

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХЕРСОНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ФАКУЛЬТЕТ БІОЛОГІЇ, ГЕОГРАФІЇ ТА ЕКОЛОГІЇ
КАФЕДРА БІОЛОГІЇ ЛЮДИНИ ТА ІМУНОЛОГІЇ

**ЗВ'ЯЗОК АВО-АНТИГЕНІВ ІЗ ПІДВИЩЕНИМ РИЗИКОМ
РОЗВИТКУ МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**

Кваліфікаційна робота (проект)

на здобуття ступеня вищої освіти «бакалавр»

Виконала студентка 4 курсу 411 групи

Спеціальності 091 Біологія

Освітньо-професійної програми Біологія

Ребро Юлія Геннадіївна

Керівник: к.б.н., доцент Лановенко О. Г.

Рецензент: кандидатка с/г наук, доцентка кафедри

генетики та розведення тварин ім. В.П. Коваленка

Херсонського державного аграрно-

економічного університету Папакіна Н.С

Херсон 2021

ЗМІСТ

ВСТУП	3
РОЗДІЛ 1. Групи крові системи АВО та їх антигенні властивості ...	6
РОЗДІЛ 2. Асоціація груп крові системи АВО зі схильністю до хронічних захворювань людини	13
2.1. АВО-антигени та інфекційні захворювання	14
2.2. Система АВО і кардіологічні розлади	16
2.3. Зв'язок із онкологічними захворюваннями	17
2.4. Метаболічні захворювання.....	18
РОЗДІЛ 3. Аналіз схильності людини до мультифакторіальних захворювань залежно від груп крові АВО	23
3.1. Матеріал і методи дослідження	23
3.2. Розподілення АВО-антигенів серед пацієнтів експериментальної і контрольної груп	26
3.2. Зв'язок АВО-антигенів із захворюваністю цукровим діабетом другого типу	28
3.3. Кореляція АВО-антигенів із захворюваністю на виразку шлунку...	30
3.4. Кореляція АВО-антигенів із захворюваністю на колоректальний рак	35
ВИСНОВКИ	38
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	40

ВСТУП

Актуальність теми. Антигени груп крові АВО були відкриті понад століття тому, але донині актуальним є вивчення їхньої ролі в розвитку різних патологічних станів людини. Нині відомо, що антигенні детермінанти цієї групи крові представлені не тільки на мембрані еритроцитів, але й на інших клітинах і тканинах: тромбоцитах, епітелії шлунково-кишкового тракту і слинних залоз, клітинах дихальної системи. В останнє десятиліття з'явилася велика кількість досліджень, присвячених виявленню взаємозв'язку між певним захворюванням і групою приналежності крові, опубліковані мета-аналізи. Але відсутній системний аналіз одержаних результатів досліджень, не показано чіткої асоціації груп крові з неінфекційними мультифакторіальними захворюваннями людини [1,2].

Поліморфні білки, ферменти і групи крові є ідеальними генетичними маркерами і широко використовуються в біології при вирішенні теоретичних і практичних проблем: пересадки органів і тканин, переливання крові, встановлення батьківства і материнства, встановлення певного зв'язку між хворобами і групами крові [2].

Представляє особливий інтерес зіставлення поширеності еритроцитарних антигенів серед практично здорового населення певного регіону та серед осіб з патологічними станами та захворюваннями [3]. Передбачається, що асоціативні зв'язки антигенів еритроцитів та схильності до захворювань можуть відрізнятися в різних етнічних групах [4].

Спостереження клініцистів дали можливість зв'язати виникнення певних захворювань з групами крові людини [1,5]. Однак механізми зв'язку захворювань людини з групами крові системи АВО та іншими антигенами, а також асоціація хвороб і лейкоцитарних антигенів системи HLA до цього часу не з'ясовані. Імунна реактивність може бути

генетично детермінована фенотипними варіантами реакції імункомпетентних клітин на антиген патогена.

У цьому зв'язку **мета дослідження** - аналіз можливого зв'язку АВО-антигенів з підвищеним ризиком розвитку мультифакторіальних захворювань серед населення Херсонської області.

Досягнення цієї мети передбачає вирішення наступних **завдань**:

1. Охарактеризувати групи крові системи АВО та їх антигенні властивості.
2. Проаналізувати асоціативні зв'язки між АВО-антигенами та ризиком розвитку інфекційних, онкологічних і метаболічних захворювань, кардіологічних розладів.
3. Виявити причини та механізми, за якими носії тієї чи іншої групи АВО більш піддаються ризику розвитку певних захворювань у порівнянні з іншими.
4. Порівняти результати розподілення груп крові серед донорів (контрольна група) і пацієнтів з мультифакторіальними захворюваннями.
5. Виявити можливу схильність до хронічних мультифакторіальних захворювань залежно від груп крові АВО.

Об'єкт дослідження: пацієнти Херсонської обласної клінічної лікарні різного віку та статі.

Предмет дослідження: наявність зв'язку між схильністю до хронічних мультифакторіальних захворювань і групою крові системи АВО.

Методи дослідження:

- **аналіз** наукових публікацій за темою, що вивчається;
- **порівняння** частоти груп крові системи АВО в пацієнтів з різними нозологічними формами мультифакторіальних захворювань;
- **статистичний аналіз** результатів дослідження;
- **узагальнення** результатів проведених досліджень.

Практичне значення. Вперше проведений аналіз асоціації між мультифакторіальними захворюваннями та групами крові системи АВ0 серед населення Херсонської області. Виявлена асоціація може підказати лікарю, яке саме захворювання необхідно виключити в першу чергу. Важливим моментом попередження онкологічних захворювань є профілактика, і її пріоритетним напрямком стає виділення груп ризику і скорочення кількості факторів, що провокують розвиток пухлини.

Структура роботи: робота складається зі вступу, трьох розділів, висновків та списку використаних джерел. Основний зміст роботи викладений на 40 сторінках комп'ютерного тексту, містить 10 таблиць та ілюстрований 2 рисунками. Список використаних джерел включає 57 найменувань.

РОЗДІЛ 1

ГРУПИ КРОВІ СИСТЕМИ АВО ТА ЇХ АНТИГЕННІ ВЛАСТИВОСТІ

Відкриття Ландштейнером груп крові на початку минулого століття базувалося на спостереженні, що еритроцити деяких людей аглютинуються при змішуванні з плазмою інших людей [1,6]. Подальші дослідження підтвердили, що антитіла та антигени є спадковими характеристиками. У 50-х роках минулого століття хімічна ідентифікація вуглеводної структури поверхневих антигенів призвела до розуміння шляхів біосинтезу [7,8]. У середині 1940-х років розроблений антиглобуліновий тест, який дозволив виявляти неаглютинуючі антитіла [9,10].

Групи крові визначаються олігосахаридними структурами, специфічними для антигенів; вони є вторинними генними продуктами. Первинними генними продуктами є ферменти глікозилтрансферази, які приєднують молекули цукру до олігосахаридних ланцюгів. Ці вуглеводні фрагменти розпізнаються імунними системами інших людей як чужорідні, в результаті чого останні виробляють до них антитіла [7,11].

На сучасному етапі експонентний прогрес розвитку технологій і секвенування геному дозволив ідентифікувати сотні антигенів груп крові, класифікованих в більш ніж 30 систем, а гени, які вони експресують, клоновані та секвеновані [10]. Серед них найбільш значущими з медичної точки зору є системи АВО, Rh, Kell, MN. Відповідні даним системам антигени поширені з різною концентрацією в різних людських популяціях. Незважаючи на те, що молекулярно-генетичні послідовності цих генів відомі та їхні ферменти ідентифіковані, повністю не зрозуміла структура, функції і взаємодії синтезованих ними антигенів [5].

Одне з помітних відмінностей між антигенами HLA і антигенами групи крові людини полягає в тому, що тільки один фенотип пов'язаний з антигенами HLA, тоді як три фенотипи обумовлені антигенами групи крові АВО. Але найважливішою відмінністю є те, що зрілі еритроцити не мають ядер; всі антигени групи крові синтезуються до дозрівання, при якому еритроцити втрачають здатність генерувати нові антигени [10]. З цієї причини еритроцити не функціонують як клітини, що презентують антиген. Тому зв'язок антигенів груп крові з ризиком захворювання набагато більш тонкий, ніж зв'язок антигенів HLA із захворюваннями. Ризик захворювання є багатофакторним, його причинний зв'язок не є повністю асоціацією, але антигени групи крові можуть бути одним з факторів, які сприяють або запобігають процесу захворювання [7].

Більшість антигенів є кінцевим продуктом одного гена, тому зміни на генетичному рівні, такі як вставки, делеції, інверсії, альтернативний сплайсинг або однонуклеотидний поліморфізм, призводять до антигенних відмінностей або до появи нових антигенів чи навіть повної втрати експресії. Антигени групи крові людини можуть використовуватися патогенами в якості рецепторів або імітуватися бактеріями; навіть невеликі зміни в структурі розпізнаються імунною системою, яка виробляє антитіла з метою самозахисту [12].

Антигени групи крові виявляються в еритроцитах, тромбоцитах, лейкоцитах, білках плазми, деяких тканинах і різних ферментах клітинної поверхні [13]; вони також існують в розчинній формі в виділеннях організму, таких як грудне молоко, сперма, слина, піт, шлункові виділення, сеча і амніотична рідина [10].

На таблиці 1.1 представлені антигени, згруповані за функціями. Деякі з них виконують більше однієї функції і тому можуть бути згруповані по-різному.

