

Несовместимость матери и плода по тромбоцитарным аллоантигенам HPA-1a, -1b и -15 – главные причины неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении в России

С.Г. ХАСПЕКОВА¹, Л.Л. ГОЛОВКИНА², Е.К. ДОНЮШ³, Н.В. ГОЛУБЕВА¹, О.Н. ШУСТОВА¹, А.В. МАЗУРОВ¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава Российской Федерации, Москва, Россия;

²Национальный медицинский исследовательский центр гематологии Минздрава Российской Федерации, Москва, Россия;

³Российская детская клиническая больница Минздрава Российской Федерации, Москва, Россия

Резюме

Цель работы. Исследование механизмов, лежащих в основе развития неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении (НАИТ) в России.

Материалы и методы. Генетические полиморфизмы аллоантигенов тромбоцитов человека (Human Platelet Antigens, HPA) -1, -2, -3, -4, -5 и -15 определяли в 27 семьях, в которых родились дети с НАИТ. Для диагностики НАИТ использовали следующие критерии: 1) наличие тромбоцитопении у новорожденного; 2) отсутствие тромбоцитопении и повышенного количества тромбоцит-ассоциированных IgG у матери, 3) наличие в плазме /сыворотке матери антител, реагирующих с тромбоцитами отца. Генотипирование выявило наличие несовместимости по HPA аллоантигенам у 23 из 27 обследованных семей. В 16 (70%) из 23 семей обнаружены HPA-1 конфликты. В 8 случаях матери оказались гомозиготными носителями редкого HPA-1b аллеля, а в других 8 – HPA-1a аллеля, что явилось причиной несовместимости с HPA-1a и HPA-1b аллоантигенами плода/новорожденного. В 5 (22%) из 23 семей обнаружена несовместимость по HPA-15 (HPA-15a, n=2, и -15b, n=3), в 1 (4%) семье по HPA-5b и в 1 (4%) семье по HPA-3b аллоантигенам.

Заключение. Основными причинами НАИТ в России являются конфликты по HPA-1a и -1b, а вторыми по частоте – конфликты по HPA-15 аллоантигенам.

Ключевые слова: тромбоциты, неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения, аллоантигены тромбоцитов человека, российская популяция.

Maternal incompatibilities with fetal human platelet alloantigens -1a, -1b and -15 are the main causes of neonatal alloimmune thrombocytopenia in Russia

S.G. KHASPEKOVA¹, L.L. GOLOVKINA², E.K. DONUSH³, N.V. GOLUBEVA¹, O.N. SHUSTOVA¹, A.V. MAZUROV¹

¹National Medical Research Center for Cardiology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center for Hematology, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia;

³Russian Pediatric Clinical Hospital, Russian Ministry of Health, Moscow, Russia

Summary

The aim. Mechanisms underlying the development of neonatal alloimmune thrombocytopenia (NAIT) in in Russia have been studied.

Materials and methods. Genetic polymorphisms of human platelet alloantigens (HPA) -1, -2, -3, -4, -5, and -15 were evaluated in 27 families having the newborns with NAIT. NAIT was diagnosed according to the following criteria: (1) newborn with thrombocytopenia; (2) mother with no thrombocytopenia and no increase of platelet associated IgG, (3) presence of antibodies reacting with paternal platelets in maternal plasma / serum. HPA genotyping revealed incompatibilities in 23 out of 27 tested families. In these 23 families HPA-1 conflicts were detected in 16 ones (70%). In 8 cases mothers were homozygous carriers of rare HPA-1b allele and in another 8 cases - of HPA-1a allele which caused incompatibilities with fetal HPA-1a and HPA-1b respectively. In 5 out of 23 families (22%) there were incompatibilities with fetal HPA-15 (HPA-15a, n=2 and HPA-15b, n=3), in 1 family - with HPA-5b (4%), and in 1 family – with HPA-3b (4%) alloantigens.

