

Генетическая рестрикция гуморального иммунного ответа

Л.Л. Головкина

ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва

Контакты: Лариса Леонидовна Головкина largol@mail.ru

В обзоре приводятся сведения о путях инициации иммунного ответа при попадании в организм человека чужеродных агентов. Показано значение отдельных молекул главного комплекса гистосовместимости в запуске антителообразования после трансфузий компонентов крови, в процессе беременности, после трансплантации органов вследствие несовместимости антигенных структур донора и реципиента, матери и ребенка. Подробно описано значение строения белковых молекул антигенов тромбоцитов в распознавании их иммунокомпетентными клетками.

Ключевые слова: рестрикция иммунного ответа, гены и антигены главного комплекса гистосовместимости системы HLA, тромбоцитспецифические гены системы HPA, аллоиммунизация, трансфузиология, неонатальная аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура, органная трансплантация

Genetic restriction of humoral immune response

L.L. Golovkina

Hematology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow

The review provides information about immune response initiation against foreign agents. Significance of separate molecules of major histocompatibility complex in antibodies formation after blood transfusion, during pregnancy, after organ transplantation due to incompatibility of the antigenic structures of donor and recipient, mother and child was shown. Detailed description of platelet antigens protein structure significance in immunocompetent cells recognition of them is provided.

Key words: immune response restriction, genes and antigens of major histocompatibility complex HLA (Human Leukocyte Antigens), platelet-specific genes of HPA system (Human Platelet Antigens), alloimmunization, transfusiology, neonatal alloimmune thrombocytopenic purpura, organ transplantation

Антигены главного комплекса гистосовместимости — HLA (Human Leukocyte Antigens) — выполняют разнообразные функции в организме человека, самой главной из которых является обеспечение постоянства внутренней среды. Поддержание гомеостаза достигается путем распознавания чужеродных агентов, отличающихся от собственных структур. Способность распознавания «своего» и «чужого» появляется уже у самых примитивных организмов [1]. У высокоорганизованных организмов этот механизм служит для осуществления иммунной защиты от патогенов и является следствием эволюции иммунной системы под влиянием внешней среды [2]. В 1974 г. Rolf Zinkernagel и Peter Doherty впервые доказали, что в процесс Т-клеточного распознавания чужеродных пептидов вовлечены антигены главного комплекса гистосовместимости, и назвали этот феномен МНС-рестрикцией (МНС, Major Histocompatibility Complex) [3, 4]. В дальнейшем ими было установлено, что молекулы HLA I класса участвуют в инициации клеточного иммунного ответа на эндогенные пептиды, а молекулы HLA II класса — гуморального иммунного ответа на экзогенные белки [5].

Специфический иммунный ответ на чужеродные пептиды иницируется путем активации Т-хелперов после распознавания ими пептида в комплексе с HLA II класса антигенпрезентирующих клеток (АПК) — активированных макрофагов, дендритных клеток,

В-лимфоцитов. Функция АПК заключается в процессе — поглощении и расщеплении чужеродного белка до мелких фрагментов длиной 9–25 аминокислот, которые могут поместиться в пептидсвязывающую бороздку молекулы HLA и быть представленными на клеточной поверхности. Рецепторы Т-лимфоцитов распознают комплекс HLA + пептид при прохождении клеток через селезенку или лимфатические узлы. Для успешной активации Т-лимфоцитов необходим дополнительный стимул от взаимодействия с костимуляторными молекулами (CD28—CD80/86) и цитокинов. Активированный таким образом Т-лимфоцит выполняет свои эффекторные функции посредством стимуляции В-лимфоцитов, начинающих продукцию специфических антител, или Т-цитотоксических лимфоцитов [6].

Целый ряд исследований, посвященных изучению механизмов взаимодействия иммунокомпетентных клеток при реализации иммунного ответа, в частности структуры пептидсвязывающей бороздки антигенов главного комплекса гистосовместимости человека, доказали роль генетических факторов в развитии патологических процессов, наличие ассоциаций между структурами HLA I и II класса и предрасположенностью к реализации как клеточного, так и гуморального ответа. Первые исследования этих ассоциаций касались изучения предрасположенности людей к разным

заболеваниям. Работы, выполненные в 1970–1980-х годах в Советском Союзе, показали, что присутствие определенных молекул HLA может как способствовать развитию заболевания, так и определять резистентность организма к патологическим процессам [7, 8]. Причины этих явлений следуют из того факта, что разные аллели HLA II класса формируют неодинаковые по конфигурации антигенсвязывающие щели, оптимальное конформационное соответствие которых антигенам будет способствовать высокому иммунному ответу или резистентности организма к заболеванию [9].