Таблиця 1.1

Функціональна класифікація антигенів груп крові людини [1, 5-9]

Тип молекули	Назва системи крові	Позначення (символ)	Відома або передбачувана функція
Трансфераза	ABO	<i>ABO</i>	запобігання інфекції, розпізнавання клітин
	H	<i>FUT1</i>	запобігання інфекції, розпізнавання клітин
	Lewis	<i>FUT3</i>	запобігання інфекції, розпізнавання клітин
	Globoside	<i>B3GALT3</i>	Запобігання інфекції, розпізнавання клітин, рецептор парвовірусу B19
	Forssman	<i>GBGT1</i>	запобігання інфекції, розпізнавання клітин
Фермент	Kell	<i>KEL</i>	Передача клітинних сигналів, розщеплює великий ендотелін, Zn-протеїназу
	Yt	<i>ACHE</i>	Естераза
	Dombrock	<i>ART4</i>	Еритропоез, регулюють функцію білків, АДФ-рибозилтрансфераза
Регулятор компліменту	Chido / Rodgers	<i>C4A, C4B</i>	Компонент компліменту
	Cromer	<i>CD55</i>	Регулятор компліменту; рецептор E.coli
Структурні	MNS	<i>GYPA, GYPB, GYPE</i>	Шаперонін
Транспорт/канал	Rh	<i>RHD, RHCE</i>	Транспорт амонію
	RHAG	<i>RHAG</i>	Цілісність мембрани еритроцитів, транспорт амонію
	Kidd	<i>SLC14A1</i>	Транспорт сечовини
Рецептор	Duffy	<i>DARC</i>	Кліренс хемокинів; Рецептор <i>P. Vivax</i>
Адгезія	Landsteiner-Weiner	<i>ICAM4</i>	Міжклітинна взаємодія, обмін еритроцитів, зв'язує β 1-, β 2-ламініну

Антигени групи крові АВО є найбільш важливими і широко вивченими, вони ідентифіковані першими [15]. Первинна структура цих антигенів є або гліколіпідами, або глікопротеїном з «попередником» - олігосахаридною послідовністю та однією або декількома специфічними молекулами цукру, прикріпленими до неї в певних місцях [14].

П'ять антигенів груп крові: А, В, Н, Lea і Leb, продукуються ферментами, що експресуються цими чотирма генами, і є основою фенотипів «групи крові» АВО [15]. Важливо розуміти взаємозв'язок між генами АВО, Hh, Sese (секретор) і Lele (Льюїс), тому що кожен з них відіграє різні ролі в остаточній структурі антигену АВО в тканинах і секретах організму людини. Існують дві послідовності олігосахаридів - попередників для антигенів АВО (H), які розрізняються лише своїми кінцевими залишками (рис.1.1).

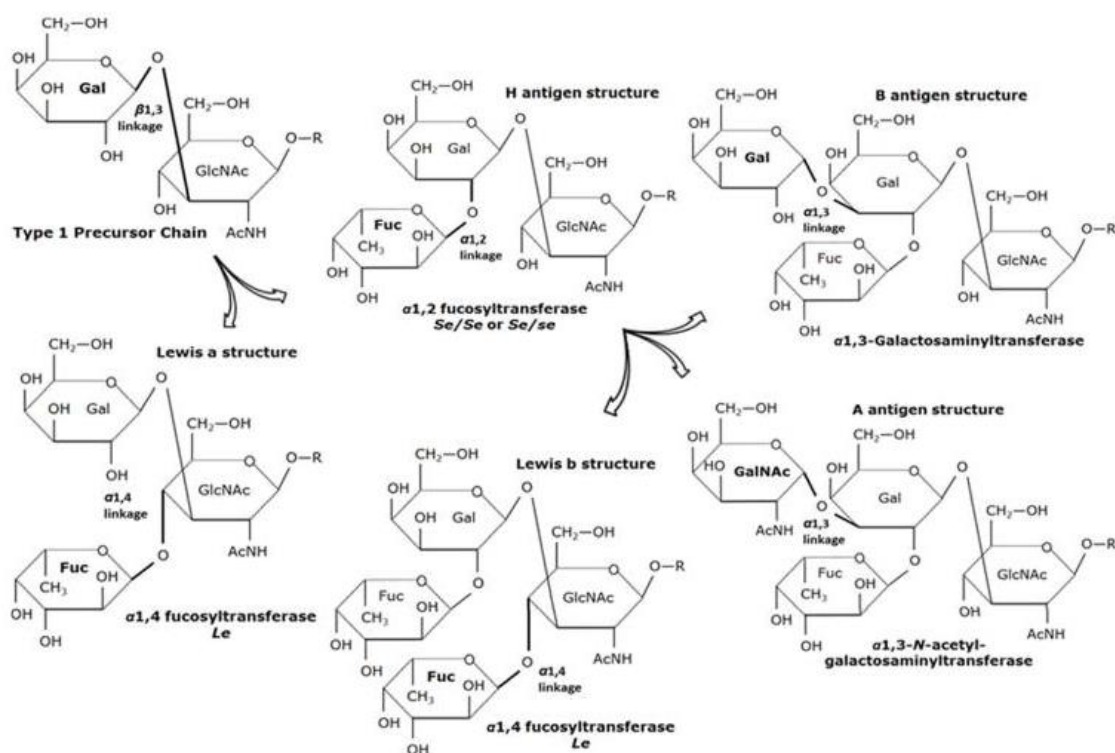


Рис.1.1. - Структури антигенів, утворені з ланцюгів-попередників 1-го типу, які виявляються переважно в секретах організму [7].

Тільки ланцюги 2-го типу виявляються в еритроцитах та інших тканинах організму (в першу чергу, в епітеліальних і ендотеліальних

клітинах) [16], на них не впливає секреторний статус. Фукозилтрансфераза, що експресується геном H (ідентифікованим як ген FUT1), виявляється в кровотворних тканинах і приєднує фруктозу в зв'язку α 1-2 до кінцевого залишку галактози в ланцюгах типу 2 [14].

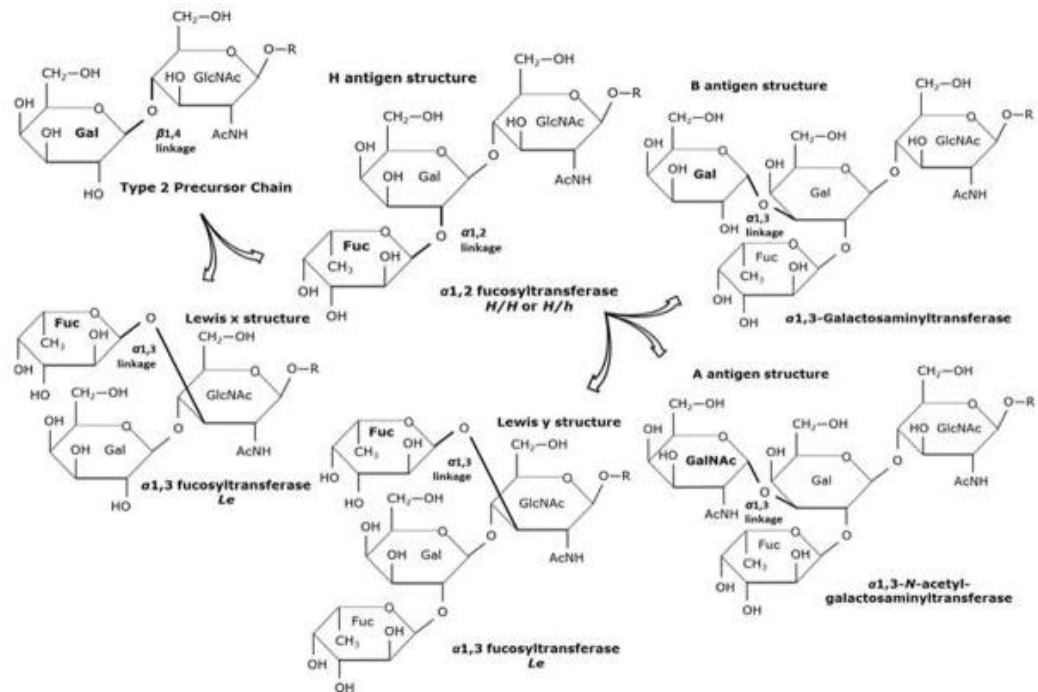


Рис.1.2. - Антигенні структури, утворені з ланцюгів-попередників 2-го типу, які виявляються переважно в тканинах тіла та еритроцитах [7].

Незважаючи на те, що H-антиген експресується у людей, гомозиготних за алелем O, вони не утворюють антигени A або B, тому що у них відсутні обидва ферменти глікозилтрансферази, які приєднують кінцевий моносахарид до олігосахаридного ланцюга [10,14]. Але люди, гомозиготні h/h, відомі як Бомбейський фенотип, не генерують необхідний субстрат для утворення антигенів A і B, навіть якщо у них є алель A або B і необхідні ферменти глікозилтрансферази [10,14].

Системи груп крові ABO, Lewis та Rh демонструють, як антигени можуть бути згруповані на основі структурної гомології, вторинної структури і біологічної функції певних молекул. Після визначення структури антигени можна класифікувати за функціональними

категоріями: структурні білки; ферменти; транспортери і канали; молекули адгезії; рецептори екзогенних лігандів, вірусів, бактерій і паразитів [17,18]. Оскільки структура часто диктує функцію, коли функція невідома, антигени можна класифікувати на основі подібності структури [18]. По мірі того, як наші знання молекулярної генетики розширюються, ми краще розуміємо роль антигенів і здатні вивчати зв'язок між структурою і функцією [16].

Частота фенотипів за системою АВО варіюється в різних етнічних / расових групах та відрізняються в різних країнах світу (табл.1.2).

