

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧИЙ ДОНОРА И РЕЦИПИЕНТА ПО ТРОМБОЦИТСПЕЦИФИЧЕСКИМ АНТИГЕНАМ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ НЕЙТРОПЕНИИ И ТРОМБОЦИТОПЕНИИ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ АЛЛОМИЕЛОТРАНСПЛАНТАЦИИ

Л.Л. Головкина, Р.М. Кутыина
ГУ Гематологический научный центр РАМН, Москва

Цель исследования — изучить влияние различий реципиента и донора по тромбоцитспецифическим антигенам системы HPA (Human Platelet Antigens) на длительность нейтропении и тромбоцитопении после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК).

Материалы и методы. В исследование включены 40 пациентов в возрасте от 19 до 55 лет (медиана — 28,5) после алломиелотрансплантации от Hupap Leucocyte Antigens (HLA) идентичных сибсов (соотношение мужчины — женщины 1:1). Для большинства больных (94%) источником ГСК был костный мозг. Кондиционирование проводили в миелоаблативном ($n=28$ больных) режиме и режиме пониженной интенсивности ($n=12$ больных). О начале выхода больных из агранулоцитоза после трансплантации ГСК судили по достижению значения числа нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$. Началом восстановления количества тромбоцитов периферической крови считали достижение значения $50 \times 10^9/\text{л}$ после прекращения трансфузий тромбоцитосодержащих сред. Идентификацию 8 аллельных генов «a» и «b» локусов HPA-1, -2, -3 и -5 выполняли методом полимеразной цепной реакции с использованием аллельспецифических праймеров. Серологическое HLA-типирование проводили в микролимфоцитотоксическом тесте с применением панелей специфических сывороток.

Результаты. Основным критерием распределения больных на группы — HPA-идентичные (1-я группа), HPA-совместимые (2-я группа) и HPA-несовместимые (3-я группа) — являлась идентичность или качественная характеристика различия их с донором ГСК по HPA-генам с точки зрения непривнесения нового антигена системы HPA с трансплантированными ГСК. Показано, что у больных, которым трансплантировали стволовые клетки от HPA-идентичного/совместимого донора, восстановление числа нейтрофилов и тромбоцитов происходило быстрее по сравнению с пациентами, которым алломиелотрансплантация выполнена от HPA-несовместимого донора. У реципиентов первых двух групп длительность агранулоцитоза составила 13,45 и 14,3 дня; у реципиентов 3-й группы — 19 дней. Эта закономерность проявлялась независимо от режима кондиционирования и формы лейкоза. Восстановление количества тромбоцитов происходило в более короткие сроки у больных 1-й (16,22 дня) и 2-й (18,2 дня) групп по сравнению с пациентами 3-й группы (24,2 дня).

Заключение: несовместимость по HPA может влиять на длительность восстановления нейтрофилов и тромбоцитов после алломиелотрансплантации.

Ключевые слова: алломиелотрансплантация, тромбоцитспецифические антигены, агранулоцитоз, тромбоцитопения, трансфузии тромбоцитов

INFLUENCE OF PLATELET ANTIGENS DIFFERENCES BETWEEN DONOR AND RECIPIENT ON NEUTROPENIA AND THROMBOCYTOPENIA DURATION AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION

L.L. Golovkina, R.M. Kutyina
Hematological Research Center of RAMS, Moscow

Purpose: to study influence of platelet antigens system (HPA — Human Platelet Antigens) differences between donor and recipient on neutropenia and thrombocytopenia duration after hematopoietic stem cells transplantation (HSCT).