In conclusion the main causes of NAIT in Russia were HPA-1a and -1b conflicts and HPA-15 conflicts were the second frequent ones.

Keywords: platelets, neonatal alloimmune thrombocytopenia, human platelet alloantigens, Russian population.

БСА – бычий сывороточный альбумин

ГП – гликопротеины

ИТП – иммунная тромбоцитопения

НАИТ – неонатальная аллоиммунная тромбоцитопения

ТА-IgG – тромбоцит-ассоциированный иммуноглобулин G

ФСБ – фосфатный солевой буфер

ЭДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота

HPA – Human Platelet Alloantigens

Несовместимость матери и плода по аллоантигенам тромбоцитов (Human Platelet Alloantigens, HPA) является причиной неонатальной аллоиммунной тромбоцитопении (НАИТ) плода и новорожденных. Это заболевание встречается у 1 из 2000–3000 новорожденных и примерно в 10% случаев приводит к таким опасным осложнениям, как внутривенные кровотечения [1–3]. Большинство аллоантигенов системы HPA интегрированы в гликопротеины (ГП) тромбоцитов – ГП Пб-Ша, ГП Ib, ГП Ia и CD109. Полиморфизм (аллельные варианты) тромбоцит-специфических ан-

тигенов обусловлен или делецией, или заменой единичного нуклеотида в молекуле ДНК гена, что, соответственно, приводит к утрате или замене аминокислоты в белковой молекуле антигена. HPA аллоантигены, как правило, имеют два аллеля – «a» и «b». Организм матери вырабатывает антитела против HPA вариантов, которые отсутствуют на ее тромбоцитах, но представлены на тромбоцитах плода и отца. Эти антитела, проходя через плацентарный барьер, взаимодействуют с тромбоцитами плода, что приводит к их ускоренному разрушению и тромбоцитопе-

нии. В семьях с детьми, рожденными с НАИТ, зарегистрированы полиморфизмы более 30 НРА аллоантигенов [2–4]. У лиц белой расы США и большинства стран Европы дети с НАИТ чаще всего рождаются из-за несовместимости с матерями по НРА-1 аллоантигенам – до 70–80%. В подавляющем большинстве случаев мать, будучи гомозиготным носителем редкого НРА-1b аллеля, вырабатывает антитела против унаследованного от отца НРА-1a аллоантигена тромбоцитов плода. Конфликты НРА-5 являются второй по частоте причиной НАИТ в европейских популяциях (однако существенно реже, чем НРА-1 конфликты) – около 10–15%. Известно также, что в отличие от европейских популяций в Азии НАИТ главным образом развивается вследствие несовместимости по НРА-4 и НРА-5 аллоантигенам [2–7].

В настоящем исследовании впервые изучены полиморфизмы НРА аллоантигенов, вызывающие развитие НАИТ в российской популяции. В обследованной нами группе наиболее частой причиной НАИТ оказалась несовместимость по НРА-1 аллоантигенам, но с одинаковой частотой конфликтов по НРА-1a и -1b вариантам, а второй по частоте – несовместимость по НРА-15 аллоантигенам.

Материалы и методы

В исследование за период 2013–2017 гг. включено 27 семей из Российской Федерации, в которых рождены дети с НАИТ. Родители в этих семьях относили себя к русским (подавляющее большинство) или к другим европейским популяциям России. В исследование не включено ни одной семьи азиатского происхождения. Критерии диагностики НАИТ: 1) тромбоцитопения у новорожденного; 2) отсутствие тромбоцитопении и повышения тромбоцит-ассоциированных IgG (ТА-IgG) у матери, и 3) наличие в плазме /сыворотке матери антител, реагирующих с тромбоцитами отца. От всех родителей получено информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Комитетом по этике Национального медицинского исследовательского центра кардиологии.

