, наведена динаміка швидко реагуючої ланки гуморального імунітету свідчила про його активацію вже з перших днів дослідження впродовж усього періоду донорії плазми. Винятком був етап через 1 рік від початку цитаферезу, який супроводжувався певним пригніченням внаслідок виснаження імунної системи під впливом регулярного видалення плазми крові та її компонентів. Слід зауважити, що цей процес був нетривалим, період і емність імунного пулу відновилась у повному обсязі впродовж 3 міс. Тобто, регулярна донорія плазми у кадрових донорів зумовлювала активацію швидко реагуючої ланки імунітету в межах фізіологічної норми, а регулярне вилучення з кровотоку плазми крові, хоча і пригнічувало її активність, проте, не спричиняло критичного імунодефіцитного стану за умови збереження необхідного мінімуму реактивності.

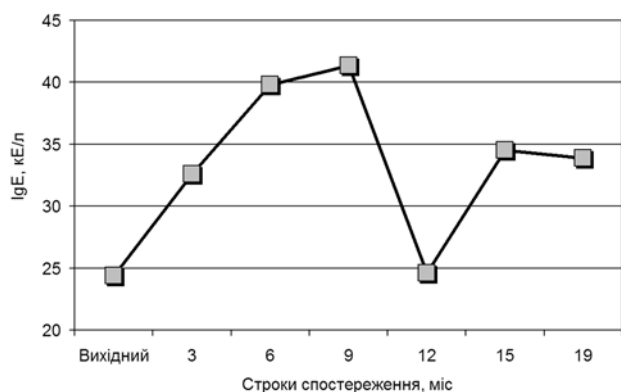


Рис. 4. Вміст IgE у кадрових донорів у динаміці.

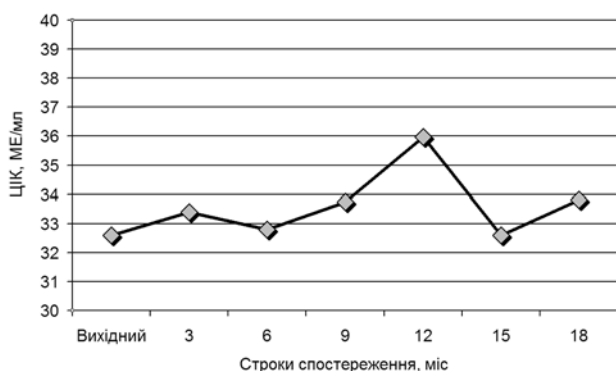


Рис. 5. Вміст ЦІК у кадрових донорів у динаміці.

При аналізі IgE виявлено поступову тенденцію до збільшення його вмісту на 33,6% – через 3 міс ( $P=0,000472$ ), на 63,1% – через 6 міс ( $P=0,00164$ ), на 69,2% – через 9 міс ( $P=0,0000264$ ) від вихідного значення (рис. 4).

У кадрових донорів через 1 рік дослідження спостерігали значне зменшення ( $P=0,0000948$ ) цього показника – на 40,4% відносно максимального, яке відзначали через 9 міс. При цьому вміст IgE через 1 рік донорів плазми відповідав вихідному. На кінцевих етапах спостереження відзначено збільшення ( $P=0,000274$ ) показника на 41,3% – через 15 міс та на 38,5% – наприкінці дослідження у порівнянні з вихідним ( $P=0,000275$ ).

Хвилеподібна динаміка вмісту IgE свідчила, що регулярна донорія плазми значною мірою не впливала на стан тканинних антитіл, оскільки виявлені коливання відбувались в межах фізіологічної норми, не виходячи за її межі. У кадрових донорів плазми зміна

об'єму циркулюючої плазми не спричиняла вимивання антитіл з клітин, що, імовірно, може свідчити про коректність проведення процедури плазмоекстракції методом автоматичного плазмаферезу. Виявлене тимчасове зменшення концентрації IgE через 1 рік дослідження співпадало з аналогічною динамікою IgM, і імовірно, свідчило про перевантаження імунної системи внаслідок регулярної донорії плазми.

Динаміка ЦІК у кадрових донорів свідчила про мінімальні коливання їх рівня у межах фізіологічної норми (рис. 5). Протягом періоду дослідження відзначено тенденцію до його збільшення на 2,4% – через 3 міс ( $P=0,00375$ ), на 5,8% – через 9 міс ( $P=0,00286$ ), на 3,6% – через 18 міс ( $P=0,00572$ ) у порівнянні з вихідним. Через 6 та 15 міс дослідження відзначено тенденцію до його зменшення – відповідно на 0,6 і 4,6% ( $P=0,00371$ ,  $P=0,00392$ ) відносно вихідного. Через 1 рік регулярної донорії плазми спостерігали пікоподібне збільшення вмісту ЦІК на 10,1% ( $P=0,000375$ ) відносно вихідного, яке відбувалось в межах фізіологічної норми. Тобто, фагоцитарна активність у кадрових донорів плазми підтримувала баланс прозапальних та протизапальних комплементів впродовж усього періоду дослідження.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Кашкін К. П. Цитокіни імунної системи: основні властивості та імунобіологічна активність / К. П. Кашкін // Клініч. діагностика. – 2008. – № 11. – С. 21 – 32.
2. Жеребцов А. А. Современные методы инфузионно–трансфузионной терапии при заболеваниях внутренних органов / А. А. Жеребцов // Вестн. Службы крови России. – 2008. – № 1. – С. 9 – 15.
3. Завьялов В. П. Структурно–функциональная классификация и эволюция цитокинов / В. П. Завьялов // Вестн. РАМН. – 2010. – № 2. – С. 8 – 10.
4. Роль імунологічних показників при туберкульозі і остеомієліті хребта / О. В. Керк, В. М. Гусева, Е. І. Потапенко, О. А. Якунова // Мед. імунологія. – 2005. – № 2–3. – С. 243 – 244.
5. Pekka A. Cord blood hematopoietic progenitor cell concentration and infant sex / A. Pekka, T. Kari // Transfusion. – 2010. – Vol. 45. – P. 613 – 614.
6. Bruegel M. Reference values for immature granulocytes in healthy blood donors generated on the sysmex XE–2100 automated hematology analyses / M. Bruegel, G. M. Fiedler, J. Thiery // Sysmex J. Internat. – 2012. – Vol. 14. – P. 18 – 23.
7. Nobes P. R. Reticulocyte counting using flow cytometry / P. R. Nobes, A. V. Carter // J. Clin. Pathol. – 2012. – Vol. 43. – P. 675 – 678.
8. Исаева Н. В. Оценка некоторых лабораторных показателей у разных групп доноров / Н. В. Исаева // Науч.–практ. конф. "Актуальные проблемы трансфузионной медицины". – Киров, 2000. – С. 22 – 28.
9. Boulton F. Managing donors and iron deficiency / F. Boulton // Sanguinis. – 2004. – Vol. 871. – P. 522 – 524.