Materials and methods: 40 patients at the age from 19 till 55 years (a median age ~ 28.5) after allogeneic HSCT from HLA-identical sibling are included in the study. For the majority of patients (94%) a source of haematopoietic stem cells (HSC) were a bone marrow. 28 patients received myeloablative conditioning regimens and 12 patients — a lowered intensity conditioning. Achievement of $0.5 \times 10^9/\text{l}$ or more considered as beginning of neutrophil count recovery. As the beginning of platelet count recovery considered achievement value of $50 \times 10^9/\text{l}$ after platelet transfusions stopping. Identification of eight allele «a» and «b» genes HPA-1, -2, -3 and -5 locuses performed by polymerase chain reaction (PCR) with use allele-specific primers. Serological HIA-typing performed by microlymphocytotoxic test with use of specific serum panels.

Results: the basic criterion of patient groups distribution (HPA-identical — 1st group; HPA-compatible — 2nd group; HPA-incompatible — 3rd group) was identity or qualitative characteristic of their differences with donor for HPA-genes. Earlier neutrophils and platelet counts recovery in patients transplanted from HPA-identical/compatible donor in comparison with patients with HPA-incompatible transplant, it is shown. In first two groups neutropenia duration was 13.45 and 14.3 days, respectively; in 3 groups — 19.0 days. This pattern of recovery was shown irrespective of conditioning regimens and leukemia type. Platelet recovery occurred earlier in patients of 1st (16.22 days) and 2nd groups (18.2 days) in comparison with patients of 3rd groups (24.2 days).

Conclusion: HPA-incompatibility can influence neutrophils and platelet recovery duration after allogeneic HSCT.

Key words: allogeneic hematopoietic stem cells transplantation (allo-HSCT), HPA, neutropenia, thrombocytopenia, platelet transfusions

Изучение факторов, влияющих на восстановление показателей периферической крови, особенно числа нейтрофилов и тромбоцитов, у больных после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) имеет большое значение. Это связано с тем, что одной из причин ранней летальности больных в посттрансплантационном периоде явля-

ются инфекционные осложнения, развивающиеся в период агранулоцитоза, а риск появления геморрагических осложнений тем выше, чем длительнее период тромбоцитопении.

Восстановление показателей периферической крови напрямую зависит от приживления трансплантированных ГСК, что в свою очередь определя-

ется степенью совместимости донора и реципиента по антигенам главного комплекса гистосовместимости — HLA (Human Leucocyte Antigens) [1, 2]. При этом, как правило, не учитывают соответствие антигенной структуры эритроцитов и тромбоцитов. Особенности приживления эритроцитов при трансплантации ГСК от донора, имеющего иную, чем у реципиента, группу крови, подробно изложены в работе Л.П. Поречиной [3]. Влияние расхождений донора и реципиента по Human Platelet Antigens (HPA) генам на результаты алломиелотрансплантации изучали 2 группы исследователей [4, 5], которые оценивали частоту развития реакции трансплантат против хозяина, сроки приживления мегакариоцитарного ростка кроветворения (по числу дней со значением тромбоцитов $<20 \times 10^9/\text{л}$), количество выполненных в период тромбоцитопении трансфузий тромбоцитов и не выявили каких-либо отличий между изучаемыми группами больных, так как в исследование были включены пациенты с поражением костного мозга цитомегаловирусной инфекцией.

Известно, что для пролиферации стволовых клеток и некоммутированных клеток-предшественниц гемопоэза необходим контакт с клетками микроокружения и внеклеточным матриксом костного мозга, осуществляемый за счет большого числа адгезивных молекул [6, 7]. Пролиферативный потенциал клеток зависит от плотности этого контакта. К адгезивным молекулам относят гликопротеины (ГП) тромбоцитов [8, 9], являющиеся интегринами и экспрессированные на CD34⁺-клетках и клетках-предшественницах гемопоэза [1, 10–13]. В связи с этим правомочным является вопрос о значении для процессов восстановления показателей периферической крови такого несоответствия локализованных на гликопротеидах антигенов системы HPA, когда происходит привнесение с трансплантированными клетками тромбоцитарных антигенов, отсутствующих у реципиента. Мы исходили из предположения, что различия реципиента и донора по аллотипическим вариантам HPA могут оказывать влияние на длительность нейтропении и тромбоцитопении у больных после алломиелотрансплантации.