Таблиця 1.2

Поширеність груп АВО та резус-фактора в деяких країнах світу (%)

Країна	O+	A+	B+	AB+	O-	A-	B-	AB-
Австралія	40,0	31,0	8,0	2,0	9,0	7,0	2,0	1,0
Австрія	30,0	33,0	12,0	6,0	7,0	8,0	3,0	1,0
Бельгія	38,0	34,0	8,5	4,1	7,0	6,0	1,5	0,8
Бразилія	36,0	34,0	8,0	2,5	9,0	8,0	2,0	0,5
Велика Британія	37,0	35,0	8,0	3,0	7,0	7,0	2,0	1,0
Китай	40,0	26,0	27,0	7,0	0,31	0,19	0,14	0,05
Ірландія	47,0	26,0	9,0	2,0	8,0	5,0	2,0	1,0
США	37,4	35,7	8,5	3,4	6,6	6,3	1,5	0,6
Туреччина	29,8	37,8	14,2	7,2	3,9	4,7	1,6	0,8
Фінляндія	27,0	38,0	15,0	7,0	4,0	6,0	2,0	1,0
Польща	31,0	32,0	15,0	7,0	6,0	6,0	2,0	1,0
Канада	39,0	36,0	7,6	2,5	7,0	6,0	1,4	0,5
Ісландія	47,6	26,4	9,3	1,6	8,4	4,6	1,7	0,4
Норвегія	34,0	42,5	6,8	3,4	6,0	7,5	1,2	0,6
Франція	36,0	37,0	9,0	3,0	6,0	7,0	1,0	1,0
У світі загалом	36,44	28,27	20,59	5,06	4,33	3,52	1,39	0,45

Частота типу О найбільш поширена і наближається до 100% серед корінного населення Південної і Центральної Америки. Фенотип А більш поширений у Східній та Центральній Європі, фенотип В - у Китаї, Індії. Тип АВ частіше зустрічається в Кореї, Китаї і Японії. У кавказців у США частота груп крові О, А, В і АВ становить 45, 40, 11 і 4% відповідно, у латиноамериканців - 57, 31, 10 і 3%; у чорних - 50, 26, 20 і 4%; у литовського населення частота груп крові (в когорті донорів крові) наступна: О-38,6%; А-37,5%, В-16,2%, АВ-7,6%. Географічні та етнічні відмінності в розподілі груп крові АВО можуть впливати на асоціацію між фенотипами групи крові АВО і ризиком захворювань [19].

Таким чином, олігосахаридні структури, специфічні для антигенів, визначають групу крові. Тому антигени групи крові є вторинними генними продуктами, тоді як різні ферменти глікозилтрансферази, які допомагають прикріплювати молекули цукру до олігосахаридних ланцюгів, є первинними генними продуктами. Ці вуглеводні компоненти сприймаються імунною системою як сторонні і виробляють до них антитіла. Більшість антигенів є кінцевим продуктом одного гена, тому мутації (делеції, інверсії, вставки, альтернативний сплайсинг або однонуклеотидний поліморфізм) призводять до антигенних змін, але також можуть давати нові антигени або навіть повну втрату експресії. Глікокон'югатні структури на еритроцитах виконують безліч функцій, включаючи функції рецепторів для екзогенних лігандів, вірусів, бактерій і паразитів, переносників, каналів, структурних білків, молекул адгезії і ферментів.

РОЗДІЛ 2

АСОЦІАЦІЯ ГРУП КРОВІ СИСТЕМИ АВО ЗІ СХИЛЬНІСТЮ ДО ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЛЮДИНИ

Антигени групи крові людини АВО мають альтернативні фенотипи і генетично отримані глікокон'югатні структури, розташовані на поверхні еритроцитів, які відіграють активну роль у фізіології і патології клітин. [3,19]. Зв'язок між групою крові і захворюванням вивчалася з початку минулого століття, коли дослідники визначили, що антитіла і антигени передаються у спадок. Однак через відсутність антигенів деяких груп крові виникли деякі спірні питання, пов'язані з асоціацією між групою крові АВО і вразливістю до певних інфекційних і неінфекційних захворювань [2].

Антигени еволюціонували раніше в ектодермальну і ентодермальну тканини, ніж в еритроцити і гематопоетичні клітини; з цієї причини їх також називають антигенами групи гістокрові. Антитіла до цих тканинних антигенів викликають відторгнення пересаджених тканин і органів і можуть викликати мимовільні викидні [20].

Точні механізми, які могли б пояснити асоціацію між антигенами групи крові і захворюванням в молекулах адгезії, поки не відомі. Група крові АВО пов'язана з багатьма захворюваннями і легко доступна в генетичній структурі пацієнта [20].

У 1960 і 1970 роках по всьому світу проводилися масштабні епідеміологічні дослідження, під час яких доведено існування зв'язку між системою АВО та уразливістю до низки захворювань [21]. Показано, що групи крові АВО мають деякий зв'язок з різними інфекційними [7,22] і неінфекційними захворюваннями [7,23]. Генетичні чинники навколишнього середовища та організму людини можуть мати вирішальне значення у виникненні захворювань. Вважають, що антигени АВО мають еволюційну перевагу в забезпеченні стійкості до

патогенів. Схильність до різних захворювань, таких як рак, серцево-судинні захворювання, інфекції і гематологічні порушення, пов'язана з групами крові АВО [24]. В основному антигени А і В секретуються клітинами і виявляються в кровообігу людини [25].

Не секретуючі організми піддаються ризику різних інфекцій. Ймовірний патогенез цієї уразливості полягає в тому, що більшість мікроорганізмів можуть зв'язуватися з полісахаридами на поверхні клітини, але розчинні антигени групи крові можуть блокувати це зв'язування [22,26]. За повідомленням Daniels G. [27], альтернативний фенотип АВО може запобігти загрози його носіям з боку патогена, що використовує даний вуглевод як рецептор. Поліморфізм АВО призводить до поліморфного виробництва природних антитіл проти А і В, які потенційно захищають людей від декількох інфекційних агентів, що експресують мотиви А і В [28].

Дослідження в цьому напрямку складні з кількох причин: 1) система груп крові АВО дуже поліморфна і налічує понад 20 різних підгруп; 2) результати дослідження зазвичай пов'язані з фенотипом АВО, але рідко з генотипом АВО, секреторним статусом і фенотипом Льюїса; 3) тваринні моделі не можуть використовуватися, тому що структура глікозилування антигену їх відрізняється від людської; 4) відсутність достатньо надійних аналітичних інструментів є найбільшою перешкодою, з яким стикаються дослідники [21].

2.1. АВО-антигени та інфекційні захворювання

Згідно з дослідженнями Voren T. [29], поліморфізм АВО асоційований з деякими інфекційними захворюваннями. Присутність або відсутність антигенів А чи В і відповідна відсутність або присутність А- чи В-антитіл забезпечують сильні або слабкі фронти захисту від інфекції. Більшість видів хребетних підтримують ген АВО і, отже, беруть із нього користь. Однак наявність загальних функціональних генів А і В у видів може не мати значення, оскільки

вони можуть втрачати А- / В-антитіла в довгостроковій перспективі. Оскільки інфекційні агенти часто використовують глікокон'югати клітинної поверхні як рецептори для прикріплення, поліморфізм глікозилування в групі крові АВО може впливати на зв'язок «господар-патоген» і призводити до різниці в уразливості серед людей з різними профілями глікозилування [16]. Слід нагадати, що деякі мікробні паразити мають загальні антигени групи крові зі своїми господарями (молекулярна мімікрія). Зв'язок між АВО і інфекційними захворюваннями, такими як холера, була виявлена в ранніх етіологічних дослідженнях [30].

Згідно з дослідженням Mourant A. E., Kopec A. D. A., Domanieswska-Sobezek [31], основні відмінності, які спостерігаються в групах крові АВО в різних частинах світу, викликані епідеміями, які мали місце в минулому. Присутність «Н-подібного» антигену на паличці чуми (і холери) і «А-подібного» антигену на вірусі віспи запропоновано в якості деяких основних відмінностей. Це робить людей з анти-Н (А1 і В) більш стійкими до чуми і холери, а людей з анти-А (групи В і О) - більш стійкими до віспи [9,32]. Звіти показали, що як тільки людина заражається холерою, група крові О має більш високу частоту важких інфекцій, ніж групи крові, відмінні від О [33].

Пацієнти з групою крові О більш уразливі для таких інфекцій, як шлунково-кишкові, викликані *Escherichia coli* в Шотландії в 1996 році, і в цілому 87,5% пацієнтів з групою крові О померли. Згідно з дослідженням Garratty G. [20], серед осіб із групою крові О відмічено збільшення захворюваності на холеру, чуму, туберкульоз, епідемічний паротит, тоді як група крові А була пов'язана зі збільшенням захворюваності віспою і інфекцією *Pseudomonas aeruginosa*. Група крові В пов'язана зі збільшенням захворюваності на гонорею, туберкульоз, інфекціями *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli* та сальмонелою. Група крові АВ пов'язана зі збільшенням захворюваності віспою, кишковою

паличкою і інфекцією сальмонели. Експресія антигенів Le і АВН в шлунково-кишковому тракті також тісно пов'язана з уразливістю до норовірусної інфекції [2].

В осіб із групою крові О більш висока схильність до виразкової хвороби [9,12]. Гастрит і виразка шлунка / дванадцятипалої кишки пізніше були асоційовані з інфекцією, викликаною бактерією *Helicobacter pylori*. Встановлено, що антибіотики та інгібітори секреції кислоти виліковують пацієнтів від виразкової хвороби, знищуючи її бактерії [20, 34]. Повідомлялося також, що прикріплення *H. pylori* до слизової оболонки шлунка людини опосередковано фукозильованими антигенами Н типу 1 і Льюїса b (Le b) [2].

2.2. Система АВО і кардіологічні розлади

Групи крові, що не містять О, пов'язані з високим ризиком ішемічної хвороби серця і появою індикаторів атеросклерозу [35], захворюванням периферичних судин, венозною тромбоемболією, інфарктом міокарда і стенокардією; ці зв'язки підтверджені в 2008 році систематичним оглядом і метааналізом [3,36]. Найважливіші фактори ризику серцево-судинних захворювань: цукровий діабет, гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія, сімейний анамнез ішемічної хвороби серця, принаймні частково, передаються генетично. З них сімейний анамнез дуже точно пророкує коронарні події [9,37].

Група крові АВО також передається генетично через хромосоми 9 в локусі 9q34. Гени АТФ-зв'язуючої касети 2 (ABCA2) розташовані в локусі 9q34, який відіграє провідну роль в гомеостазі холестерину. Антигени групи крові АВО пов'язані з білковою основою факторів згортання крові vWF і FVIII і, отже, впливають на коагуляцію. Пацієнти з групою крові О схильні до надмірної крововтрати через приблизно 25% більш низьких концентрацій факторів згортання vWF і FVIII в плазмі, що є результатом посиленого уникнення цих глікопротеїнів; це явище спричинене антигеном Н, пов'язаним з їхнім основним ланцюгом

[33]. З іншого боку, більш високі концентрації в плазмі факторів згортання vWF і FVIII в осіб з групою крові не O пов'язані з підвищеним ризиком ішемічної хвороби серця і тромбоемболічної хвороби [9,33].