Кровь для подсчета тромбоцитов собирали в пробирки с 5% этилендиаминтетрауксусной кислотой (ЭДТА) или 3,8% цитратом натрия в соотношении кровь/антикоагулянт 9/1 в обоих случаях. Тромбоциты подсчитывали в гематологическом анализаторе Abacus Junior B (Diatron Ltd., Австрия).

ТА-IgG определяли, используя для детекции иммуноглобулинов (Ig) на поверхности отмытых тромбоцитов ¹²⁵I меченные антитела козы против IgG человека (ИМТЕК, Москва, РФ) [8, 9]. Кровь, собранную в пробирки с ЭДТА, центрифугировали при 180 г 10 мин и отбирали обогащенную тромбоцитами плазму. Тромбоциты дважды отмывали в фосфатном солевом буфере (ФСБ; 150 мМ NaCl, 10 мМ фосфата натрия, pH 7,4), содержащем 5 мМ ЭДТА (ФСБ/ЭДТА) и ресуспендировали в ФСБ/ЭДТА с 1% бычьим сывороточным альбумином (БСА), доводя концентрацию тромбоцитов до 5·10⁸/мл. К 80 мкл суспензии тромбоцитов добавляли 20 мкл ¹²⁵I меченых антител против IgG человека (конечная концентрация 10 мкг/мл) и ин-

кубировали 30 мин при 37°C. Связанные с тромбоцитами и свободные радиоактивно меченные антитела разделяли центрифугированием через раствор 20% сахарозы и затем измеряли радиоактивность полученного осадка тромбоцитов. Количество ТА-IgG (связанные ¹²⁵I меченые антитела против IgG человека) на поверхности тромбоцитов здоровых доноров принимали за 100% (контроль). Повышенным считался уровень ТА-IgG более 200% от контрольных значений.

Антитромбоцитарные антитела в плазме/сыворотке матерей определяли с помощью иммуноферментного метода [8], используя в качестве мишени адгезированные на пластике тромбоциты отца. Плазму/сыворотку матерей получали в первую неделю после родов. Плазму получали из крови, собранной в пробирки с 3,8% цитратом натрия, после ее центрифугирования при 1500 г 20 мин, а сыворотку – после сбора крови в сухую пробирку, формирования сгустка крови (1 ч при 37°C) и его осаждения при 1500 г 20 мин. Плазму и сыворотку хранили при –70°C. Кровь отцов для получения отмытых тромбоцитов собирали в кислый цитрат-декстрозу (85 мМ цитрат натрия, 65 мМ лимонная кислота, 2% глюкоза) в соотношении кровь/антикоагулянт – 5/1. Обогащенную тромбоцитами плазму получали, центрифугируя кровь при 180 г 10 мин. Тромбоциты дважды отмывали в растворе Тироде/цитрат (137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 0,36 мМ NaH₂PO₄, 0,1% глюкозы, 30 мМ цитрата натрия, 1 мМ MgCl₂, pH 6,5) и ресуспендировали в растворе Тироде/HEPES (137 мМ NaCl, 2,7 мМ KCl, 0,36 мМ NaH₂PO₄, 0,1% глюкозы, 5 мМ HEPES, 1 мМ MgCl₂, pH 7,35) в конечной концентрации – 1·10⁸/мл. Отмытые тромбоциты вносили в лунки 96-луночного планшета (100 мкл в лунку), осаждали в течение 5 мин при 1500 г в бакет роторе и затем для более прочного прикрепления инкубировали 30 мин при 37°C. Не прикрепившиеся тромбоциты отмывали раствором Тироде / HEPES, затем вносили в лунки раствор Тироде/HEPES, содержащий 4% БСА, и инкубировали плашки 1 ч при 37°C для блокирования участков неспецифического связывания. После этого в лунки вносили плазму/сыворотку матерей в разных разведениях (титры – от 1/2 до 1/64, буфер разведения – Тироде/HEPES с 4% БСА). Тромбоциты инкубировали с плазмой/ сывороткой 40 мин при комнатной температуре, отмывали раствором Тироде/HEPES и затем инкубировали с 5 мкг/мл моноклональных антител 5F5 против IgG человека, конъюгированных с пероксидазой хрена (антитела предоставлены Е.Е. Ефремовым, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии МЗ РФ) 30 мин при 37°C. После отмывки, связавшиеся с тромбоцитами антитела выявляли, используя ортофенилендиамин в качестве субстрата пероксидазы, по уровню поглощения при 492 нм (A492) в планшетном спектрофотометре Thermo Scientific Multiskan Go (Thermo Fisher, Финляндия). Отрицательным контролем служили плазма/сыворотка здоровых доноров или отцов. В качестве положительного контроля использовали сыворотку с высоким титром антител против НРА-1a. Эта сыворотка не реагировала с тромбоцитами отцов, гомозиготных по более редкому НРА-1b аллелю. Реакцию считали положительной, когда значение A492 в тестируемом образце было, по крайней мере, в 2 раза выше, чем уровень отрицательного контроля.