Материалы и методы

Методом исследования служила полимеразная цепная реакция (ПЦР), для постановки которой использовали ДНК, выделенную на специальных фильтрах и по методике фирмы «Protrans» (Германия) из лейкоцитов периферической крови доноров и ядродержащих клеток костного мозга больных после селективного лизиса эритроцитов. ПЦР с аллельспецифическими праймерами для идентификации 8 аллельных генов «а» и «b» локусов HPA-1, -2, -3 и -5 (фирма «Protrans», Германия) выполняли по методике, предложенной производителем. Интерпретацию результатов осуществляли в ультрафиолетовых лучах с длиной волны 312 нм после окрашивания ДНК 1% бромистым этидием и проведения

электрофореза в 2% агарозном горизонтальном геле в течение 20 мин при 200 В. Постановку реакции считали корректной при получении 2 полос — продуктов амплификации внутреннего контроля и испытуемого образца ДНК. Серологическое HLA-типирование проводили в микролимфоцитотоксическом тесте с использованием панелей специфических сывороток фирмы «Гисанс» (Санкт-Петербург) и республиканской станции переливания крови МЗ Республики Беларусь (Минск). Сравнение 2 количественных выборок (число доз перелитых тромбоцитов, количество трансфузий тромбоцитов, длительность нейтропении после трансплантации ГСК, сроки восстановления тромбоцитов) проводили при помощи непараметрического Т-критерия Манна — Уитни.

Результаты

Обследовали 100 HLA-идентичных sibсов. Трансплантация ГСК была выполнена 50 больным с разными формами лейкозов от HLA-идентичных братьев или сестер, лимфоциты которых были ареактивны в смешанной культуре с лимфоцитами больного. Возраст больных колебался от 19 до 55 лет (медиана — 28,5), соотношение мужчины — женщины 1:1. Для большинства больных (94%) источником ГСК был костный мозг. Кондиционирование перед трансплантацией ГСК проводили в миелоаблативном ($n=34$) режиме и режиме пониженной интенсивности ($n=16$).

Основным критерием распределения больных на группы — HPA-идентичные (1-я группа, $n=11$), HPA-совместимые (2-я группа, $n=12$) и HPA-несовместимые (3-я группа, $n=17$) — являлись идентичность или качественные различия с донором по HPA-генам с точки зрения непривнесения нового антигена системы HPA трансплантированными ГСК. HPA-совместимыми считали реципиентов с гетерозиготными вариантами аллелей HPA, получивших ГСК от доноров с различающимися аллельными генами в гомозиготном состоянии. В группу больных, HPA-несовместимых с донором, вошли гомозиготные реципиенты с трансплантированными ГСК от гетерозиготных доноров и реципиенты, отличающиеся от доноров по аллелям целого локуса.

О начале выхода больных из агранулоцитоза после трансплантации ГСК судили по достижению значения числа нейтрофилов $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$. Началом восстановления количества тромбоцитов периферической крови считали достижение значения $50 \times 10^9/\text{л}$ после прекращения трансфузий тромбоцитосодержащих сред. Из подсчета были исключены больные ($n=10$) с ранним рецидивом после трансплантации ГСК, с фиброзом стромы костного мозга, несостоятельностью трансплантата, а также пациенты, получавшие противовирусные препараты в лечебных дозах из-за их миелотоксического эффекта.

Полученные результаты представлены в табл. 1, из которой следует, что длительность нейтропении у больных 1-й и 2-й групп была достовер-

но короче, чем у пациентов 3-й группы. У реципиентов первых двух групп этот срок составлял 13,45 и 14,3 дня; у реципиентов 3-й группы — 19 дней ($p=0,000$ и $p=0,003$ соответственно). Эта закономерность проявлялась независимо от режима кондиционирования и формы лейкоза (табл. 2).

