

УДК 616-006.04

DOI:10.14427/jipai.2025.1.12

Экспрессия неклассических молекул главного комплекса гистосовместимости HLA-E иммунными клетками при гемобластозах В-клеточного происхождения

Е.А. Пашкина, В.В. Денисова, И.П. Скачков, В.И. Борисевич, О.С. Боева, В.А. Козлов

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», Новосибирск

Expression of non-classical HLA-E molecules by immune cells in B-cell derived blood cancers

E.A. Pashkina, V.V. Denisova, I.P. Skachkov, O.S. Boeva, V.A. Kozlov

Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology", Novosibirsk, Russia

Аннотация

Кроме «классических» молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса, к которым относятся антигены HLA-A, HLA-B и HLA-C, обладающие, как известно из литературных источников, крайне высокой полиморфностью, существуют также и неклассические молекулы, отличающиеся крайне ограниченным числом аллельных вариантов. К неклассическим молекулам относятся в том числе и HLA-E, которая представлена всего двумя аллельными вариантами. Данная молекула, так же как и классические молекулы МНС, играет значительную роль в иммунном ответе благодаря своему участию в презентации пептидов при иммунологическом надзоре. HLA-E способна презентировать пептиды от классических молекул МНС I класса, «предъявляя» их NK-клеткам, а также выполнять ряд других функций при взаимодействии с иммунокомпетентными клетками. В зависимости от различных факторов HLA-E может ингибировать или активировать иммунокомпетентные клетки. Данная молекула экспрессируется мононуклеарными лейкоцитами, а именно Т- и В-лимфоцитами, моноцитами и макрофагами, а также опухолевыми клетками. В настоящее время известно, что HLA-E вносит свой вклад в патогенез ряда онкозаболеваний, в том числе и гемобластозов, включая лейкозы и лимфомы, поэтому целью данного исследования была оценка экспрессии HLA-E иммунными клетками пациентов с различными гемобластозами. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что при развитии лейкозией В-клеточного происхождения, множественной миеломы (ММ) и лимфомы клеток мантийной зоны (ЛКМЗ) наблюдаются статистически значимые изменения экспрессии HLA-E на иммунокомпетентных клетках. Доля Т-лимфоцитов, несущих на своей поверхности HLA-E, была приблизительно в 2,5 раза выше у пациентов с ММ и ЛКМЗ по сравнению со здоровыми лицами из группы контроля. В то же время среди моноцитов при ММ наблюдалось увеличение процента клеток, экспрессирующих HLA-E, тогда как при ЛКМЗ этот показатель снижался. По-

Summary

In addition to the classical molecules of the major histocompatibility complex (MHC) class I, HLA-A, HLA-B and HLA-C, which are extremely polymorphic, there are also non-classical molecules with an extremely limited number of allelic variants. Non-classical molecules include HLA-E, which is represented by only two allelic variants. This molecule, like classical MHC molecules, plays a significant role in the immune response due to its participation in the presentation of peptides during immunological surveillance. HLA-E is capable of presenting peptides from classical MHC class I molecules, "presenting" them to NK cells, and also performing a number of other functions when interacting with immunocompetent cells. Depending on various factors, HLA-E can inhibit or activate immunocompetent cells. This molecule is expressed by mononuclear leukocytes, namely T and B lymphocytes, monocytes and macrophages, as well as tumor cells. Currently, HLA-E is known to contribute to a number of oncological diseases, including leukemia and lymphoma, so the aim of this study was to evaluate HLA-E expression by immune cells of patients with various hemoblastoses. Our data indicate that statistically significant changes in HLA-E expression on immunocompetent cells are observed during the development of B-cell leukemia, multiple myeloma (MM) and mantle cell lymphoma (MCL). The proportion of T lymphocytes carrying HLA-E on their surface was approximately 2.5 times higher in patients with MM and MCL compared to healthy individuals from the control group. At the same time, among monocytes in MM, an increase in the proportion of cells expressing HLA-E was observed, whereas in MCL this indicator decreased. Our results indicate a potential role of HLA-E expression on healthy immune cells in the formation of the tumor microenvironment and maintaining immunosuppression against tumor cells in such forms of hemoblastoses as MM and MCL.