Сведения об авторах:

Головкина Лариса Леонидовна – д.м.н., врач-гематолог, рук. лаб.

Донюш Елена Кронидовна – к.м.н., врач-гематолог, зав. отделением

Голубева Нина Владимировна – н.с.

Шустова Ольга Николаевна – м.н.с.

Мазуров Алексей Владимирович – д.б.н., проф., рук. лаб.

Контактная информация:

Хаспекова Светлана Георгиевна – к.б.н., с.н.с.

Тел.: +7(495)414-69-88 (раб.), +7(916)146-46-07 (моб.);

e-mail: svkh@list.ru

Конфликты по НРА аллоантигенам при НАИТ в российской популяции

Конфликтный аллоантиген	¹ n (%)	Титры аллоантител в плазме/сыворотке матери (против тромбоцитов отца)
НРА-1а	8 (35) ²	1/16–1/64
НРА-1а + НРА-2b	1	1/32
НРА-1а + НРА-3b	1	1/32
НРА-1b	8 (35) ²	1/16–1/64
НРА-1b + НРА-5а	2	1/16; 1/64
НРА-3b	1 (4) ³	1/16
НРА-5b	1 (4) ³	1/16
НРА-15а	2 (9) ³	1/4; 1/4
НРА-15b	3 (13) ³	1/4; 1/8; 1/8

¹ Из 23 зарегистрированных НРА конфликтов.

² В том числе комбинированные несовместимости НРА-1а + НРА-2b, НРА-3b и НРА-1b + НРА-5а.

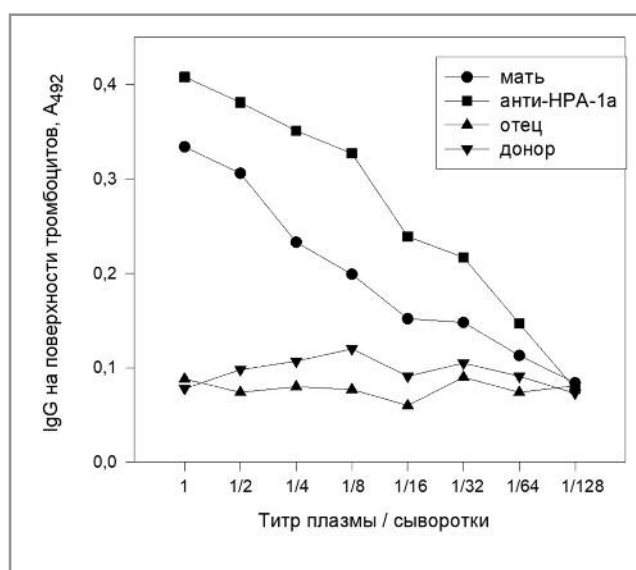
³ Изолированные несовместимости по одному аллоантигену.