После трансплантации ГСК происходит снижение показателей тромбоцитов периферической крови. Восстановление числа тромбоцитов до значения $50 \times 10^9/\text{л}$ происходило в более короткие сроки у больных 1-й (16,22 дня) и 2-й (18,2 дня) групп по сравнению с пациентами 3-й группы (24,2 дня), $p=0,012$ и $p=0,037$ соответственно (табл. 3).

Нами проанализировано влияние совместимости НРА-генов реципиента и донора на число выполненных трансфузий и количество доз перелитых тромбоцитов во время тромбоцитопении у 12 больных без геморрагических осложнений. В указанный период пациентам было проведено 55 трансфузий и перелито 246 доз тромбоцитов. Изучаемые параметры не имели достоверных различий у больных 1-й и 2-й групп, в среднем им потребовалось 14 доз (диапазон 12—27) и 3,4 трансфузии тромбоцитов (диапазон 2—7). Больные 3-й группы нуждались в больших дозах тромбоцитов — в среднем 29,4 (диапазон 20—40) и большем количестве трансфузий — 6 (диапазон 3—9). Количество доз перелитых тромбоцитов достоверно отличалось в сравниваемых группах больных, число трансфузий тромбоцитов достоверных отличий не имело (табл. 4).

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что совместимость по НРА-генам между реципиентом и донором ГСК влияет на сроки восстановления нейтрофилов до значения $0,5 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов до значения $50 \times 10^9/\text{л}$, количество доз переливаемых тромбоцитов в период тромбоцитопении. Совместимость по НРА-генам может служить прогностическим фактором определения сроков восстановления нейтрофилов и тромбоцитов периферической крови, что в свою очередь позволит планировать число доз тромбоцитов, необходимых для трансфузий.

Выводы нашей работы частично согласуются с данными группы испанских исследователей [4], давших аналогичную трактовку понятия НРА-совместимости реципиента и донора. Авторы показали, что у больных с гетерозиготными аллелями НРА, которым трансплантировали ГСК от гомозиготных доноров, т.е. совместимых с реципиентом (авторы называли такое сочетание НРА-генов совместимостью в направлении донор против реципиента), число тромбоцитов до значения $20 \times 10^9/\text{л}$ восстанавливалось на 9 дней быстрее, чем у больных, которым

Таблица 1. Длительность восстановления числа нейтрофилов до значения $0,5 \times 10^9/\text{л}$ у больных после алломиелотрансплантации в зависимости от совместимости по НРА-генам с донором (количество дней)

Показатель	Группа больных		
	НРА-идентичные (n=11)	НРА-совместимые (n=12)	НРА-несовместимые (n=17)
Среднее значение	13,45	14,3	19,0
Диапазон	10—19	10—18	14—26
Достоверность, p	0,302	0,003	—
	*<0,001		

*Здесь и в табл. 3 — различия в длительности восстановления нейтрофилов у реципиентов, имеющих НРА-идентичного и НРА-несовместимого донора.

Таблица 2. Длительность восстановления числа нейтрофилов до значения $0,5 \times 10^9/\text{л}$ у больных после алломиелотрансплантации в зависимости от диагноза и режимов кондиционирования (количество дней)

Фактор	Группа больных		Достоверность, p
	НРА-идентичные/совместимые	НРА-несовместимые	
Режим кондиционирования			
миелоаблативный	13,8	19,14	<0,001
пониженной интенсивности	13,4	17,33	0,036
Диагноз			
ХМЛ	13,9	20,6	0,026
ОЛ	14,0	18,5	<0,001

Примечание. ХМЛ — хронический миелоидный лейкоз. ОЛ — острый лейкоз.