В трансфузиологии понимание причин развития иммунологических реакций после переливания компонентов крови особенно важно, так как последствия гемокомпонентной терапии могут быть фатальными. Одной из самых частых причин посттрансфузионных осложнений является присутствие в организме реципиентов аллоиммунных антител, взаимодействующих с антигенами донорских клеток крови. На развитие аллоиммунизации влияют многие факторы, среди которых выделяют 2 основных — не зависящие и зависящие от генетических особенностей организма реципиента. К факторам, не зависящим от реципиента, относят дозу, способы введения и иммуногенность антигенов. К факторам, зависящим от реципиента, принято относить:

1. Предшествующие беременности и/или трансфузии — у женщин, имевших в анамнезе беременности, антитела к антигенам разных систем вырабатываются чаще, чем у женщин без акушерского и мужчин без трансфузионного анамнезов [10, 11].

2. Нозологическую форму заболевания. Было отмечено снижение антителогенеза у больных с лимфопролиферативными заболеваниями, что можно объяснить функциональной неполноценностью Т- и В-лимфоцитов, развивающихся из патологического клона [12, 13]. К факторам риска аллоиммунизации относят апластическую анемию, миелодиспластический синдром [14, 15]. Повышенную склонность к аллоиммунизации у больных с опухолевыми процессами в различных органах объясняют повышением активности клеток иммунной системы [12].

3. Наличие аутоиммунных процессов провоцирует продукцию и аллоиммунных антител [16, 17]. Доказана положительная коррелятивная связь между аллоиммунизацией и аутоиммунизацией, спровоцированной трансфузиями несовместимых по антигенной структуре гемокомпонентов [18, 19].

4. Отсутствие у больных селезенки, являющейся фильтрующей системой организма, может приводить к конформационным изменениям мембраны донорских эритроцитов и появлению скрытых антигенных детерминант. Принято считать, что после спленэктомии происходит увеличение длительности циркуляции поврежденных эритроцитов в периферическом русле и, как следствие, — усиление аллоиммунизации [16].

5. Количество трансфузий: при увеличении частоты переливаний компонентов крови увеличивается

и риск попадания в организм больного аллоантигенов, не совпадающих по антигенной структуре с белками и/или олигосахарами (система ABO) организма реципиента [20].

6. Различия по антигенам реципиента и донора компонентов крови [12], в том числе расовая принадлежность реципиента и доноров компонентов крови. В генетически однородной популяции полиморфизм антигенов может быть не сильно выражен, и частота аллоиммунизации будет низкой. При межэтнических трансфузиях следует учитывать частоты высокоиммунных антигенов в популяциях.

7. Наличие микробной инфекции, играющей роль адьюванта, стимулирует иммунный ответ за счет индукции экспрессии костимуляторных молекул CD80, CD86, CD40L, CD30L, CD40 на дендритных клетках реципиента и, как следствие, увеличивает пролиферацию специфических CD4⁺ Т-лимфоцитов и активацию нативных CD4⁺ Т-лимфоцитов [21, 22]. Нами было показано усиление антителообразования к антигенам тромбоцитов систем HLA и HPA (Human Platelet Antigens) у больного М. после развития септических осложнений [23].

8. Генетическая предрасположенность к антителообразованию [24, 25], о чем речь пойдет ниже.

В трансфузиологии первые работы по доказательству положительной корреляции между определенными структурами HLA и склонностью к антителогенезу были посвящены изучению образования антиэритроцитарных антител у больных, нуждающихся во множественных трансфузиях эритроцитов. Было установлено, что присутствие HLA-B35 у больных серповидноклеточной анемией ассоциировалось с предрасположенностью к образованию аллоиммунных антиэритроцитарных антител [26]. Гаплотип HLA-A1, -B8 чаще выявляли у аллоиммунизированных больных острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) после аутотрансплантации гемопоэтических стволовых клеток [27]. В 2013 г. появились работы, посвященные более детальному изучению связи HLA II класса и образования специфических аллоиммунных антител к антигенам систем Резус [28], Даффи, Келл, Кидд [29, 30].