Кровь для НРА генотипирования собирали в пробирку с ЭДТА и хранили при -70°C . Генотипирование НРА-1, -2, -3, -4, -5 и -15 аллелей проводили, используя набор BAG-gene НРА-TYPE (BAG Health Care, Лич, Германия) в соответствии с протоколом, рекомендованным производителем. В 15 семьях обследовали обоих родителей и новорожденного, в 12 семьях – только мать и новорожденного.

Результаты

В исследование включено 27 семей, в которых родились дети с НАИТ. Диагностику НАИТ проводили на основании следующих критериев: 1) тромбоцитопения у новорожденного, 2) отсутствие тромбоцитопении и повышенного уровня ТА-IgG у матери и 3) наличие в плазме/сыворотке матери антител, реагирующих с тромбоцитами отца. У всех новорожденных количество тромбоцитов, определяемое в первые 1–2 дня после рождения и до начала лечения внутривенным иммуноглобулином, оказалось $<100 \cdot 10^9/\text{л}$. Количество тромбоцитов в крови матерей определялось $>150 \cdot 10^9/\text{л}$, и ни у одной из них не зарегистрировано повышения уровня ТА-IgG ($<200\%$ от контрольного уровня у здоровых доноров). Таким образом, у всех матерей исключен диагноз иммунной тромбоцитопении (ИТП). Отсутствие ИТП у матерей исключало возможность трансиммунной тромбоцитопении у новорожденных, обусловленной переходом аутоантител от матери с ИТП в кровотоки плода [1]. ТА-IgG измеряли и у новорожденных: у всех детей обнаружено повышение этого показателя – от 250 до 550%, среднее \pm стандартное отклонение – $323 \pm 74\%$ от контрольного значения. Однако во всех случаях измерения проводили после начала лечения внутривенным IgG, что могло повлиять на результаты измерения IgG на поверхности тромбоцитов. Для обнаружения аллоантител в плазме/сыворотке матери мы исследовали их реакцию с отцовскими тромбоцитами, на которых представлены конфликтные антигены, общие с новорожденным, но отсутствующие на тромбоцитах матери. Тромбоциты новорожденных с тромбоцитопенией не использовали в этом анализе, потому что (1) они не доступны в достаточном количестве, и (2) эпитопы аллоантигенов на поверхности их тромбоцитов могли быть оккупированы материнскими аллоантителами. Все протестированные образцы плазмы/сыворотки реагировали с отцовскими тромбоцитами в титрах от 1/4 до 1/64 (см. рисунок, таблицу).

Для выяснения причин НРА несовместимости в 27 семьях, имеющих новорожденных с НАИТ, выполняли генотипирование НРА-1, -2, -3, -4, -5 и -15 аллоантигенов. НРА



Связывание аллоантител матери ребенка с НАИТ с тромбоцитами отца. Иммуноферментный анализ.

Мать с НРА-1b/1b, ребенок с НРА-1a/1b и отец с НРА-1a/1a генотипами. К адгезированным на пластике тромбоцитами отца добавляли в различных разведениях (титрах) плазму матери («мать», ●), ранее охарактеризованную анти-НРА-1а сыворотку («анти-НРА-1а», ■) (положительный контроль), плазму отца («отец», ▲) и плазму здорового донора («донор», ▼) (отрицательные контроли).

конфликты обнаружены в 23 из 27 семей (см. таблицу). Среди этих 23 семей в 16 (70%) выявлена несовместимость по НРА-1 аллоантигену с одинаковой частотой конфликтов по НРА-1а (мать – НРА-1b/b и ребенок с НРА-1а) и НРА-1b (мать – НРА-1а/1а, ребенок с НРА-1b) антигенам. В некоторых случаях конфликты по НРА-1 сочетались с другими возможными несовместимостями – НРА-1а + НРА-2b ($n=1$); НРА-1а + НРА-3b ($n=1$) и НРА-1b + НРА-5а ($n=2$). В 5 (22%) семьях зарегистрированы изолированные конфликты по НРА-15 аллоантигенам (2 по НРА-15а и 3 по НРА-15b). Таким образом, по частоте встречаемости несовместимости по НРА-15 оказалась на втором месте после несовместимости по НРА-1. Изолированный конфликт по НРА-3b антигену зарегистрирован в 1 (4%) семье и по НРА-5b – также в 1 (4%) семье. В 4 семьях генотипирование НРА-1, -2, -3, -4, -5 и -15 не выявило конфликтных ал-