Пацієнти з групою крові АВ з преєкламписією мають підвищений ризик важких форм з раннім початком або форм затримки внутрішньоутробного розвитку. Плацентарний білок 13 (PP13) представляє собою галектін, який зв'язується з бета-галактозидами, такими як N-ацетилгалактозамін, галактоза і фруктоза, розташованими в кінцевих положеннях на антигенах групи крові АВО. PP13 також вважається раннім маркером преєкламписії. PP13 в основному продукується плацентою антропоїдних приматів і переважно локалізується на апікальній мембрані синцитіотрофобласту, де він може секретуватися і / або виділятися в кровотік матері [24]. Так само система АВО пов'язана з інфарктом міокарда [16,30].

2.3. Зв'язок із онкологічними захворюваннями

Незважаючи на те, що зв'язок між групою крові АВО і раком була предметом ретельного дослідження в середині ХХ століття, увага до нього виникла після сучасної публікації звітів, що встановлюють конотацію між групою крові АВО і раком підшлункової залози [38,39,40]. Антигени групи крові відіграють важливу роль в онкогенезі, метастазуванні і прогнозі та беруть участь в розпізнаванні клітин, передачі сигналів і адгезії клітин [40].

Антигени АВН можуть бути виявлені в епітеліальних тканинах шлунково-кишкового тракту, грудей, шийки матки, рота, легень, сечового міхура і простати. Але ці антигени відсутні в гліколіпідах і глікопротеїнах злоякісних тканин в цих областях. Вважається, що метилування ДНК в промоторній області гена групи крові А може пригнічувати транскрипцію пов'язаного з нею ферменту, отже, втрату антигену А; в пухлинах А виявлені різні механізми зниження мРНК, які вважаються специфічними для кожної лінії пухлинних клітин [39].

Втрата антигенів А і В призводить до метастазування в результаті пригнічення транскрипції АВО з відповідною втратою активності трансферази А або В, а також збільшує накопичення інших антигенів, які діють як ліганди для селектинів і сприяють метастатичному процесу. По мірі втрати нормальних антигенів розвивається злоякісна пухлина і накопичуються пухлинні антигени, причому зменшення антигенів А, В і Н відбувається пропорційно метастатичному потенціалу пухлини [20].

У людей з групою крові не А є пухлини із справжніми антигенами А чи з «А-подібними» антигенами, які мають дуже схожі властивості з антигенами А; у цих людей пухлинні антигени будуть розглядатися як чужорідні і взаємодіятимуть з антитілами проти А, що призведе до атаки пухлини [7, 20]. Це пояснює, чому у людей з групою крові А частіше зустрічається рак, ніж у людей з групою крові О: А- або «А-подібні» властивості цих пухлинних антигенів не розпізнаються як чужорідні у людей з групою крові А [20].

У людей з групою крові А частіше зустрічається рак шлунка (22%), яєчників (28%), слинних залоз (64%), шийки матки (13%), матки (15%) і товстої / прямої кишки (11%) порівняно з людьми з групою крові О [7, 32]. Важливо відзначити, що, хоча генотипи АВО в значній мірі пов'язані з ризиком певних видів раку, вони не викликають рак; вони тільки вказують на сприйнятливність [30]. Навпаки, відсутність асоціації не забезпечує захисту: у багатьох дослідженнях не вдалося знайти зв'язок між групою крові і раком грудей [7].

2.4. Метаболічні захворювання

Гіпертонія. Деякі дослідження показують, що рівень гіпертонії в групі крові В був максимальним, за нею йдуть носії групи А і групи АВ, в яких найнижчий рівень гіпертонії [41]. Інші дослідження виявили, що існує зв'язок між групою крові А і артеріальним систолічним тиском у кавказців, але не в чорношкірих [7]. При артеріальній гіпертензії, викликаній порушенням транспорту натрію і калію еритроцитами, не

виявлено зв'язку з групами крові Rh, ABO, Kidd, Duffy, MNS або P або з основними антигенами гістосумісності HLA. При гіпертонії через аномальний літій-натрієвий зустрічний транспорт еритроцитів не виявлено зв'язку з поліморфізмом груп крові MNS [42]. При порівнянні людей з атеросклеротичною реноваскулярною гіпертензією та есенціальних гіпертоніків і нормотензивних хворих спостерігалися три чітко різних фенотипи [42].

Гіперліпідемія. Дослідження взаємозв'язку між антигенами групи крові ABO і гіперліпідемією показали, що концентрація холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), загального холестерину та тригліцеридів була вищою, тоді як холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) був нижче в групах крові А і В; група АВ захищала від гіперліпідемії [42]. Інші дослідження показали, що група крові А пов'язана з холестерином ЛПНЩ і більш високим загальним холестерином, але немає зв'язку з холестерином ЛПВЩ [7].

Найбільш захоплюючим відкриттям є наявність взаємозв'язку ABO та секреторних груп крові із сироватковими рівнями кишкової лужної фосфатази (I-ALP) і аполіпопротеїну В-48 (апоВ-48). Існують важливі відмінності в сироватці I-ALP і апоВ-48 між секреторами групи крові О і В і всіма іншими групами крові; секретори О і В мають дуже високі рівні цих показників у сироватці крові в порівнянні з секреторами групи крові А / АВ і несекреторами всіх груп крові. Люди з групою крові А також мають більш низькі рівні апоВ-48 в сироватці, що може бути пов'язано з генетичним пригніченням активності I-ALP в їх кишечнику, що згодом знижує секрецію [7] і з меншим рівнем холестерину в сироватці.

Цукровий діабет. Величезне проспективне дослідження, проведене у Франції, вказує на відсутність зв'язку між резус-групою крові і ризиком цукрового діабету 2 типу (ЦД2). Але люди з групою крові О демонструють найнижчий ризик розвитку ЦД2, тоді як люди з групою

крові В піддавалися найбільшому ризику, за ними слідує люди з типом АВ і типом А; проте, ризик для людей з типом АВ не мав статистичного значення [17].

Коли типи Rh і АВО оцінювалися разом, люди з групою крові В+ демонстрували найвищий ризик, за ними слідували люди з типами АВ+, А - і А +, але аналогічний ризик спостерігався і для інших типів [7]. З поправкою на метаболічні коваріанти (рівень глюкози в крові і ліпіди натщесерце), люди з групою крові АВ показали максимальний ризик ЦД2 (відношення шансів, 1,95), за яким слідує тип В (відношення шансів, 1,26) і тип А (відношення шансів, 1,21), у порівнянні з людьми з групою крові О, у яких був найнижчий ризик. [44]. Дослідження за участю іракців показало більш високий рівень глюкози в крові, загального холестерину і артеріального тиску у людей з групою крові О, за яким слідує менший ризик у людей з типами А, В і АВ, які показали найнижчий ризик [7, 44]. Дослідження, проведене в Малайзії, показує менший ризик розвитку ЦД2 в групах крові А і О [53]. Також повідомлялося, що не секретори частіше хворіють ЦД2 [7,42].

Знайдено та підтверджено існування в європейців генетичного взаємозв'язку між статусом несекреторів (se/se; гомозиготних за алелями А/А гена FUT2) та інсулінозалежним цукровим діабетом першого типу [7]. Подальші порівняння зроблені між діабетиками і контрольною групою в секреторних групах В і О: активність І-ALP натщесерце була вище у діабетиків, ніж у контролі; в обох типів діабетиків активність ЛФ печінки була значно вище, ніж у контрольної групи; у діабетиків 2 типу рівень ЛФ в печінці вище, ніж у діабетиків 1 типу; у діабетиків 2 типу виявлені додаткові аномальні значення ALT і GGT, ніж у діабетиків 1 типу [7, 33]. Порушення функції печінки може послабити кліренс І-ALP печінкою і виявити більш високі рівні ALP, виявлені у діабетиків; високий рівень І-ЛФ був описаний у жертв цирозу печінки [7].

Деякі з виявлених асоціацій між антигенами АВО і захворюваннями узагальнені та представлені в таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Зв'язок груп крові з ризиком захворювань [43]

Хвороба	Фактор ризику	Група крові / антигени
Судинні захворювання, венозна та артеріальна тромбоемболія, ішемічна хвороба, інсульт, інфаркт міокарда	Знижений кліренс фактора Віллебранда і FVIII	A > AB > B
Деменція, когнітивні порушення	Фактори коагуляції	AB > B > A
Чума, холера, туберкульоз, епідемічний паротит	Профіль антигену	Група O
Віспа <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Профіль антигену	Група A
Гонорея, туберкульоз, <i>S.pneumoniae</i> , <i>E.coli</i> , сальмонела	Профіль антигену	Група B
Віспа, кишечка паличка, сальмонела	Профіль антигену	Група AB
Пептичні виразки, гастродуоденальна хвороба	Секреторний статус, штам <i>H.pilori</i>	Всі несекретори; група O
Рак тканинспецифічний	Збільшення пухлинних антигенів і лігандів	Втрачені антигени A, B, H; одержані A-подібні антигени
Неходжкинська лімфома ЦНС		Група O, B
Лімфома Ходжкіна		Група B
Гострий мієлоїдний лейкоз		Група A
Рак підшлункової залози	Штам <i>H.pilori</i>	B > AB > A
Лейкемія та лімфома	Зміна мембран еритроцитів	Втрачені антигени A, B, H
Рак шлунку	Штам <i>H.pilori</i>	Група A
Бактеріальний менінгіт	Профіль антигену	Несекретори; гр. A, AB, O

Нині існують переконливі докази того, що коменсальна мікробіота людини відіграє важливу роль у збереженні здоров'я; мікробіом має

здатність генерувати біохімічні сполуки в кількостях, достатніх для виявлення в метаболітах крові, і, в свою чергу, на склад мікробіому можуть сильно впливати дієтичні зміни [21]. Більш важливим є відкриття, що антигени групи крові та секреторний статус є генетично детермінованими чинниками, які впливають на склад мікробіому кишечника людини [45]. Зв'язок між групами крові та захворюваннями добре задокументований; використання метаболоміки в дослідженнях антигенів груп крові нарешті виявить складні механізми і процеси. Метаболоміка має великий потенціал для оптимізації діагностики, лікування, моніторингу та профілактики захворювань і значно спростить співпрацю між областями клінічних досліджень, розробки ліків, персоналізованої медицини та індивідуального харчування.