лученные нами результаты указывают на потенциальную роль экспрессии HLA-E на здоровых клетках иммунной системы в формировании опухолевого микроокружения и поддержании иммуносупрессии в отношении опухолевых клеток при таких формах гемобластозов, как ММ и ЛКМЗ.

Ключевые слова

Главный комплекс гистосовместимости, множественная миелома, лимфома клеток мантийной зоны, иммунокомпетентные клетки.

Введение

Согласно литературным данным, кроме классических молекул главного комплекса гистосовместимости (МНС) I класса, HLA-A, HLA-B и HLA-C, обладающих крайне высокой полиморфностью, существуют также неклассические молекулы с крайне ограниченным числом аллельных вариантов, к которым относится и молекула HLA-E. Четвертичная структура HLA-E идентична таковой у классических молекул первого класса и состоит из двух полипептидных нитей, а именно из инвариантной лёгкой цепи β -2-микроглобулина, идентичного для всех молекул HLA, относящихся к I классу, и тяжёлой α -цепи, которая состоит из четырёх основных доменов, кодируется геном HLA и имеет различную первичную структуру в зависимости от аллельного варианта [1]. Основной функцией молекулы HLA-E в регуляции иммунного ответа считается презентация пептидов классических молекул МНС I, вследствие чего ингибируется цитотоксическая активность NK-клеток через взаимодействие с CD94/NKG2A [2]. Тем не менее, в настоящее время установлено, что HLA-E также может презентировать и другие пептиды, которые распознаются T-клетками [3], кроме того, в зависимости типа рецептора, вовлечённого в распознавание, и типа пептида, влияющего на аффинность связи с рецептором, HLA-E в процессе презентирования пептидных эпитопов может ингибировать или же активировать клетки иммунной системы, благодаря чему возможно как ускользание от иммунологического надзора, развитие иммуносупрессии, так и уничтожение клетки с помощью лимфоцитов-киллеров, способных осуществлять контактный цитолиз.

В отличие от классических молекул HLA-A, HLA-B и HLA-C, обладающих огромным количеством аллельных вариантов, HLA-E представлена в 99% случаев всего двумя приблизительно одинаково распространёнными аллельными вариантами HLA-E*01:01 и HLA-E*01:03, частота встречаемости которых варьирует в различных

Keywords

Major histocompatibility complex, multiple myeloma, mantle cell lymphoma, immunocompetent cells.

популяциях. Оба указанных варианта различаются лишь одной аминокислотой в позиции 107 в первичной структуре α -цепи [4]. Возможны и иные полиморфизмы, однако их общий вклад крайне незначителен, и в различных популяциях представлены только 2 данные изоформы, что говорит о том, что балансирующий отбор действует на HLA-E, не позволяя увеличивать репертуар эпитопов, экспрессируемых в комплексе с данной молекулой.

Было показано, что две изоформы HLA-E отличаются по аминокислоте, которая не участвует в формировании бороздки для пептида [5]. Тем не менее, Strong и соавт. [6] выяснили, что замена Arg107 > Gly107 приводит к более высокой термической стабильности при связывании с тем же пептидом, что приводит к более стабильной экспрессии HLA-E*01:03 на поверхности клетки по сравнению с HLA-E*01:01. Более высокая стабильность потенциально также влияет на период полураспада молекулы, продлевая возможное время взаимодействия молекулы HLA с иммунными эффекторными клетками.

Несмотря на то, что мРНК HLA-E транскрибируется практически во всех органах и тканях, поверхностная экспрессия данной молекулы на большинстве клеток крайне слаба или отсутствует [7]. В нормальных условиях HLA-E присутствует на поверхности эндотелиальных клеток, а также ряда клеток иммунной системы, таких как лимфоциты, моноциты и макрофаги, уровень экспрессии регулируется под воздействием некоторых цитокинов.

В случае солидных опухолей и гемобластозов показано повышение уровня экспрессии HLA-E, что связано с ускользанием опухоли от контактного киллинга NK-клетками. Fisher и соавт. предположили, что компоненты оси NKG2a/HLA-E также относятся к чекпойнтам и могут быть рассмотрены в качестве перспективной мишени для таргетной терапии при онкопатологии [8]. Было получено моноклональное антитело, специфичное к HLA-E, и в настоящее время проходят

доклинические испытания эффективности при онкологии применения препарата на основе данного антитела [9]. Важно отметить, что, несмотря на значительное количество современных научных исследований, свидетельствующих о повышенном уровне экспрессии HLA-E на опухолевых клетках различного происхождения, наиболее часто усиленная экспрессия данной молекулы наблюдалась именно в случае гемобластозов [10].