Изучение HLA-рестрикции специфического гуморального иммунного ответа при трансфузиях тромбоцитов относят к новым перспективным направлениям [31]. Хорошо известно, что несовместимость реципиента и донора по антигенной структуре тромбоцитов может привести к развитию таких патологических состояний, как посттрансфузионная тромбоцитопеническая пурпура, посттрансфузионные реакции негемолитического типа (иммунологическая рефрактерность к переливаемым тромбоцитам, фебрильные реакции) и др. [32]. Разнообразие тромбоцитспецифических аллоантигенов связано с заменой единичных нуклеотидов в аллельспецифическом сайте генов, что приводит к замене одной аминокислоты в структуре белковой молекулы антигена. Например, поли-

морфный участок в позиции 33 белка-интегрин β_3 является ответственным за инициацию как гуморального, так и клеточного иммунного ответа. Аминокислота Leu в позиции 33 белковой молекулы антигена HPA-1a формирует эпитоп, распознаваемый аллоантителами, генерируемыми иммунной системой людей, гомозиготных по присутствию аминокислоты Pro³³ (HPA-1b) [33]. R.D. Bowditch et al. [34] в своих опытах продемонстрировали, что аминокислотные замены способствуют изменению способности белков к связыванию с Т-лимфоцитами вследствие изменения пространственной конфигурации зрелой пептидной молекулы гликопротеида GPIIb. Ими же было показано, что для формирования эпитопа HPA-1a необходимы локальные сульфгидрильные связи.

Более подробно формирование эпитопов для иммунологического распознавания описал S. Honda et al. [35]. Исследователи доказали, что для презентации антигенной структуры необходимы не только сами полиморфные участки (аминокислотные замены в позиции 33 — лейцин или пролин) интегрин β_3 , но и иные аминокислоты, локализованные на значительном расстоянии от самих полиморфных сайтов. Эти дистальные аминокислоты в позициях 26—38 образуют петлю из цистеинов, связанных дисульфидными связями, которая обеспечивает корректную ориентацию самой антигенной детерминанты, находящейся внутри. Иными словами, для формирования эпитопа HPA-1a или HPA-1b необходима трехмерная структура. Кроме того, важным для стабилизации антигена является и 2-я цистеиновая петля в позициях 287—490, которая при наличии лейцина локализована внизу первой цистеиновой петли, а при наличии пролина — выше первой петли. Изменение пространственной конфигурации молекулы интегрин приведет к тому, что для ее презентации потребуются различные антигены HLA-DR или HLA-DQ, способные презентировать ее иммунокомпетентным клеткам для инициации иммунного ответа.

Эту идею поддержали S. Wu et al. [36], которые тоже доказали влияние изменений в структуре пептидов тромбоцитов на изменение их способности к связыванию с Т-лимфоцитами. Ученые изучали действенность этого постулата путем использования синтетических пептидов, отвечающих за полиморфный регион, и клеточных МНС II класса насекомых. Ими было доказано, что белок с аминокислотой Leu³³ непосредственно связывался с рестриктированным аллелем главного комплекса гистосовместимости HLA-DR3*01:01, а белок, содержащий аминокислоту пролин в 33-й позиции, — нет. Иными словами, присутствие лейцина в 33-й позиции белка создает якорную специфичность для определенного аллеля HLA и определяет пептидсвязывающий мотив аллеля HLA-DR3*01:01.

J. Hammer et al. [37] подтвердили, что соединение молекулы HLA-DR и пептида происходит за счет якорных фрагментов последнего. Причиной отсутствия связывания белка, содержащего пролин, с моле-

кулой HLA может быть отсутствие этого якорного остатка. В молекуле HPA-1a якорная область для связывания с молекулой HLA II класса представлена белковым фрагментом с лейцином на С-конце внутреннего связывающего региона. С-концевой якорный фрагмент является критическим для связывания пептида с молекулой HLA II класса за счет наличия на нем выпуклого гидрофобного участка, комплементарного карману пептидсвязывающей бороздки молекулы HLA II класса.

Исследования стимуляции Т-лимфоцитов в культуре клеток продемонстрировали, что интегринальный пептид β_3 24-45Leu³³ может специфически стимулировать экспансию специфических Т-хелперов для определенного аллоантигена [38]. Последствие аллельспецифического связывания Leu³³ в свете вышесказанного заключается в том, что аминокислотный регион 24—45 антигенового интегрин β_3 Leu³³ непосредственно генерирует новые Т-клеточные эпитопы хелперов у HPA-1b/b индивидуумов. Для белка β_3 Pro³³ феномен HLA-рестрикции может быть связан с иным аллелем HLA. Возможно, для антителиогенеза к белку β_3 Pro³³ нужны какие-то иные/дополнительные аминокислотные замены в структуре белковой молекулы, которые бы обеспечивали стимуляцию Т-хелперов или иные аллели HLA для связывания.