Таким чином, відмінності за групами крові АВО в різних частинах світу викликані епідеміями, які мали місце в минулому. Присутність «Н-подібного» антигену на паличці чуми (і холери) і «А-подібного» антигену на вірусі віспи робить людей з анти-Н (А1 і В) більш стійкими до чуми і холери, а людей з анти-А (групи В і О) - більш стійкими до віспи. В осіб із групою крові О більш висока схильність до виразкової хвороби шлунка / дванадцятипалої кишки, асоційовані з інфекцією *Helicobacter pylori*. Особи із групою А мають більший ризик захворіти віспою та бути інфікованими *Pseudomonas aeruginosa*, особи з групою В - туберкульозом, інфекціями *Streptococcus pneumoniae*, *E. coli* та сальмонелою; особи з АВ-групою - віспою, кишковою паличкою.

У людей з групою крові А частіше зустрічається рак: А- або «А-подібні» властивості пухлинних антигенів не розпізнаються як чужорідні. В європейців існує генетичний взаємозв'язок між статусом несекреторів та інсулінозалежним цукровим діабетом першого типу. Антигени групи крові та секреторний статус є генетично детермінованими чинниками, які впливають на склад мікробіому кишечника людини; останній можна коригувати дієтичними змінами.

РОЗДІЛ 3

АНАЛІЗ СХИЛЬНОСТІ ЛЮДИНИ ДО МУЛЬТИФАКТОРІАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЗАЛЕЖНО ВІД ГРУП КРОВІ АВО

Роль генетичних факторів у патогенезі хвороб неінфекційної природи з'ясовують через виявлення їх асоціацій з менделюючими ознаками (їх називають генетичними маркерами). Для деяких захворювань вже з'ясована патогенетична роль маркерів. Наприклад, більш висока частота групи 0 (I) системи АВО і статусу несекреторів при деяких формах виразкової хвороби дванадцятипалої кишки обумовлена участю цих систем в балансі захисних властивостей слизової оболонки. При фенотипі 0 (I) і несекреторі здатність до слизоутворення і захисту слизової оболонки знижена [41].

Порівняння асоціацій алелей системи антигенів HLA і груп крові АВО з тими чи іншими захворюваннями виявляє деякі відмінності. HLA-асоціації зазвичай набагато сильніші. Відносні частоти АВО серед хворих перевищують частоти в контрольних групах не більше ніж удвічі, тоді як для HLA-асоціацій ці частоти є набагато вищими [32].

3.1. Матеріал і методи дослідження

Дизайн дослідження. Виконано дослідження за типом випадок-контроль з ретроспективним вивченням медичних записів про пацієнтів з досліджуваним захворюванням (1-я група) та пацієнтів, не обтяжених ним (2-я група). В основі аналізу - зіставлення розподілів груп крові хворих і здорових осіб. За нульову гіпотезу приймалося положення про те, що розподіли в досліджуваних групах, що розглядаються, не мали значущих відмінностей.

Критерії вибірки контрольної групи. Контрольна група формувалася за рахунок даних амбулаторних карт Херсонської обласної поліклініки, заведених на пацієнтів, не обтяжених хронічними мультифакторіальними захворюваннями, та здорових донорів обласної станції переливання

крові. Пацієнти контрольної групи мали бути певного віку та етнічної належності. В аналіз включено приблизно 100 випадків мультифакторіальних захворювань різної етіології і така ж кількість пацієнтів з контрольної групи (частка жінок - 55 і 53,0%, середній вік - 60,2 і 60,8 років для 1-ї та 2-ї груп відповідно). Етнічний розподіл в 1-й групі: українці – 50,0%, росіяни - 35,0%, інші - 15,0%; у 2-й групі - 52,0; 34,0 і 14,0% відповідно. Відмінності в обох групах за статеві-віковим та етнічним складом статистично не значущі ($p > 0,4$ у всіх випадках порівняння). Для того, щоб уникнути зсувів внаслідок неоднорідного розподілу груп крові серед різних національностей та впливу неоднорідного вікового складу, формування контрольної групи велося з урахуванням цих особливостей [20,43].

Дослідження включало в себе два етапи: на першому етапі за даними амбулаторних карток реєстратури Херсонської обласної клінічної лікарні розрахована частота кожної групи крові системи АВО серед населення області (референтна група); на другому етапі на підставі даних Херсонської обласної лікарні розрахована частота фенотипів крові АВО в групі пацієнтів з хронічними мультифакторіальними захворюваннями. Окремі дослідження проведені для визначення асоціації груп крові АВО із захворюваністю цукровим діабетом другого типу (вбірка складала 104 хворих на діабет другого типу (аналіз амбулаторних карток хворих). Паралельно проведений ретроспективний аналіз поширеності випадків колоректального раку серед осіб різних груп крові системи АВО (вбірка складала 120 здорових осіб та 100 осіб із діагнозом колоректальний рак). Усі хворі на цукровий діабет і колоректальний рак, які дали згоду на включення у дослідження, зараховані незалежно від їх віку, статі, соціально-економічного статусу або тривалості захворювання. Кожна історія хвороби аналізувалася за такими ознаками, як вік пацієнта, стать, група крові за системою АВО, назва захворювання, місце проживання. Надалі група пацієнтів за

вищеназваними ознаками була поділена на підгрупи з подальшим розрахунком розподілу груп крові всередині кожної з груп. Потім отримані частки груп пацієнтів з хронічним захворюванням порівняли з референтною групою.

Мінімальний розмір вибірки розраховувався за стандартною формулою, яка враховує величину z (1,96 при 95% довірчому інтервалі, ДІ), стандартне відхилення (0,5) і діапазон помилки ($\pm 5\%$; 0,05). Мінімальна вибірка складала по 100 осіб у контрольній і експериментальній групах приблизно одного віку, статі та етнічної належності.

Всі розрахунки проводилися за допомогою пакетів статистичних програм MS Excel (2007). Кількісні дані показані для перемінних (вік, індекс маси тіла) в вигляді безперервних величин (середні і частки). Решта перемінних, що аналізувалися (група крові, стать, цукровий діабет, етнічність, локалізація патологічного процесу) характеризувалися як якісні перемінні. Для перевірки нульової гіпотези розраховувався критерій згоди χ^2 . Для порівняння часток обох груп використовувався t -критерій Стьюдента. Критичний рівень статистичної значущості (p) приймався рівним 0,05. Довірчі інтервали (95% ДІ) розраховувалися методом Уальда. Для обчислення зв'язку між параметрами використовувалися χ^2 і логістична регресія. Значення $P < 0,05$ при рівні достовірності 95% вважалося статистично значущим у всіх аналізах.

Для оцінки впливу відомих побічних чинників була застосована мультиноміальна логістична регресія, в якій в якості залежної перемінної виступала наявність або відсутність досліджуваного захворювання, в якості незалежної - група крові пацієнта. За допомогою даного методу були визначені відносні шанси на виникнення захворювання, що вивчається для кожної групи крові.

3.2. Розподілення АВО-антигенів серед пацієнтів експериментальної і контрольної груп

Частота проаналізованих ознак в обох групах представлена на табл.3.1.

Таблиця 3.1.

Основні характеристики пацієнтів експериментальної і контрольної груп

Показник	Кількість випадків, %	
	Експериментальна група	Контрольна група
<i>Вік, років</i>		
30-49	14,0	13,0
50-69	58,0	57,0
70-79	28,0	30,0
<i>Індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²)</i>		
Нижче норми (<18,5)	9,0	10,0
Норма (18,5 – 24,9)	56,0	57,0
Вище норми (>24,9)	35,0	33,0
<i>Паління</i>		
Так	36,0	29,0
Ні	64,0	71,0
<i>Стать</i>		
Чоловіча	45,0	47,0
Жіноча	55,0	53,0
<i>Етнічність</i>		
Українці	50,0	52,0
Росіяни	45,0	44,0
Інші національності	5,0	4,0
Разом	100,0	100,0

Статистично значущі відмінності між пацієнтами з мультифакторіальними хронічними захворюваннями і пацієнтами контрольної групи виявлені щодо куріння ($p = 0,0008$ і $p = 0,04$ відповідно), що згодом враховувалося при проведенні багатофакторного аналізу. За іншими ознаками (вік, індекс маси тіла, стать, етнічність) статистично значущих відмінностей між групами не виявлено ($p > 0,3$

для всіх випадків порівнянь). Розподіл груп крові всередині основної групи за додатково аналізованими перемінними (вік, індекс маси тіла, куріння, етнічність) не відрізнялися від загального розподілу груп крові (р-значення t-критерію варіювало від 0,18 до 1 для всіх порівнюваних часток).

Результати аналізу розподілення груп крові серед контрольної групи і пацієнтів з мультифакторіальними захворюваннями Херсонської області представлені в таблиці 3.2. Розподілення ознак, що аналізуються, в обох групах дослідження статистично значимо не відрізнялися одна від одної ($p = 0,141$).

Таблиця 3.2

Групи крові системи АВО в пацієнтів експериментальної і контрольної груп

Група крові	Пацієнти з мультифакторіальними хронічними захворюваннями, %	Контрольна група, %
0 (I)	35,0±4,3	33,0± 5,2
A (II)	33,0±4,8	33,0±4,6
B (III)	25,0±2,6	26,0±3,2
AB (IV)	7,0±1,4	8,0±1,7

Розподілення груп крові в пацієнтів залежно від нозології мультифакторіального захворювання представлені в табл.3.3. Серед пацієнтів з групою крові O (I) частіше, ніж у носіїв інших груп крові, зустрічаються хворі з хронічним гастритом (63,0% випадків носійства) та виразкою шлунку (19,0%). Це пояснюється схильністю таких людей до ураження бактерією Гелікобактер пілорі, що інфікує шлунок та дванадцятипалу кишку. Серед осіб з групою крові A (II) найчастіше виявлявся цукровий діабет другого типу (68,0% випадків) і хронічний бронхіт (20,0%). Хронічний гайморит і хронічний пієлонефрит

найчастіше діагностувався у володарів групи крові В (III): 65,4 та 28,8% усіх випадків відповідно.