У пациентов с миеломой на CD38⁺ клетках было обнаружено увеличение экспрессии HLA-E [11]. Кроме того, в группе пациентов с высоким уровнем HLA-E было продемонстрировано увеличение количества эффекторных CD4 и CD8 Т-клеток, экспрессирующих высокие уровни PD-1 и TIM-1, а также повышение доли регуляторных Т-клеток [12]. Применение ингибирующего препарата CREB1, действие которого связано со снижением детектируемого уровня экспрессии HLA-E на клетках лейкомии и, как следствие, усилением активности цитотоксических NK-клеток, смогло восстановить противоопухолевый ответ, опосредованный NK-клетками, против клеточных линий множественной миеломы и образцов опухолевых клеток, полученных от пациентов с ММ [13]. В случае лимфомы Ходжкина при проведении иммуногистохимического исследования был отмечен повышенный уровень HLA-E в образцах ткани пациентов, причём как на опухолевых клетках, так и в окружающей ткани [14].

Как уже было сказано выше, аллель HLA-E*01:03 связана с повышенным уровнем экспрессии HLA-E вследствие стабилизации молекулы. Согласно литературным данным, при хроническом лимфоцитарном лейкозе наличие аллели HLA-E*01:03 коррелирует с повышенными уровнями растворимой sHLA-E в плазме и представляет собой независимый прогностический фактор раннего прогрессирования заболевания [15].

Кроме того, аллель HLA-E*01:03 ассоциирована с повышенным риском развития реакции «трансплантат против хозяина» при осуществлении процедуры трансплантации стволовых кроветворных клеток (ТГСК) пациентам [16]. Тем не менее, интересным фактом является то, что у пациентов с гемобластозами в случае генотипа HLA-E*01:03/01:03 была обнаружена более низкая частота рецидивов после проведения аллогенной ТГСК по сравнению с индивидами с аналогичными диагнозами, являющимися гетерозиготами и гомозиготами по другой аллели HLA-E [17]. В случае аутологичной ТГСК при онкопатологии роль HLA-E не изучалась, тем не менее, в иссле-

довании пациентов с системной склеродермией наблюдалась тенденция к лучшему клиническому ответу после трансплантации у носителей аллели HLA-E*01:03 [18].

С другой стороны, в случае острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) было показано, что поверхностная экспрессия HLA-E специфически снижается на бластах ОЛЛ, тогда как оставшееся небольшое количество нормальных нелейкозных В-клеток пациентов демонстрировали нормальные уровни экспрессии HLA-E [19]. Также в случае ОЛЛ была отмечена значительная корреляция между процентом бластов и снижением уровня HLA-E [20]. В случае ремиссии, а также в отсутствие рецидива после процедуры ТГСК у пациентов в дальнейшем отмечалось восстановление уровня экспрессии данной молекулы до нормальных значений, соответствующих таковым у контрольной группы здоровых доноров, тогда как в случае рецидива ОЛЛ уровень экспрессии HLA-E был снижен. При этом у пациентов, у которых произошёл ранний рецидив (<6 месяцев после ТГСК), наблюдалось быстрое снижение уровня HLA-E во время фазы частичной ремиссии с последующим дальнейшим снижением, сопровождавшимся рецидивом. Тем не менее, в той же работе Reusing и соавт. продемонстрировали, что даже при снижении на опухолевых клетках экспрессии HLA-E количества данных молекул хватает для подавления цитотоксического действия NK-клеток по отношению к клеткам ОЛЛ. Было высказано предположение, что опосредованная HLA-E устойчивость к иммунному надзору хозяина даётся только в пределах небольшого коридора, позволяющего клеткам лейкоза избегать как Т-клеточного, так и NK-опосредованного уничтожения. Следовательно, роль HLA-E в иммунном надзоре и ускользании от иммунного ответа опухолевых клеток, равно как и в формировании опухолевого микроокружения, на данный момент требует дальнейшего изучения.