На основании проведенных исследований можно было бы предсказывать развитие однонаправленного (только против определенного антигена системы HPA) аллоиммунного ответа, так как Т-хелперы не свяжутся с каким-либо пептидом, то и иммунного ответа не будет. Идентификация Т-клеточных эпитопов была бы полезна в изучении Т-клеточных рецепторов белковых антагонистов для наведения ингибции специфических аллореактивных Т-клеток, что привело бы к ингибции продукции специфических аллоантител [39].

Мы изучали антителиобразование к антигенам систем HLA и HPA у больных заболеваниями системы крови после многочисленных трансфузий тромбоцитов. Было установлено, что у больных апластической анемией, имеющих ген *HLA-DQB1*03:01*, достоверно чаще выявляли полиспецифические анти-HLA-антитела по сравнению с больными, у которых этот ген отсутствовал. Маркером предрасположенности к анти-HPA-5b антителиогенезу у больных ОМЛ и острым миеломонобластным лейкозом был ген *HLA-DQB1*02*. У больных острым лимфобластным лейкозом с анти-HPA-1b антителами выявляли гаплотип *HLA-DRB1*07:01*, *-DQB1*02*, **03:01* [40, 41].

Все исследователи, изучающие проблемы аллоиммунизации матерей при их несовместимости с плодом по тромбоцитспецифическим антигенам системы HPA, едины во мнении о существовании HLA-рестрикции гуморального иммунного ответа [42—44]. К этому выводу приходят на основании того, что только 10 % матерей, гомозиготных по HPA-1b/b, вырабатывают анти-HPA-1a-антитела во время беременности [6, 45, 46],

несмотря на то, что несовпадение по HPA матери и ребенка бывает намного чаще. Более того, было показано, что специфический гуморальный иммунный ответ на разные HPA рестриктирован и разными HLA. Например, в финской популяции анти-HPA6b антителообразование зависело от присутствия у матерей гаплотипа *HLA-DRB1*15:01*, *-DQA1*01:02*, *-DQB1*06:02* [44], а анти-HPA-1a антитела в канадской популяции вырабатывались только у женщин, имевших *HLA-DRB3*01:01* (*HLA-DRw52a*) и *HLA-DQB1*02:01* [42]. В популяции Великобритании [47, 48], Норвегии [49] анти-HPA-1a антитела тоже выявляли у женщин, положительных по гену *HLA-DRB3*01:01*.

Группа Н. Sukati et al. [50] из Великобритании применяла для доказательства рестрикции иммунного ответа на HPA-1a метод стимуляции лимфоцитов женщин, гомозиготных по HPA-1b/1b и родивших детей с неонатальной аллоиммунной тромбоцитопенической пурпурой, синтетическими пептидами, имеющими в своем составе или лейцин, или пролин, локализованными близко к С-концевой части молекулы гликопротеида GPIIb. Авторы изучали влияние антигенов разных локусов HLA-D региона на пролиферативную активность лимфоцитов. Добавление в культуру клеток антител, направленных к антигенам локусов к HLA-DR, -DQ и -DP, снижало пролиферацию на 59, 44 и 22 % соответственно, что свидетельствовало о значительном влиянии на иммунный ответ в первую очередь антигенов локуса HLA-DR. По мнению ученых, антигены локуса HLA-DQ играли субдоминантную, а антигены локуса HLA-DP — незначительную роль. Только аллели *HLA-DRB3*01* были необходимы для взаимодействия с эпитопами Т-хелперов, в то время как аллель *HLA-DR*15* оказывал протективное воздействие на антителогенез. Ген *HLA-DQB1*02* был слабо ассоциирован с антителообразованием на HPA-1a, что позволило отнести его к вспомогательному локусу рестрикции иммунного ответа. Пролиферативный ответ лимфоцитов иммунизированных матерей авторы предлагают применять для прогнозирования тяжести аллоиммунной неонатальной тромбоцитопении (НАТП) у новорожденных. Сильный ответ в культуре материнских Т-лимфоцитов на стимуляцию пептидами с полиморфизмом Leu³³Pro сопровождался развитием у детей НАТП тяжелой, а средний ответ — средней степени тяжести [51]. Отрицательную корреляцию анти-HPA-5b антителогенеза и присутствия *HLA-DRB1*03:01* наблюдали у французских матерей [43, 52].