Таблиця 3.3

Розподілення нозологічних форм хронічних мультифакторіальних захворювань серед пацієнтів із групами крові системи АВО

Групи крові/ к-сть пацієнтів	Нозологічні форми мультифакторіальних захворювань пацієнтів, %							
	гастри	виразка шлунку	цукровий діабет	хронічний бронхіт	гайморит	пієло-нефрит	хронічна анемія	інші
I (100)	63,0	19,0						18,0
II (100)			68,0	20,0				12,0
III (52)					65,4	28,8		5,8
IV (50)					60,0		30,0	10,0

Носії групи крові АВ (IV) частіше хворіли на гайморит і хронічну анемію (частота 60,0% і 30,0% відповідно). Нами підтверджена статистично значуща відмінність між розподілами основної та контрольної груп щодо зазначених хронічних захворювань ($p = 0,0002$). При цьому довірчий інтервал досліджуваної групи не перекривав відповідне значення контрольної групи для даної нозології.

Відношення шансів (ВШ) на виникнення захворювання для кожної з груп крові складає: ВШ=1,528 для I групи крові ($p = 0,004$), 95% ДІ не перекриває одиницю (1,146-2,011); 95% ДІ для ВШ, розрахованих для інших груп крові, включав одиницю; крім того, їх значення не були статистично значущими ($p > 0,099$ в усіх інших випадках).

3.2. Зв'язок АВО-антигенів із захворюваністю цукровим діабетом другого типу

Розподіл АВО серед здорових осіб та хворих на цукровий діабет показано в таблицях 3.4 і 3.5. Як показано в таблиці 3.4, при порівнянні з

контролем виявлена підвищена частота груп крові АВ та О (18,26% проти 10,31% та 34,61% проти 29,31%) у діабетиків. Асоціація між групою крові АВО та діабетом було статистично значущою ($\chi^2 = 8,24$, $P < 0,04$).

Таблиця 3.4

Розподіл груп крові системи АВО серед хворих на цукровий діабет другого типу порівняно з контролем

Група крові	Частота осіб із:	
	діабетом (%)	контроль (%)
А	27 (26,0)	41 (38,7)
В	16 (15,4)	20 (18,9)
АВ	15 (14,4)	9 (8,5)
О	46 (44,2)	36 (34,0)
Разом	104 (100,0)	106 (100,0)
Значення χ^2	8,24	
Кількість ступенів свободи	3	
P	0,04	

Дослідження показало наявність корелятивного зв'язку між кількістю хворих на цукровий діабет другого типу і фенотипною групою системи АВО. Питома частка пацієнтів-носіїв групи О (I) становила $44,2 \pm 4,9\%$, а контрольної групи - $34,0 \pm 5,3\%$, тобто між ними є статистично суттєві відмінності. Носіями групи А (II) були $26,0 \pm 4,8\%$ хворих, а контрольної групи - $38,7 \pm 5,1\%$, отже зазначені когорти представлені майже з однаковою частотою. Частота групи В (III) у хворих дорівнює $15,4 \pm 3,6\%$, у здорових - $18,9 \pm 3,35\%$. Група АВ (IV) виявилася в кількості $8,5 \pm 2,0\%$ в контрольній групі, а в досліджуваних пацієнтів - $14,4 \pm 1,4\%$, хоча ця група в популяціях, як правило, зустрічається з низькою частотою (3-6%) і ми вважаємо, що дослідження крові 100 пацієнтів не дасть нам можливості робити достовірні висновки. Результати нашого

дослідження вказують на те, що люди з групами АВ і О частіше мають цукровий діабет другого типу.

Можливий механізм розвитку асоціації між системою АВО і захворюваністю на діабет другого типу донині не визначений. Нещодавнє геномне дослідження асоціації свідчить, що А-антиген підсилює загальний запальний стан організму. Поодинокий поліморфізм нуклеотидів в локусі АВО зчеплений із двома сироватковими маркерами запалення, фактором некрозу пухлини [36]. Підвищена експресія TNF-альфа пов'язана із запаленням [37,38]. Відомо, що системне запалення є основною причиною інсулінорезистентності та, в кінцевому підсумку, відіграє роль в розвитку діабету другого типу [33]. Результати експериментальних та епідеміологічних досліджень свідчать, що групи крові АВО і діабет другого типу можуть бути генетично та імунологічно взаємопов'язані.

3.3. Кореляція АВО-антигенів із захворюваністю на виразку шлунку

Лікарняне крос-секційне дослідження було проведено у відділенні гастроентерології за участю 126 учасників. Розподіл груп крові за системою АВО досліджено у 63 пацієнтів з виразкою шлунку, підтверджених ендоскопічно, і 63 здорових осіб (контроль). Антиген калу перевіряли для визначення статусу *H. pylori* в пацієнтів з виразкою шлунку. Дослідження проведено у відповідності з керівними принципами, викладеними в Гельсінській декларації. Письмову інформовану згоду отримано від усіх суб'єктів перед участю. Для учасників дослідження у віці до 18 років батьки дали інформовану згоду. Визначення групи крові за системою АВО і дослідження калу проводилися в лабораторії з використанням стандартної реакції аглютинації на предметних стеклах і тесту на антиген калу.

Вік учасників дослідження становив від 14 до 81 року, середній вік - 39,10 року. Розподіл груп крові АВО серед пацієнтів з виразковою хворобою (ВХ) склав: 19,04% (12/63) для груп крові А і В, 11,11% (7/63)

для групи крові АВ, 50,79% (32/63) для групи крові О, в той час як серед контрольних груп ці значення склали: 25,39% (16/63) для групи крові А, 23,80% (15/63) для групи крові В, 12,69% (8/63) для групи крові АВ і 38,09% (24/63) для крові група О (табл.3.5).

Таблиця 3.5

Розподіл груп крові системи АВО серед хворих на виразку шлунку порівняно з контролем

Група крові	Частота осіб із:	
	діабетом (%)	контроль (%)
А	12 (19,0)	16 (25,4)
В	12 (19,0)	15 (23,8)
АВ	7 (11,1)	8 (12,7)
О	32 (50,8)	24 (38,1)
Разом	63 (100,0)	63 (100,0)
Значення χ^2	8,24	
Кількість ступенів свободи	3	
<i>P</i>	0,04	

Група крові О має більш високу питому вагу серед пацієнтів з ВХ, ніж контрольна група (50,8% проти 38,1%).

Ендоскопічні дані у пацієнтів з ВХ склали 34,1% (22/63) для виразки шлунка і 65,9% (41/63) для виразки дванадцятипалої кишки. З 63 пацієнтів з ВХ 65% (41) були інфіковані *H. pylori*, а поширеність інфекції *H. pylori* серед групи крові становила: 56% (23/41) для групи крові О, 14,6% (6/41) для групи А, 19,5% (8/41) для групи В і 9,7% (4/41) для групи АВ. Більш того, з 32 пацієнтів групи крові О 72% були інфіковані *H. pylori*. Отже, в порівнянні з іншими групами в когорті з групою крові О відсоток інфікування *H. pylori* був суттєво вищим.

Багатофакторний аналіз проведений нами для чинників, значно пов'язаних із бінарною логістичною регресією. Аналіз показав, що існує

статистично значущий зв'язок між статтю, палінням і захворюванням. Відповідно, бути чоловіком було в чотири рази ризиковано $\{p = 0,001, (95\% \text{ ДІ}) 4,21 (3,3, 6,5)\}$ для придбання ВХ, ніж бути жінкою. Так само в тих, хто палить, ймовірність зараження *H. pylori* приблизно в сім разів вище, ніж у некурящих $\{p = 0,014, \text{ ДІ } (95\%) 7,32 (1,48, 16,03)\}$. Незважаючи на те, що група крові О частіше зустрічалася серед пацієнтів з ВХ, ніж серед осіб контрольної групи, зв'язок між групою крові та виразковою хворобою не був статистично значущим. Результати цього дослідження виявили більш високу поширеність ВХ серед пацієнтів з групою крові О, ніж в інших групах. Це узгоджується з дослідженнями, проведеними Than N. G., Romero R., Meiri H., et al. (2011) та Wikoff WR, Anfora AT, Liu J, Schultz PG, Lesley SA, Peters EC, Siuzdak G. [24,45]. Це можна пояснити наявністю вуглеводних антигенів, що сприяють сприйнятливості або стійкості до інфекційних захворювань. Зокрема, антиген Н групи крові О, що експресується в слизовій оболонці шлунка, сприяє прикріпленню бактерії *Helicobacter pylori*, яка, як встановлено, є основною причиною ВХ [29,33,34].

За даними Dickey W. et al., паління збільшує ризик розвитку виразкової хвороби в сім разів [34]. Це може бути пов'язано з тим, що паління збільшує базальну секрецію кислоти шлункового соку за рахунок стимуляції H₂-рецептора з вивільненням гістаміну [34] і знижує секрецію епідермального фактору росту (EGF) слинними залозами, що необхідно для відновлення клітин слизової оболонки шлунка [18]. Carpegiani C. et al. [37] виявлено, що споживання алкоголю збільшує ризик зараження ВХ приблизно втричі, що пояснюється збільшенням секреції шлункового соку maleїновою та бурштиною кислотами [35], а також викликає пошкодження та руйнування слизової оболонки, що збільшує проникність кислоти [27,28]. Отже, факторами ризику при формуванні та розвитку виразкової хвороби шлунку та /або дванадцяти палої кишки є: стать людини, споживання алкоголю, паління.