Материалы и методы

Исследуемые группы. В исследовании приняли участие пациенты с гемобластозами В-клеточного происхождения (n=11), находившиеся на лечении в клинике иммунопатологии Научно-исследовательского института фундаментальной и клинической иммунологии, а также была набрана группа контроля, включающая в себя соматически здоровых доноров (n=15). Пациенты были разделены на группы в зависимости от имеющегося диагноза, всего в исследование вошли 7 человек с диагнозом «множественная

миелома» (ММ) и 4 человека с диагнозом «лимфома клеток мантийной зоны» (ЛКМЗ). Все лица, включённые в исследование, подписали информированное согласие.

В качестве образцов материала для проведения исследования использовалась венозная кровь из кубитальной вены. Образцы крови (9мл) собирали в вакуумные пробирки с гепарином лития для предотвращения реакции свёртывания. Далее выделяли мононуклеарные клетки периферической крови из полученных образцов стандартным методом центрифугирования в градиенте плотности (1,077 г/мл) с использованием раствора полисахарозы 400.

Проточная цитометрия. Полученные из венозной крови от пациентов и доноров мононуклеарные клетки периферической крови окрашивали моноклональными антителами, конъюгированными с различными флюорохромами. Для оценки экспрессии HLA-E на Т-лимфоцитах клетки использовались следующие антитела: CD3-FITC, CD4-PE/Cy7, CD8- APC/Cy7, HLA-E-PerCP (Biolegend, США). Для оценки экспрессии на субпопуляции моноцитов клетки окрашивали CD14-FITC, HLA-E-PerCP. Для проведения изотипического контроля экспрессии HLA-E к каждой пробе клетки отдельно окрашивались теми же линейными антителами, а также изотипическими антителами, мечеными PerCP. Результаты оценивали с помощью проточного цитометра BD FACSCanto II.

Результаты и обсуждение

Первым этапом нами была определена в процентном соотношении доля моноцитов, несущих молекулу HLA-E на своей клеточной мембране, у пациентов с лейкемией В-клеточного происхождения и в группе условно-здоровых доноров. При сравнении указанных групп было получено, что у пациентов с ММ относительное количество моноцитов, экспрессирующих на своей поверхности неклассическую молекулу HLA-E, было выше по сравнению с аналогичным показателем в контрольной группе здоровых доноров, тогда как в случае ЛКМЗ, напротив, снижалось (рисунок 1). Доля моноцитов, экспрессирующих HLA-E, статистически значимо различалась у пациентов с ММ и ЛКМЗ.

В настоящее время роль HLA-E⁺CD14⁺ клеток как в норме, так и при онкопатологии остаётся неясной. Известно, что уровень экспрессии HLA-E возрастает при дифференцировке моноцитов в макрофаги, а также что экспрессия ими данной молекулы осуществляется не с целью

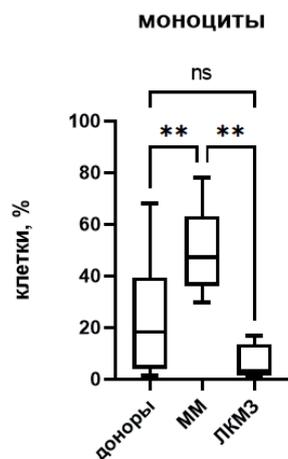


Рис. 1. Относительное количество моноцитов, экспрессирующих HLA-E

Примечание: Данные представлены в виде блочной диаграммы; * – наблюдаемые различия статистически достоверны, $p < 0,05$; ММ – множественная миелома; ЛКМЗ – лимфома клеток мантийной зоны.

защиты от NK-клеточного лизиса [21]. Camilli и соавт. было выдвинуто предположение, что экспрессируемые моноцитами HLA-E могут действовать как антигенпрезентирующие молекулы для пептидов, полученных от внутриклеточных патогенов, усиливая иммунный ответ на данные патогены. Следовательно, в случае онкопатологии повышение экспрессии HLA-E моноцитами может приводить к усилению противоопухолевого цитотоксического ответа.

При оценке доли Т-хелперов, экспрессирующих HLA-E, было обнаружено повышение данной доли в случае и ММ, и ЛКМЗ, по сравнению с контрольной группой доноров (рисунок 2).