лоантигенов, что, по-видимому, указывает на наличие несовместимости по другим аллоантигенам.

Наиболее высокие титры материнских антител, которые реагировали с тромбоцитами отца, зарегистрированы в семьях с HPA-1 конфликтами (как с HPA-1a, так и с HPA-1b) – от 1/16 до 1/64, а наиболее низкие – в семьях с HPA-15 конфликтами – от 1/4 до 1/8. В семьях с HPA-3b и HPA-5b несовместимостью в обоих случаях зарегистрированы титры антител – 1/16 (см. таблицу).

Обсуждение

В настоящей работе впервые изучены причины НАИТ в российской популяции. Наши данные показали, что в России частота встречаемости конфликтов по некоторым HPA антигенам, вызывающих развитие НАИТ, существенно отличается от таковых в других европейских популяциях. Известно, что у лиц белой расы США и большинства стран Европы наиболее частой причиной НАИТ является несовместимость по HPA-1a аллоантигену, когда мать, гомозиготная по более редкому HPA-1b аллелю, вырабатывает антитела против тромбоцитов плода, несущих унаследованный от отца HPA-1a вариант этого антигена. Такие конфликты регистрируются в 70–80% НАИТ в этих популяциях [2–6]. В нашей группе наиболее частой причиной несовместимости также оказались HPA-1 аллоантигены (70%, 16 из 23 семей с генетически зафиксированными несовместимостями), но с одинаковой частотой конфликтов по HPA-1a и по HPA-1b вариантам (по 8 случаев). Кроме того, второй, наиболее частой причиной НАИТ оказались HPA-15 конфликты – 22% (5 из 23). HPA-15 конфликты в ранее обследованных европейских популяциях встречаются реже и составляют по одним данным 4% [6], по другим – < 2% [4, 10, 11]. В большинстве европейских популяций второе место среди причин НАИТ занимает несовместимость по HPA-5b антигену с частотой около 10–15% [2–6]. Однако в нашей группе зарегистрирован лишь один конфликт по этому аллоантигену. Известно, что частота встречаемости разных аллельных вариантов HPA антигенов в России не отличается от других европейских популяций [12–15]. Поэтому единственное возможное объяснение столь большого вклада HPA-1b и HPA-15 конфликтов в развитие НАИТ в России – это более высокая вероятность аллоиммунизации матерей по этим аллоантигенам. Такое

явление может быть обусловлено особенностями распределения в российской популяции HLA антигенов, участвующих в презентации HPA-1b и HPA-15. В частности, в соответствии с этим предположением у доноров русского происхождения зарегистрирована высокая частота HLA гаплотипов HLA-DRB1*07:01, -DQB1*02 [16], наличие которых ассоциировано с продукцией HPA-1b аллоантител у HPA-1a/1a пациентов, которым проводились множественные переливания тромбоцитов [17].