Механізм зв'язку між інфекцією *H. pylori* та групами крові описаний в декількох дослідженнях [31,32,35]. Повідомлялося, що підвищена схильність осіб із групою крові О до розвитку виразкової хвороби може бути пов'язана з більш високою щільністю колонізації *H. pylori* та більш високими запальними реакціями на *H. pylori* в порівнянні з людьми з іншими групами крові. Показано також, що епітеліальні клітини людей з групою крові О зв'язуються з *H. pylori* в значно більшому ступені, ніж епітеліальні клітини людей з іншими групами крові [6,10].

Антиген зв'язуюча адгезія групи крові опосередковує прикріплення *H. pylori* до b-рецепторів Льюїса в епітелії шлунка. Ці фукозильовані антигени групи крові значно експресуються в епітелії шлунково-кишкового тракту, а також на поверхні еритроцитів, ендотелію, нирок і сечостатевого епітелію [22,26]. Отже, підвищений ризик розвитку виразки шлунка та дванадцятипалої кишки в жінок-носіїв групи крові О обумовлений високою колонізацією *H. pylori* та опосередкованою адгезією *H. pylori* до гастродуоденального епітелію, що спостерігається у осіб з групою крові О. Крім того, жінки з групою крові О внаслідок підвищеної схильності до виразки шлунка та дванадцятипалої кишки зазвичай мають більш високий ризик розвитку раку шлунка.

Механізми, що лежать в основі асоціації між групою крові АВО і захворюваннями верхніх відділів шлунково-кишкового тракту, залишаються неясними. Зміна антигенних і генетичних структур та експресії груп крові може впливати на злоякісне прогресування, змінюючи рухливість клітин, чутливість до апоптозу та імунний нагляд [2]. Аналіз асоціації всього геному людини показав, що міні сателіти в локусі гена АВО пов'язані з циркулюючими рівнями фактора некрозу пухлини альфа, молекулами міжклітинної адгезії-1, розчинного Е-селектину та розчинного Р-селектину [19,20,21, 22]. Отже, алелі групи крові АВО можуть впливати на системний запальний стан та імунну відповідь при певних злоякісних новоутвореннях і захворюваннях.

Маса секреторних клітин шлунка є більшою в людей з групою крові О, ніж у людей з групою крові [26]. Крім того, активність глікозилтрансферази, що кодується геном АВО, корелює з рівнем циркулюючих факторів фон Вілебранда (VWF) і ризиком венозної тромбоемболії. Рівні VWF в плазмі на 25-35% нижче у суб'єктів з групою крові О, ніж у осіб з іншими групами [36]. Серед осіб із виразкою дванадцятипалої кишки в носіїв групи крові О порівняно із здоровими людьми контрольної групи збільшена інтенсивність кровотеч.

Результати численних досліджень підтверджують наявність статистично значущого зв'язку між І групою крові системи АВО та хронічними захворюваннями шлунку. Це можна пояснити тим, що незалежно від наявності тієї чи іншої групи крові всі люди є носіями Н-антигена, який, в свою чергу, відіграє роль попередника для аглютиногенів А і В. Цей попередник перетворюється в певний антиген під впливом відповідної глікозилтрансферази (А або В) [8]. Але носії І (0) групи крові не мають подібної ферментативної активності, і, як наслідок, попередник (Н-антиген) залишається в їх організмі без змін (на мембрані еритроцитів не відбувається формування відповідних карбогідратних груп). Встановлено, що структурні зміни мембранних гліканів (до яких відносяться антигени груп крові) на поверхні клітин передували їх неопластичній трансформації. У даному випадку аномальне глікозилювання мембранних карбогідратних груп спричинює зміну функції пошкодженої глікозилтрансферази [9]. На цій підставі можна припустити, що до розвитку виразки шлунку з наступною неопластичною трансформацією його слизової оболонки глікозилтрансфераза носіїв І групи крові набуває ферментативної активності, яка, в свою чергу, починає трансформувати попередник в антигени груп крові А і/або В, несумісні для даних пацієнтів, причому ризик формування злоякісної пухлини шлунку суттєво збільшується.

3.4. Кореляція АВО-антигенів із захворюваністю на колоректальний рак

Нами проаналізовані попередні результати ретроспективного аналізу даних 129 облікових карток донорів Центра переливання крові м.Херсон за період з 2007 по 2019 роки і медичних карт стаціонарних пацієнтів, хворих на колоректальний рак, які отримували медичну допомогу за той самий період в Обласному онкологічному диспансері. Основним критерієм включення пацієнтів у групу дослідження була наявність у пацієнта різних стадій колоректального раку. Із аналізу виключалися випадки повторно госпіталізованих пацієнтів. На проведення дослідження отримано дозвіл локальних етичних комітетів Обласного онкологічного диспансеру та Центра переливання крові. Обов'язковою умовою була інформована згода пацієнтів на участь в даному дослідженні.

На першому етапі дослідження за даними Центру переливання крові була розрахована частота кожної групи крові за системою АВО серед населення області (референтна група). На другому етапі на підставі даних Обласного онкологічного диспансеру розрахована частота груп крові АВО в групі пацієнтів з колоректальним раком. Кожна історія аналізувалася за такими ознаками, як вік пацієнта, стать, група крові. Надалі група пацієнтів з вищеназваними ознаками поділена на підгрупи з подальшим розрахунком розподілу груп крові всередині кожної з підгруп. Потім отримані частки групи пацієнтів з колоректальним раком порівняли з референтною групою. Порівняння проведені за допомогою критерію χ^2 -квадрат (χ^2). На його основі розраховувалася величина ефекту (сила взаємозв'язку) за допомогою V-критерію Крамера.

Результати аналізу розподілу груп крові серед донорів (група 2) і пацієнтів з колоректальним раком (група 1) Херсонської області представлені в таблиці 3.6. Статистично значущих відмінностей між групами виявлено не було ($\chi^2 = 2,82$, $p = 0,42$).

Розподіл груп крові за гендерною ознакою представлений в таблиці 3.6.

Таблиця 3.6

Розподіл груп крові системи АВО за гендерною ознакою

Групи крові	Пацієнти з коло ректальним раком (%)		Здорові особи, контроль (%)	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
А	20	19	22	21
В	10	11	11	9
АВ	5	7	8	6
О	20	28	18	25
Разом	55	65	59	61
	$\chi^2 = 0,32, p = 0,956, r = 0,041$		$\chi^2 = 5,622, p = 0,132, r = 0,155$	

За даними табл.3.6, розподілення груп крові серед обох статей суттєво не відрізнялося.

Нами проаналізовано розподілення груп крові серед донорів і пацієнтів з колоректальним раком (табл.3.7).

Таблиця 3.7

Розподілення груп крові серед донорів і пацієнтів з колоректальним раком

Група крові	Пацієнти з коло ректальним раком (%)	Здорові особи, контроль (%)	Вік (роки)
А	39 (32,5)	45 (37,5)	60,5
В	22 (18,3)	23 (19,2)	62,8
АВ	9 (7,5)	7 (5,8)	62,4
О	50 (41,7)	45 (37,5)	63,3
Разом	120 (100,0)	120 (100,0)	62,3
	$\chi^2 (3) = 2,82, p = 0,42, r = 0,081$		

Результати проведеного статистичного аналізу показали відсутність достовірного кореляційного зв'язку між групами крові та захворюванням ($r = 0,081$).

Таким чином, групи крові АВО і діабет другого типу генетично та імунологічно взаємопов'язані. Результати проведеного дослідження підтверджують встановлену іншими дослідниками [41,44,45] закономірність, що люди з групами АВ і О порівняно частіше хворіють на цукровий діабет другого типу.

Група крові О має більш високу питому вагу серед пацієнтів з виразковою хворобою шлунку, ніж контрольна група (50,8% проти 38,1%), але зв'язок між групою крові та виразковою хворобою не був статистично значущим. Жінки з групою крові О внаслідок підвищеної схильності до виразки шлунку та дванадцятипалої кишки зазвичай мають більш високий ризик розвитку раку шлунку. У порівнянні з іншими групами в когорті пацієнтів з групою О відсоток інфікування *H. pylori* був суттєво вищим. Підвищений ризик розвитку виразки шлунку та дванадцятипалої кишки в жінок-носіїв групи крові О обумовлений високою колонізацією *H. pylori* та опосередкованою адгезією *H. pylori* до гастродуоденального епітелію. Серед осіб із виразкою дванадцятипалої кишки в носіїв групи крові О порівняно із здоровими людьми контрольної групи збільшена інтенсивність кровотеч. Факторами ризику при формуванні та розвитку виразкової хвороби шлунку та/або дванадцятипалої кишки є стать людини, споживання алкоголю, паління. Останній фактор ризику посилює базальну секрецію кислоти шлункового соку за рахунок стимуляції H_2 -рецептора з вивільненням гістаміну та знижує секрецію епідермального фактору росту слинними залозами, що необхідно для відновлення клітин слизової оболонки шлунка.

Між носійством груп крові АВО та ризиком захворіти колоректальним раком відсутній достовірний кореляційний зв'язок ($r = 0,081$).

ВИСНОВКИ

1. Найважливішою з 36 відомих груп крові людини є система АВО, в якій наявність антигенів А і В на еритроцитах визначають три алелі: I^A - домінантний, кодує утворення антигену А; I^B - домінантний, кодує утворення антигену В, i^0 - рецесивний, не кодує утворення антигенів. Первинним генним продуктом є ферменти глікозилтрансферази, які прикріплюють молекули цукру до олігосахаридних ланцюгів, специфічних для антигенів (вторинний генний продукт). Ці вуглеводні компоненти сприймаються імунною системою як сторонні і виробляють до них антитіла.
2. Незалежно від наявності тієї чи іншої групи крові всі люди є носіями Н-антигена, який відіграє роль попередника для аглютиногенів А і В. Цей попередник перетворюється в певний антиген під впливом відповідної глікозилтрансферази (А або В). Але носії I (0) групи крові не мають подібної ферментативної активності, і, як наслідок, попередник (Н-антиген) залишається в їх організмі без змін.
3. Відмінності за групами крові АВО в різних частинах світу викликані епідеміями, які мали місце в минулому. Присутність «Н-подібного» антигену на паличці чуми (і холери) і «А-подібного» антигену на вірусі віспи робить людей з анти-Н (А1 і В) більш стійкими до чуми і холери, а людей з анти-А (групи В і О) - більш стійкими до віспи.
4. В європейців існує генетичний взаємозв'язок між статусом несекреторів та інсулінозалежним цукровим діабетом першого типу. Антигени групи крові та секреторний статус є генетично детермінованими чинниками, які впливають на склад мікробіому

кишечника людини; останній можна коригувати дієтичними змінами.