Французские ученые Р. Moncharmont et al. описали случай тяжелой НАТП, обусловленной анти-HLA-A2, анти-HLA-B18 и анти-HPA-15b антителами, перешедшими трансплацентарно от матери с генотипом HLA-A*01, *26; -B*49, *55; -DRB1*03, *04; -DRB3*02:02; -DQB1*02:01, *03:02; HPA-15a/a. Ее ребенок имел генотип HLA-A*01, *02; -B*18, *49; HPA-15a/b [53].

В органной трансплантологии остро стоит вопрос выживаемости трансплантата, длительности его функ-

ционирования, проблема аллоиммунизации больных, особенно нуждающихся в повторных пересадках. Исследователи пришли к заключению, что существует положительная коррелятивная связь между генетическими маркерами больных и их предрасположенностью к антителообразованию при трансплантации почки от донора, несовместимого по антигенам HLA I класса. Американские авторы Т.С. Fuller и А. Fuller [54] доказали существование по меньшей мере 2 генов — *HLA-DRB1*01* и *HLA-DRB1*03*, которые были ответственны за высокий риск развития аллоиммунизации по гуморальному типу и за недостаточность почечного трансплантата при несовместимости по HLA-Bw4.

Американцы Е. Heise et al. [55] изучали у 19 440 реципиентов, состоящих из 13 216 больных белой расы и 6224 больных иной расы, наличие коррелятивной связи HLA-фенотипов больных с увеличением или уменьшением риска антителообразования при пересадках от HLA-несовместимых доноров. Моновариантный анализ когорты показал, что 9 аллотипов HLA (*HLA-DR1*, *-DR4*, *-DR7*; *-B8*, *-B12*, *-B40*; *-A1*, *-A2*, *-A11*) были ассоциированы со значительным снижением риска аллоиммунизации, и 5 аллотипов HLA (*HLA-B42*, *-B53*; *-A10*, *-A19*, *-A36*) — с увеличением риска образования полиспецифических антител. Протективное действие к антителообразованию наблюдали у больных с антигенами *HLA-DR1*, *-DR4*, *-DR7*; *-B12* (44,45); *HLA-A1*, *A2*. Более того, выявлены 5 комбинаций антигенов HLA-DR, -B, -A, ассоциированных с протективными свойствами: *DR1-B35-A3*; *DR1-B35-A2*; *DR1-B44-A2*; *DR4-B44-A2*; *DR7-B57-A1* со средним значением снижения риска на 27 % на 1 комбинацию. Были установлены и фенотипы, ассоциированные с увеличением риска аллоиммунизации: *HLA-DR2-B44-A2*; *HLA-DR2B53-A2*; *HLA-DR3-B8-A1*; *HLA-DR3-B42-A30*; *HLA-DR6-B42-A30*; *HLA-DR11-B53-A30* со средним увеличением риска на 70 % на 1 комбинацию.

А.С. Papassavas et al. [56] изучали рестрикцию анти-HLA-A2 антителогенеза по аллелям *HLA-DRB1* у 217 больных после трансплантации несовместимой по HLA-A2 почки. У больных, имеющих аллели *HLA-DRB1*01:01* и *HLA-DRB1*14:01*, отмечена тенденция к положительной корреляции с продукцией специфических антител к общим эпитомам антигена HLA-A2 — 65-66GK и 62G соответственно. Присутствие аллеля *HLA-DRB1*15:01* у больных показало тенденцию к положительной корреляции с антителообразованием к частному эпитопу HLA-A2 74H. У 11 (26 %) из 42 больных с аллелем *HLA-DRB1*15:01* были выявлены антитела к эпитомам группы антигена HLA-A2. Более того, у этих больных выявляли антитела к другим антигенам системы HLA, не принадлежащим к группе HLA-A2, но имеющим с ним общие эпитопы.

Нидерландские ученые М.К. Dankers et al. [57] подтвердили, что иммуногенность несовместимых антигенов лейкоцитов системы HLA следует рассматривать в контексте HLA-DR-фенотипа больного, иссле-

дование которого полезно для предсказания силы аллоиммунного ответа. Была найдена корреляция между HLA-DR-фенотипом больных и специфическим ответом на антигены HLA I класса. Например, антитела к антигенам HLA-A10, -A11, -A19 и -B35 чаще выявляли у HLA-DR6 положительных индивидов, в то время как антитела к антигенам HLA-A3, -B5, -B7, -B8, -B12 чаще идентифицировали у HLA-DR4 положительных индивидов. Иными словами, доказано, что разные HLA-DR по-разному презентуют чужеродные пептиды Т-хелперам за счет разного строения пептидсвязывающей бороздки различных HLA-DR и что HLA-DR-фенотип больных играет ключевую роль в иммуногенности несовместимых анти-

генов системы HLA. Эти результаты демонстрируют, что выбор несовместимого по HLA I классу донора следует рассматривать в контексте HLA-DR-фенотипа больного, которому необходима трансплантация. Такая стратегия выбора доноров органов помогает уменьшить количество случаев отторжения трансплантата за счет выработки больными специфических антител и минимизировать степень аллоиммунизации у пациентов — кандидатов на повторную трансплантацию.