Таблица 3. Длительность восстановления числа тромбоцитов до значения $50 \times 10^9/\text{л}$ у больных после алломиелотрансплантации в зависимости от совместимости по НРА-генам с донором (количество дней)

Показатель	Группа больных		
	НРА-идентичные (n=9)	НРА-совместимые (n=10)	НРА-несовместимые (n=15)
Среднее значение	16,22	18,2	24,2
Диапазон	10—21	12—30	12—38
Достоверность, p	0,539	0,037	—
	0,012		

Таблица 4. Число доз и трансфузий тромбоцитов, потребовавшихся больным в период агранулоцитоза после алломиелотрансплантации, в зависимости от совместимости по HPA-генам с донорами

Группы больных	Среднее число доз тромбоцитов	Диапазон	Достоверность, <i>p</i>	Среднее число трансфузий тромбоцитов	Диапазон	Достоверность, <i>p</i>
HPA-идентичные/совместимые	14,14	12—27	<0,05	3,4	2—7	>0,05
HPA-несовместимые	29,4	20—40		6,0	3—9	

трансплантировали HPA-несовместимые гемопоэтические клетки (реципиент имел гомозиготные, а донор — гетерозиготные аллели HPA). Что касается количества доз перелитых тромбоцитов, то в указанной работе не были выявлены различия у обследованных групп больных. Причина наших расхождений заключается в том, что авторы анализировали параметры проводимой трансфузионной терапии без учета геморрагических осложнений у больных в период тромбоцитопении. Число доз перелитых тромбоцитов будет находиться в прямой зависимости от тяжести геморрагических проявлений.

Причины влияния совместимости по HPA на сроки выхода больных из нейтропении и тромбоцитопении после алломиелотрансплантации не ясны и требуют изучения. Возможны следующие объяснения. Для пролиферации стволовых клеток и их потомков необходима адгезия к клеткам микроокружения. Адгезия происходит за счет большого числа молекул, присутствующих на стромальных клетках, остеобластах [6]. После трансплантации ГСК стромальные клетки костного мозга восстанавливаются из сохранившихся предшественниц и по своей природе принадлежат реципиенту (хозяину), а не донору, т.е. не происходит переноса клеток микроокружения костного мозга донора при их внутривенном введении (нетрансплантательность костномозговой стромы) [14]. В работе Н.И. Дризе [14] доказано, что «в основе локальной регуляции кроветворения лежат кооперативные взаимодействия стромальных и кроветворных клеток, носящие двусторонний характер. Стромальные клетки влияют на гемопоэз, а от качества кроветворения зависит функционирование стромального микроокружения». Кроме того, пролиферация клеток-предшественниц зависит от плотности контакта между ними и клетками микроокружения костного мозга. Степень сродства зависит от конформационного соответствия антигенов адгезивных молекул, присутствующих на стромальных и пролиферирующих клетках. Неполное соответствие пространственной конфигурации адгезивных молекул вследствие аллельных различий их антигенов приведет к неполному контакту стволовых и частично детерминированных клеток с лигандами стромы, что повлияет на пролиферативную активность клеток гемопоэза и, следовательно, на сроки его восстановления после алломиелотрансплантации.

И.Л. Чертков и О.А. Гуревич [15] показали существование 2 типов регуляции кроветворения — дис-

танционного и локального. Дистанционная регуляция осуществляется ростовыми факторами со стимулирующим или ингибирующим действием. В настоящее время выявлено более 20 цитокинов и 18 интерлейкинов (ИЛ), участвующих в гемопоэзе [8]. Локальный тип регуляции, осуществляемый за счет контактного взаимодействия между стволовыми клетками, клетками-предшественницами с лигандами клеток микроокружения, является ответственным за «хоминг» и удержание гемопоэтических клеток в нишах костного мозга [7]. На клетках-предшественницах идентифицировано более 20 различных адгезивных рецепторов, относящихся к семейству интегринов и ответственных за контакт с лигандами внеклеточного матрикса (фибронектин, коллаген, ламинин или тромбоспондин) или с клетками микроокружения стромы костного мозга [8]. К семейству адгезивных молекул относят и ГП тромбоцитов [9].