5. Групи крові АВО і діабет другого типу генетично та імунологічно взаємопов'язані. Результати проведеного нами дослідження підтверджують встановлену іншими дослідниками закономірність, що люди з групами АВ і О порівняно частіше хворіють на цукровий діабет другого типу.
6. Група крові О має більш високу питому вагу серед пацієнтів з виразковою хворобою шлунку (50,8%), ніж контрольна група (38,1%), але зв'язок між групою крові та виразковою хворобою не є статистично значущим. Жінки з групою крові О внаслідок підвищеної схильності до виразки шлунка або дванадцятипалої кишки мають більш високий ризик розвитку раку шлунка.
7. Факторами ризику при формуванні та розвитку виразкової хвороби шлунка або дванадцятипалої кишки є стать людини, споживання алкоголю, паління. Останній фактор посилює базальну секрецію кислоти шлункового соку за рахунок стимуляції H₂-рецептора з вивільненням гістаміну та знижує секрецію епідермального фактору росту слинними залозами, що необхідно для відновлення клітин слизової оболонки шлунка.
8. Між носійством груп крові АВО та ризиком захворіти колоректальним раком відсутній достовірний кореляційний зв'язок ($r = 0,081$).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Минеева Н.В. Группы крови человека. Основы иммуногематологии. СПб., 2004. 188 с.
2. Silamlak B. A. Human AB0 Blood Groups and Their associations with Different Diseases. *Biomed Res Int.* 2021. P.23.
3. Abdulganiyu A. Distribution of AB0 and Rh (D) blood groups and associated traits: a study of the College of Nursing and Midwifery. Msc Thesis Dissertation. Obangede: Kogi State, 2016. 234 pp.
4. Mohandas N., Narla A. Blood group antigens in health and disease. *Current Opinion in Hematology.* 2005. Vol. 12 (2). P. 135–140.
5. Барціховський В. В., Шерстюк П.Я. Медична біологія: підручник. К.: ВСВ "Медицина", 2011. 312 с.
6. Daniels G. Human blood groups. Somerset, NJ: John Wiley and Sons. 2013. 213 p.
7. Ewald D.R., Sumner S. Blood Type Biochemistry and Human Disease. *Wiley Interdisciplinary Review Systems Biology and Medicine.* 2016. No 8(6). P. 517–535.
8. Morgan W.T., Watkins W. M. Unraveling the biochemical basis of blood group AB0 and Lewis antigenic specificity. *Glycoconjugate Journal.* 2000. Vol.17. P. 501–530.
9. Abdulganiyu A. Distribution of AB0 and Rh (D) blood groups and associated traits: a study of the College of Nursing and Midwifery. Msc Thesis Dissertation. Obangede: Kogi State, 2016. 234 pp.
10. Daniels G. Human Blood Groups. Blackwell Science. Oxford. 2002. 312 pp.
11. Denomme G.A. Molecular basis of blood group expression. *Transfusion and Apheresis Science.* 2011. Vol.44. P. 53–63.
12. Denomme G.A. Molecular basis of blood group expression. *Transfus. Apher Science.* 2012. Vol.44. P. 43–53.

13. Cartron J. P., Colin Y. Structural and functional diversity of blood group antigens. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2001. Vol. 8(3). P.163–199.
14. Green C. The AB0, Lewis and related blood group antigens: a review of structure and biosynthesis. *FEMS Microbiology Immunology*. 1989. Vol.1. P. 321–330.
15. Morgan W.T., Watkins W.M. Unraveling the biochemical basis of blood group AB0 and Lewis antigenic specificity. *Glycoconjugate Journal*. 2000.Vol.17. P.501–530.
16. Yamamoto F., Cid E., Yamamoto M., Blancher A. AB0 Research in the Modern Era of Genomics. *Transfuiion Medicine Reviews*. 2012. Vol. 26(2). P. 103–118.
17. Cartron J.P., Colin Y. Structural and functional diversity of blood group antigens. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2001. Vol. 8. P.163–199.
18. Denomme G.A. The structure and function of the molecules that carry human red blood cell and platelet antigens. *Transfusuoon Medicine Reviews*.2004. Vol.18. P. 203–231.
19. Mohandas N., Narla A. Blood group antigens in health and disease. *Current Opinion in Hematology*. 2005. Vol. 12(2). P. 135–140.
20. Garratty G.Blood groups and disease: a historical perspective. *Transfusion Medicine Reviews*. 2000. Vol.14, No4. P. 291–301.
21. Mäkivuokko H., Lahtinen S.J., Wacklin P., et al. Association between the AB0 blood group and the human intestinal microbiota composition. *BMC Microbiology*. 2012. Vol.12. P. 18-26.
22. Jefferys S.D., Kenneth C.A. Transfusion biology and therapy. In: Mandell G.L., editor. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 6th. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. 708p.
23. Umit T., Tiftik E.N., Sakir U., Ozrur G., Tamer I.K., Handan C. Relationship between AB0 blood group and skin. *Dermatology Online Journal*. 2008. Vol.11, No3. P. 1–6.

24. Than N.G., Romero R., Meiri H., et al. PP13, Maternal AB0 Blood Groups and the Risk assessment of Pregnancy Complications. *PLoS ONE*. 2011. Vol. 6, No7. P. 251-264.
25. Naeini A. E., Rostami M., Naeini S. E. Chronic viral hepatitis and their relation to AB0 blood groups and rhesus (Rh) factor. *Medical Case Studies*. 2010. Vol. 1, No1. P. 5–7.
26. Odeigah P.G.C. Influence of blood group and secretor genes on susceptibility to duodenal ulcer. *East African Medical Journal*. 1990. Vol. 67, No7. P. 487–500.
27. Daniels G. Blood group polymorphisms: molecular approach and biological significance. *Transfusion Clinical Biology*. 1997. Vol.4, No4. P. 383–390.
28. Calafell F., Roubinet F., Ramirez-Soriano A., Saitou N., Bertranpetit J., Blancher A. Evolutionary dynamics of the human AB0 gene. *Human Genetics*. 2008. Vol.124, No2. P. 123–135.
29. Boren T., Falk P., Roth K.A., Larson G., Normark S. Attachment of *Helicobacter pylori* to human gastric epithelium mediated by blood group antigens. *Science*. 1993. Vol. 262 (5141). P.1892–1895.
30. Yamamoto F., Cid E., Yamamoto M., Blancher A. ABO Research in the modern era of genomics. *Transfusion Medicine Reviews*. 2015. Vol. 26. P. 108–118.
31. Mourant A.E., Kopec A.D.A., Domanieswska-Sobezek K. The distribution of the human blood groups and their polymorphisms. 2nd. London: Oxford University Press; 1976. 345p.
32. Garratty G. Relationship of blood groups to disease: do blood group antigens have a biological role? *American Red Cross Blood Services Southern. California*: 2005. P. 234-252.
33. Anstee D.J. The relationship between blood groups and disease. *Blood*. 2010. Vol.115, No23. P. 4635–4643.

34. Dickey W., Collins J. S., Watson R. G., Sloan J. M., Porter K. G. Secretor status and *Helicobacter pylori* infection are independent risk factors for gastroduodenal disease. *Gut*. 1993. Vol. 34, No3. P. 351–353.
35. Amirzadegan A., Salarifar M., Sadeghian S., Davoodi G., Darabian C., Goodarzynejad H. Correlation between ABO blood groups, major risk factors and coronary artery disease. *International Journal of Cardiology*. 2006. Vol.110, No2. P. 256–258.
36. Daniels G. L., Fletcher A., Garratty G., et al. Blood group terminology 2004: from the International Society of Blood Transfusion committee on terminology for red cell surface antigens. *Vox Sanguinis*. 2004. Vol. 87, No 4. P.304–316.
37. Carpeggiani C., Coceani M., Landi P., Michelassi C., Abbate A.L. ABO blood group alleles: a risk factor for coronary artery disease. An angiographic study. *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 211, No2. P. 461–466.
38. Wolpin B.M., Chan A.T., Hartge P., et al. ABO blood group and the risk of pancreatic cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009. Vol. 101, No6. P. 424–431.
39. Iodice S., Maisonneuve P., Botteri E., Sandri M.T., Lowenfels A.B. ABO blood group and cancer. *European Journal of Cancer*. 2010. Vol. 46, No 18. P. 3345–3350.
40. Wolpin B.M., Kraft P., Gross M., et al. Pancreatic cancer risk and ABO blood group alleles: results from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Research*. 2010. Vol. 70, No3. P.1015–1123.
41. El-Sayed M.I.K., Amin H.K. ABO blood groups in correlation with hyperlipidemia, diabetes mellitus type II, and essential hypertension. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. 2015. Vol.8. P. 236–243.
42. Ewald R., Sumner S., Tournoy K. G., Delanghe J. R., Duprez D.A. Genetic polymorphisms and erythrocyte sodium-lithium countertransport in essential hypertension. *Clinica Chimica Acta*. 1996. Vol.255, No1. P.39 –55.

43. Meyer P., Garay R.P., Nazaret C. Inheritance of abnormal erythrocyte cation transport in essential hypertension. *British Medical Journal*. 1981. Vol. 282(6270). P.1114–1117.
44. Fagherazzi G., Gusto G., Clavel-Chapelon F., Balkau B., Bonnet F. ABO and Rhesus blood groups and risk of type 2 diabetes: evidence from the large E3N cohort study. *Diabetologia*. 2015. Vol.58, No3. P. 519–522.
45. Wikoff W.R., Anfora A.T., Liu J., Schultz P.G., Lesley S.A., Peters E.C., Siuzdak G. Metabolomics analysis reveals large effects of gut microflora on mammalian blood metabolites. *Proceedings of the National Academy Sciences*. 2009. Vol.106. P. 3698–3703.