Таким образом, все исследователи доказали важную роль генов главного комплекса гистосовместимости в инициации гуморального иммунного ответа в трансфузиологии, акушерстве, трансплантологии и необходимости изучения этого направления.

ЛИТЕРАТУРА

- Nyholm S.V., Passequé E., Ludington W.B. et al. A candidate allorecognition receptor from a primitive chordate. *Immunity* 2006;25:163–73.
- Rinkevich B. Primitive immune systems: are you ways my ways? *Immunology Rev* 2004;198:25–35.
- Zinkernagel R.M., Doherty P.C. Restriction of *in vitro* T cell-mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system. *Nature* 1974;248:701–2.
- Zinkernagel R.M., Doherty P.C. Immunological surveillance against altered self components by sensitized T lymphocytes in lymphocytic choriomeningitis. *Nature* 1974;251:547–8.
- Doherty P.C., Zinkernagel R.M. A biological role for the Major Histocompatibility Antigens. *Lancet* 1975;1:1406–9.
- Seiple J.W. Processed platelet HPA1a peptides au naturel. *Blood* 2009;114(9):1724–5.
- Тананов А.Т. Значение системы HLA в оценке степени риска возникновения и прогноза заболеваний. Дис. ... канд. мед. наук. М., 1982. 275 с.
- Тананов А.Т., Орлов-Морозов А.В. Система HLA-антигенов и болезни. Обзорная информация «Медицина и здравоохранение», серия «Терапия». М., 1982. 75 с.
- Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. С. 362–364.
- Бутина Е.В. Значение иммунологических факторов в развитии осложнений при трансфузиях компонентов крови у гематологических больных. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2001. С. 27.
- Murao M., Viana M.B. Risk factors for alloimmunization by patients with sickle cell disease. *Braz J Med Biol Res* 2005;38(5):675–82.
- Bauer M.P., Wiersum-Osselton J., Schipperus M. et al. Clinical predictors of alloimmunization after red blood cell transfusion. *Transfusion* 2007;47:2066–71.
- Golovkina L.L., Atroshchenko G.V., Krasnikova N.A. et al. Range of hematological disorders on the alloimmunization frequencies to HLA and HPA in Russian multitransfused patients. *J Transfus Med* 2012;5(2):83–4.
- Seyfried H., Walewska I. Analysis of immune response to red blood cell antigens in multitransfused patients with different diseases. *Mater Med Pol* 1990;22:21–5.
- Stiegler G., Speer W., Lobler C. et al. Red cell antibodies in frequently transfused patients with myelodysplastic syndrome. *Ann Hematol* 2001;80(6):330–3.
- Singer S.T., Wu V., Mignacca R. et al. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patient of predominantly Asian descent. *Blood* 2000;96:3369–73.
- Aygun B., Padmanabhan S., Paley C., Chandrasekaran V. Clinical significance of RBC alloantibodies and autoantibodies in sickle cell patients who received transfusions. *Transfusion* 2002;42(Issue 1):37–43.
- Garratty G. Autoantibodies induced by blood transfusion. *Transfusion* 2004;44(1):5–9.
- Young P.P., Uzible A., Trulock E. et al. Autoantibody formation after alloimmunization: are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? *Transfusion* 2004;44(1):67–72.
- Buettens O., Shirey R.S., Goble-Lee M. et al. Prevalence of HLA antibodies in transfused patients with and without red cell antibodies. *Transfusion* 2006;46(5):754–6.
- Hendrickson J.E., Desmarests M., Deshpande S. et al. Recipient inflammation affects the frequency and magnitude of immunization to transfused red blood cells. *Transfusion* 2006;46(9):1526–36.
- Hendrickson J.E., Chadwick T.E., Roback J.D. et al. Inflammation enhances consumption and presentation of transfused RBC antigen by dendritic cells. *Blood* 2007;110(7):2736–43.
- Головкина Л.Л., Стремоухова А.Г., Кутьина Р.М. и др. Появление полиспецифических антитромбоцитарных антител у больного с септическим осложнением. Пробл гематологии и переливания крови 2001;3:49.
- Reviron D., Dettori I., Ferrera V. et al. HLA-DRB1 alleles and Jk (a) immunization. *Transfusion* 2005;45:956–9.
- Noizat-Pirenne F., Tournamille C., Bierling P. et al. Relative immunogenicity of Fya and K antigens in a Caucasian population, based on HLA class II restriction analysis. *Transfusion* 2006;46:1328–33.
- Alarif L., Castro O., Ofosu M. et al. HLA-B35 is associated with red cell alloimmunization in sickle cell disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1986;38:178–83.
- Toor A.A., Choo S.Y., Little J.A. Bleeding risk and platelet transfusion refractoriness in patients with acute myelogenous leukemia who undergo autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2000;26:315–20.
- Verhagen O.J.H.M., Della Valle L., Dohmen S. et al. HLA-DRB1*15 is not strongly linked to RHD immunization risk, but associated with high anti-D titers after hyperimmunization. *Vox Sang* 2013;105(Suppl. 1):235.
- Raas M., Unec R., Gojceta K. et al. The association of HLA System polymorphism with the development of clinically significant red blood cell antibodies. *Vox Sang* 2013;105(Suppl. 1):236.
- Schonewille H., Doxiadis I.N., Levering W.H.B. et al. HLA-DRB1