В самых первых работах M.V. Berridge и соавт. [16] и J.K. Fraser и соавт. [17] были представлены доказательства присутствия GPIIb на полипотентных клетках-предшественницах миелоидного ряда. N.R. Emambokus и J. Frampton [2] также представили доказательства присутствия GPIIb на некоммитированных клетках-предшественницах. Затем по мере усовершенствования методических приемов в многочисленных исследованиях было установлено, что клетки-предшественницы гемопоэза вместе с антигеном CD34 экспрессируют на своей мембране специфические тромбоцитарные ГП [12, 14]: GPIIb/IIIa (CD61/CD41) [1, 13], GPIb (CD 42) [11, 18].

Более того, было выявлено прямое участие GPIIb в регуляции гемопоэза эмбриона мыши [2]. При отсутствии этого ГП происходило увеличение числа клеток-предшественниц гемопоэза, особенно миелоидного ростка кроветворения, не обладающих способностью к дифференцировке, в 1,5—2 раза.

GPIIb может оказывать и опосредованное влияние на гемопоэз через изменение функциональной активности адгезивных молекул VLA-4 (CD49d) и VLA-5 (CD49e), экспрессированных на CD34⁺-клетках костного мозга и ответственных за соединение клеток-предшественниц гемопоэза с фибронектином стромальных клеток и внеклеточного матрикса. Утрата данного ГП приводила к снижению адгезивной способности CD34⁺-клеток и как следствие — к уменьшению пролиферативной активности, способности к дифференцировке и снижению жизнеспособности в костномозговых «нишах» эмбриона мыши [2].

Являясь интегринными, ГП тромбоцитов (GPIa/IIa и GPIIb/IIIa) проводят сигналы в 2 направлениях: извне в клетку и наоборот [9]. При связывании лиганда с внеклеточной частью интегринов осуществляется трансформация лигандсвязывающего центра интегринов в активную форму. В процессе активации происходит изменение его конформационной структуры, повышается сродство к лиганду, что обеспечивает их более эффективное взаимодействие [19].

Различные клетки-предшественницы мегакариопоэза могут синтезировать такие цитокины, как ИЛ-6, ИЛ-1 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), оказывающие влияние на пролиферацию и функционирование стромальных клеток костного мозга [20]. Регуляция пролиферации и дифференцировки миелоидного ряда осуществляется теми же цитокинами [21]. Мы полагаем, что совместимость стромальных клеток хозяина и трансплантированных стволовых клеток донора по гликопротеидным комплексам тромбоцитов, индикатором которой могут быть НРА, может способствовать более быстрому восстановлению лейкоцитов после трансплантации ГСК за счет синтеза ГМ-КСФ клетками-предшественницами мегакариопоэза вследствие их активации после более плотной адгезии к клеткам микроокружения костного мозга. Кроме

того, установлено, что ростовые факторы ГМ-КСФ, ИЛ-3 и КИТ-лиганд являются физиологическими активаторами антигенов VLA-4 и VLA-5. Стимуляция этих антигенов приводит к повышению адгезии кроветворных клеток к фибронектину [13, 22].

Из этого следует, что совместимость по ГП тромбоцитов может оказывать прямое или опосредованное влияние на локальный и/или дистанционный тип регуляции гемопоэза. Возможно, есть иные механизмы, требующие изучения.

Приживление ГСК, рассматриваемое как кульминационный эффект комплекса событий, при которых циркулирующие клетки приобретают статус оседлых тканевых клеток костного мозга, представляет собой сложный, динамичный, многоступенчатый процесс, регулирующийся совокупностью взаимодействия адгезивных молекул различных клеток с их лигандами, ростовых факторов, белков внеклеточного матрикса [23]. Нарушение в любом звене этой кооперации может вызвать изменение последующих событий, вплоть до их полной блокировки. Полагаем, что несовместимость по НРА способна привести к изменению адгезивного профиля трансплантированных клеток-предшественниц гемопоэза, снижению их пролиферативной активности и увеличению времени приживления, что в совокупности с другими факторами отражается на длительности восстановления нейтрофилов и тромбоцитов.