В данной работе мы не проводили исследование специфичности материнских аллоантител по отношению к отдельным тромбоцитарным антигенам. В связи с этим HPA несовместимости, выявленные с помощью генотипирования, не подтверждены путем непосредственной регистрации антигенных мишеней соответствующих аллоантител. Однако используемый в нашей работе высокочувствительный метод определения антитромбоцитарных антител (иммуноферментный анализ с использованием в качестве мишени нативных тромбоцитов) позволил выявить разницу в титрах аллоантител при конфликтах по разным HPA антигенам. Наиболее низкие титры зарегистрированы при HPA-15, более высокие – при HPA-3 и -5 и наиболее высокие – при HPA-1 конфликтах. Низкие титры анти-HPA-15 аллоантител, скорее всего, обусловлены низким уровнем экспрессии этого аллоантигена, локализованного в CD109 белке, – около 1000 копий на 1 тромбоцит [4]. Уровни экспрессии HPA-1 и -3 аллоантигенов, локализованных в ГП IIb-IIIa (α IIb/ β 3 интегрин) и HPA-5 аллоантигена, локализованного в ГП Ia-IIa (α 2 β 1 интегрин), существенно выше – около 80 000 и 10 000 копий на 1 тромбоцит соответственно [18].

Заключение

В настоящей работе впервые зарегистрированы особенности патогенеза НАИТ в российской популяции. Оказалось, что, в отличие от других европейских популяций, главными причинами развития НАИТ в России являются несовместимость матери и плода по аллоантигенам HPA-1a и -1b и HPA-15.

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 16-04-00816).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Roberts IAG, Chakravotny S. Thrombocytopenia in the newborn. In Platelets. Third Edition. (Michelson AD, editor). Amsterdam, Boston, Heidelberg et al. Elsevier. Academic Press, 2013. P. 929-952. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300512
2. Bussel JB, Primiani A. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia: progress and ongoing debates. *Blood Reviews*. 2008; 22: 33–52. doi: 10.1080/17474086.2017.1346471
3. Zdravic D, Youghare I, Vadasz B, Li C, Marshall AH, Chen P et al. Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. 2016; 21: 19-27. doi: 10.2147/IJWH.S90753
4. Curtis BR, McFarland JG. Human platelet antigens – 2013. *Vox Sanguinis*. 2014; 106:93-102. doi: 10.1111/vox.12085
5. Mueller-Eckhardt C, Kiefel V, Grubert A, Kroll H, Weisheit M, Schmidt S, Mueller-Eckhardt G, Santos S. 348 cases of suspected neonatal alloimmune thrombocytopenia. *Lancet*. 1989; 1 (8634): 363-366. doi: 10.1016/S0140-6736(89)91733-9
6. Ghevaert C, Campbell K, Walton J, Smith GA, Allen D, Williamson LM, Ouwehand WH, Ranasinghe E. Management and outcome of 200 cases of fetomaternal alloimmune thrombocytopenia. *Transfusion*. 2007; 47: 901-910. doi: 10.1111/j.1537-2995.2007.01208.
7. Ohto H, Miura S, Ariga H, Ishii T, Fujimori K, Morita S. The natural history of maternal immunization against foetal platelet alloantigens. *Transfus Med*. 2004; 14:399-408. doi: 10.1111/j.1365-3148.2004.00535.x
8. Kuznetsov AI, Ivanov AL, Idelson LI, Mazurov AV. Different mechanisms of thrombocytopenia in patients with lymphoproliferative disorders. *Eur J Haematol*. 1992; 49: 113-118. doi: 10.1111/j.1600-0609.1992.tb00913.x
9. Khaspekova SG, Shustova ON, Golubeva NV, Vasiliev SA, Mazurov AV. Relationships of mean platelet volume and plasma thrombopoietin with glyco-calicin levels in thrombocytopenic patients. *Acta Haematologica*. 2015; 133: 295-299. doi: 10.1159/000362531
10. Berry JE, Murphy CM, Smith GA, Ranasinghe E, Finberg R, Walton J, Brown J, Navarrete C, Metcalfe P, Ouwehand WH. Detection of Gov system antibodies by MAIPA reveals an immunogenicity similar to the HPA-5 alloantigens. *Br J Haematol*. 2000; 110: 735-742. doi: 10.1046/j.1365-2141.2000.02170.x