associations in individuals with single and multiple red blood cell antibodies. *Vox Sang* 2013;105(Suppl. 1):236.

31. Brown C.J., Navarrete C.V. Clinical relevance of the HLA system in blood transfusion. *Vox Sang* 2011; 101(2):93–105.
32. Головкина Л.Л. Антигены тромбоцитов и их значение в медицине (обзор литературы). *Гематол и трансфузиол* 2010;4:24–31.
33. Newman P.J., Derbes R.S., Aster R.H. The human alloantigens, PI^A and PI^B , are associated with a leucine³³/proline³³ amino acid polymorphism in membrane glycoprotein IIIa, and are distinguishable by DNA typing. *J Clin Invest* 1989;83:1778.
34. Bowditch R.D., Tani P.H., Halloran C.E. et al. Localization of a PI^A epitope to the amino terminal 66 residues of platelet glycoprotein IIIa. *Blood* 1992;79(3):559–62.
35. Honda S., Honda Y., Bauer B. et al. The impact of three-dimensional structure on the expression of PI^A alloantigen on human integrin β_3 . *Blood* 1995;86(1):234–42.
36. Wu S., Maslanska K., Gorski J. An integrin polymorphism that defines reactivity with alloantibodies generates an anchor for MHC class II peptide binding: a model for unidirectional alloimmune responses. A model for unidirectional alloimmune responses. *J Immunology* 1997;158(7):3221–6.
37. Hammer J., Valsasini P., Tolba K. et al. Promiscuous and allele-specific anchors in HLA-DR-binding peptides. *Cell* 1993;74:197.
38. Maslanka K., Yassai M., Gorski J. Molecular identification of T cells that respond in a primary bulk culture to a peptide derived from a platelet glycoprotein implicated in neonatal alloimmune thrombocytopenia. *J Clin Invest* 1996;98:1802.
39. De Magistris M.T., Alexander M., Coggeshall M. et al. Analog Ag/MHC complex act as antagonists of the T cell receptor. *Cell* 1992;68:625–34.
40. Головкина Л.Л., Кутына Р.М., Красникова Н.А. и др. Генетическая предрасположенность к антителообразованию у больных заболеваниями системы