Л и т е р а т у р а

1. Debili N., Robin C., Schiavon V. et al. Different expression of CD41 on human lymphoid and myeloid progenitors from adults and neonates. *Blood* 2001;97:2023—30.
2. Emambokus N.R., Frampton J. The glycoprotein IIb molecule is expressed on early murine hematopoietic progenitors and regulates their numbers in sites of hematopoiesis. *Immunity* 2003;19(1):33—45.
3. Порешина Л.П. Эритроцитарный химеризм при близкородственной аллогенной трансплантации костного мозга (особенности проявления, классификация). Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 2004.
4. Garcia-Malo M.D., Corral J., Gonzalez M. et al. Human platelet antigen systems in allogeneic peripheral blood progenitor cell transplantation: effect of human platelet antigen mismatch on platelet engraftment and graft-versus-host disease. *Transfusion* 2004;44:771—6.
5. Rozman P., Karas M., Kosir A. et al. Are human platelet alloantigens (HPA) minor transplantation antigens in clinical bone marrow transplantation? *Bone marrow transplant* 2003;31(6):497—506.
6. Taichman R.S. Blood and bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche. *Blood* 2005;105(7):2631—9.
7. Verfaillie C.M. Adhesion receptors as regulators of the hematopoietic process. *Blood* 1998;92(8):2609—12.
8. Calvete J.J. Platelet integrin GPIIb/IIIa: structure-function correlation an update and lessons from other integrins. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;208(1):346—60.
9. Shattil S., Newman P.J. Integrins: dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood* 2004;104(6):1606—15.
10. Debili N., Issaad C., Masse J.M. et al. Expression of CD34 and platelet glycoproteins during human megakaryocytic differentiation. *Blood* 1992;80(12):3022—35.
11. Gomez-Espuch J., Corral J., Gonzalez-Conejero R. et al. Glycoprotein IIb/IIIa expression on hematopoietic stem cells: constitutive expression or platelet adhesion? *Blood* 1999;94(9):3271—3.
12. Kanaji T., Russel S., Cunningham J. et al. Megakaryocyte proliferation and ploidy regulated by the cytoplasmic tail of glycoprotein Ibp. *Blood* 2004;104(10):3161—8.
13. Lepage A., Leboeuf M., Cazenave J.-P. et al. The $\alpha_{IIb}\beta_3$ integrin and GPIb-V-IX complex identify distinct stages in the maturation of CD34+ cord blood cells to megakaryocytes. *Blood* 2000;96(13):4169—77.
14. Дризе Н.И. Кроветворные и стромальные клетки-предшественники в длительной культуре костного мозга. Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1990.
15. Чертков И.Л., Гуревич О.А. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение. М.: Медицина, 1984. с. 63—87.
16. Berridge M.V., Ralph S.J., Tan A.S. Cell-lineage antigens of stem cell-megakaryocyte-platelet lineage are associated with the platelet IIb—IIIa glycoprotein complex. *Blood* 1985;66:76—85.
17. Fraser J.K., Leahy M.F., Berridge M.V. Expression of antigens of the platelet glycoprotein IIb—IIIa complex on human hematopoietic stem cells. *Blood* 1986;68:762—9.
18. Ravid K. A tail with a leading role in megakaryocytes: the glycoprotein Ib. *Blood* 2004;104(10):3004—5.
19. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999.
20. Wickenhauser C., Lorenzen J., Thiele J. et al. Secretion of cytokines (Interleukins-1p, -3, and -6 and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor) by normal human bone marrow megakaryocytes. *Blood* 1995;85(3):685—91.
21. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Хорева М.В., Соколова Е.В. Система цитокинов, комплемента и современные методы иммунного анализа. М.: Медицина, 2001. с. 57—60.
22. Фаллер Д.М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. Пер. с англ. М.: Бином-Пресс, 2006.
23. Nilson S.K., Simmons P.J., Bertoncello I. Hemopoietic stem cell engraftment. *Exper Hematol* 2006;34:123—9.