11. Ertel K, Al-Tawil M, Santoso S, Kroll H. Relevance of the HPA-15 (Gov) polymorphism on CD109 in alloimmune thrombocytopenic syndromes. *Transfusion*. 2005; 45: 366-373. doi: 10.1159/000092578
12. Golovkina LL, Makarik T, Sudarikov AB. Distribution of HPA-genes and genotypes in the population of Russian unrelated donors. *Genes and Immunity*. 2005; 6(Suppl 1): S22. Special Issue: Abstracts of the 19th European Immunogenetics & Histocompatibility Conference. p. 36. doi: 10.1186/s40851-015-0013-4
13. Пчелина С.Н., Сироткина О.В., Шейдина А.М., Тараскина А.Е., Родыгина Т.И., Демина Е.П., Заботина А.М., Митупова М.И., Баженова Е.А., Беркович О.А., Шлякто Е.В., Шварцман А.Л., Шварц Е.И. Генетические факторы риска развития инфаркта миокарда у мужчин молодого возраста в северо-западном регионе России. *Кардиология*. 2007; 47. [Pchelina SN, Sirotkina OV, Shaidina AM, Taraskina AE, Rodygina TI, Demina EP, Zabolina AM, Mitupova MI, Bazhenova E. A., Berkovich OA, Shlyakhto EV, Shvartsman AL, Shvarts EI Genetic risk factors for the development of myocardial infarction in young men in the northwestern region of Russia. *Cardiology*. 2007; 47. (In Russ.)].
14. Golovkina LL, Atroshchenko G, Pushkina T. Immunogenetic parameters of HPA in Russian unrelated donors. *Vox Sanguinis*. 2010; 99 (Suppl):s2. Special Issue: Abstracts of the XIth European Symposium on Platelet and Granulocyte Immunobiology. p. 43.
15. Головкина Л.Л., Атрощенко Г.В., Пушкина Т.Д., Михайлова Е.А., Исаев В.Г. Распределение HPA-генов у больных и относительный риск аллоиммунизации при трансфузиях тромбоцитов. *Трансфузиология*. 2011; 12(2): 36-37. [Golovkina LL, Atroshchenko GV, Pushkina TD, Mikhailova EA, Isaev VG The distribution of HPA-genes in patients and the relative risk of alloimmunization in platelet transfusions. *Transfusiology*. 2011; 12 (2): 36-37. (In Russ.)].
16. Хамаганова Е.Г., Кузьминова Е.П., Чапова Р.С., Гапонова Т.В., Савченко В.Г. HLA-A*/B*C*/DRB1*/DQB1*-гены и гаплотипы у доноров костного мозга регистра ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, самоопределившихся как русские. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 62 (2): 65-70. doi: 10.1182/blood-2007-02-071282 [Khamaganova EG, Kuzminova EP, Chapova RS, Gaponova TV, Savchenko VG HLA-A*/B*C*/DRB1*/DQB1*-genes and haplotypes in bone marrow donors of the FGBU "Hematology Research Center" Register of the Ministry of Health of Russia, self-determined as Russians. *Hematology and transfusiology*. 2017; 62 (2): 65-70. (In Russ.)]. doi: 10.1182/blood-2007-02-071282
17. Golovkina LL, Pushkina TD, Mikhailova EA, Savchenko VG. Genetic risk factors in humoral immune response to platelet antigens HLA and HPA systems in multitransfused hematological patients. *Haematologica*. 2015; 100(Suppl): s1. Special Issue: Abstracts of the 20-th Congress of the European Hematology Association. p. 630. doi: 10.5581/1516-8484.20120043
18. Ikeda Y, Matsubara Y, Kamata T. Platelet immunology: structure, functions and polymorphism of membrane glycoproteins. In: Platelets in hematologic and cardiovascular disorders. (Gesele P, Fuster V, Lopez JA, Page CP, Vermeylen J, ed). Cambridge: Cambridge University Press; 2008. P. 21-36. doi: 10.20471/apr.2017.53.01.04

Поступила 15.03.2018