- крови при компонентной терапии тромбоцитами. Новое в гематол и трансфузиол. Киев, Ивано-Франковск, 2008. Вып. 8. С. 104–112.
41. Golovkina L.L., Atroshchenko G.V., Pushkina T.D. The restriction HLA-DR, -DQ molecules in high platelet transfused patients with hematological disorders. *Vox Sang* 2011;101 supplement 1 (Abstracts of the 21st Regional Congress of the ISBT, Lisbon, Portugal). Poster 663.
 42. L'Abbe D., Tremblay L., Filion M. et al. Alloimmunization to platelet antigen HPA-1a (PI^A) is strongly associated with both HLA-DRB3*0101 and HLA-DQB1*0201. *Hum Immunol* 1992;34(2):107–14.
 43. Semana G., Zazoun T., Alizadeh M. et al. Genetic susceptibility and anti-human platelet antigen 5b alloimmunization role of HLA class II and TAP genes. *Human Immunol* 1996;46(2):114–9.
 44. Westman P., Hashemi-Tavoularis S., Blanchette V. et al. Maternal DRB1*1501, DQA1*0102, DQB1*0602 haplotype in fetomaternal alloimmunization against human platelet alloantigen HPA-6b (GPIIIa-Gln489). *Tissue Antigens* 1997;50(2):113–8.
 45. Blanchette V.S., Johnson J., Rand M. The management of alloimmune neonatal thrombocytopenia. *Baillieres Best Pract Res Clin Haematol* 2000;13:365–90.
 46. Ohto H., Miura S., Ariga H. et al. The natural history of maternal immunization against fetal platelet alloantigen. *Transfus Med* 2004;14:399–408.
 47. Rayment R., Kooij T.W., Zhang W. et al. Evidence for the specificity for platelet HPA-1a alloepitope and the presenting HLA-DR52a of diverse antigen-specific helper T cell clones from alloimmunized mothers. *J Immunol* 2009;183:677–86.
 48. Sarab G.A., Moss M., Barker R.N., Urbaniak S.J. Naturally processed peptides spanning the HPA-1a polymorphism are efficiently generated and displayed from platelet glycoprotein by HLA-DRB3*0101-positive antigen-presenting cells. *Blood* 2009;114(9):1954–7.

49. Ahlen M.T., Husebekk A., Killie M.K. et al. T cell responses associated with neonatal alloimmune thrombocytopenia: Isolation of HPA-1a-specific, HLA-DRB3*0101-restricted CD4⁺ T cells. *Blood* 2009;113(16):3838–44.
50. Sukati H., Bessos H., Barker R.N., Urbaniak S.J. Characterization of the alloreactive helper T-cell response to the platelet membrane glycoprotein IIIa (integrin β_3) in human platelet antigen-1a alloimmunized human platelet antigen-1b1b women. *Transfusion* 2005;45(7):1165–77.
51. Jackson D.J., Murphy M.F., Soothill P.W. et al. Reactivity of T cells from women with antibodies to the human platelet antigen (HPA)-1a to peptides encompassing the HPA-1 polymorphism. *Clin Exp Immunol* 2005;142(1):92–102.
52. Kaplan C., Porcelijn L., Vanlieferinghen P. et al. Anti-HPA-9bw (Maxa) fetomaternal alloimmunization, a clinically severe neonatal thrombocytopenia: difficulties in diagnosis and therapy and report on eight families. *Transfusion* 2005; 45(11):1799–803.
53. Moncharmont P., Courvoisier S., Pagnier A. et al. Severe HPA-15b related neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Acta Paediatrica* 2007;96:1701–6.
54. Fuller T.C., Fuller A. The humoral immune response against an HLA class I allodeterminant correlates with the HLA-DR phenotype of the responder. *Transplantation* 1999;68(2):173–82.
55. Heise E., Manning C., Thacker L. HLA phenotypes of ESRD patients are risk factors in the panel-reactive antibody (PRA) response. *Clin Transplant* 2001;15(Suppl 6):22–7.
56. Papassavas A.C., Barnardo M.C., Bunce M., Welsh K.I. Is there MHC Class II restriction of the response to MHC Class I in transplant patients? *Transplantation* 2002;73(4):642–51.
57. Dankers M.K., Roelen D.L., Nagelkerke N.J. et al. The HLA-DR phenotype of the responder is predictive of humoral response against HLA class I antigens. *Human Immunol* 2004; 65(1):13–9.

ОТ РЕДАКЦИИ / FROM EDITION



Журнал начинает серию публикаций о физиологии гемопозитической системы с обзора, посвященного ультраструктуре и функции тромбоцитов – удивительных биологических образований, о которых до недавнего времени было известно очень мало. Исследования последних десятилетий выявляют все новые свойства этих странных безъядерных клеточных фрагментов. Безусловно, очевидна центральная роль тромбоцитов в процессах гемостаза, притом что детали и глубинные составляющие сложных многофакторных событий, происходящих постоянно на этом пути, исследованы пока очень поверхностно. Не говоря уже об участии тромбоцитов в онкогенезе или в развитии аутоиммунных заболеваний. Пока что такая информация доступна в основном биологам, в то время как для практической клинической медицины современные представления о тромбоцитах все еще малоизвестны.

Надеемся, что представленная в данной рубрике публикация, посвященная обсуждаемой тематике, сможет помочь лучше понимать, диагностировать, а затем и лечить заболевания, центральными участниками которых являются эти все еще таинственные безъядерные клеточные образования.