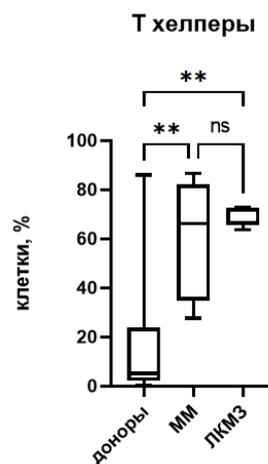


Рис. 2. Относительное количество Т-хелперов, экспрессирующих HLA-E

Примечание: Данные представлены в виде блочной диаграммы; * – наблюдаемые различия статистически достоверны, $p < 0,05$; ММ – множественная миелома; ЛКМЗ – лимфома клеток мантийной зоны.

Схожая картина с той, которую мы обнаружили на Т-хелперах, наблюдалась и в случае цитотоксических Т-лимфоцитов, при исследуемых патологиях было показано увеличение доли клеток, экспрессирующих HLA-E, по сравнению со здоровыми донорами (рисунок 3).

цитотоксические Т лимфоциты

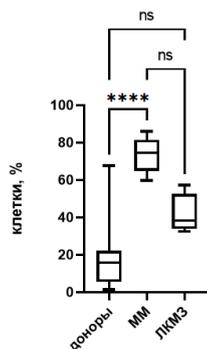


Рис. 3. Относительное количество цитотоксических Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-E

Примечание: Данные представлены в виде блочной диаграммы; **** – наблюдаемые различия статистически достоверны, $p < 0,0001$; MM – множественная миелома; ЛКМ3 – лимфома клеток мантийной зоны.

При сравнении групп пациентов с гемобластомами В-клеточного происхождения, MM и ЛКМ3, достоверных различий по экспрессии HLA-E Т-лимфоцитами не наблюдалось. Согласно литературным данным, в случае Т-лимфоцитов наличие на поверхности клетки HLA-E наблюдается, если Т-лимфоцит активирован антигеном [22]. При этом отмечалось, что уровень экспрессии HLA-E на активированных Т-клетках тесно коррелирует с устойчивостью к NK-клеткам благода-

ря ингибированию цитотоксической активности данных клеток при взаимодействии HLA-E с рецептором NKG2a. При этом было показано, что NK-клетки способны регулировать интенсивность реакции адаптивного иммунитета, элиминируя активированные Т-клетки при реализации иммунного ответа на антиген, что может препятствовать развитию неадекватно сильного ответа [23]. Повышенный уровень экспрессии HLA-E на Т-клетках при MM и ЛКМ3 может свидетельствовать о недостатке негативной регуляции и возможном развитии истощения Т-клеточного пула. Однако в случае презентации антигенов опухоли роль HLA-E⁺Т-лимфоцитов и эффективность данных клеток в противоопухолевом ответе также остаётся неизученной.

Выводы

Было показано, что экспрессия HLA-E на клетках иммунной системы различна у доноров и пациентов с MM и ЛКМ3. Уровень экспрессии Т-лимфоцитами в случае гемобластозов был в 2-3 раза выше по сравнению с донорами. При этом в случае моноцитов при MM доля клеток, экспрессирующих HLA-E, повышалась, тогда как при ЛКМ3 доля HLA-E-позитивных клеток была снижена. Полученные данные свидетельствуют о возможном вкладе экспрессии HLA-E на здоровых клетках иммунной системы в создание опухолевого микроокружения и поддержание иммуносупрессии по отношению к опухолевым клеткам при таких вариантах гемобластозов, как MM и ЛКМ3.

Выполнено при финансовой поддержке от Правительства Новосибирской области, соглашение № МЛ-1 от 26 октября 2023 г.

Литература

- Grant EJ, Nguyen AT, Lobos CA, et al. The unconventional role of HLA-E: The road less traveled. *Mol Immunol.* 2020 Apr;120:101-112. doi:10.1016/j.molimm.2020.02.011.
- Braud VM, Allan DS, O'Callaghan CA, et al. HLA-E binds to natural killer cell receptors CD94/NKG2A, B and C. *Nature.* 1998 Feb 19;391(6669):795-9. doi:10.1038/35869.
- Joosten SA, Sullivan LC, Ottenhoff TH. Characteristics of HLA-E Restricted T-Cell Responses and Their Role in Infectious Diseases. *J Immunol Res.* 2016;2016:2695396. doi:10.1155/2016/2695396.
- Kanevskiy L, Erokhina S, Kobzyeva P, et al. Dimorphism of HLA-E and its Disease Association. *Int J Mol Sci.* 2019 Nov 4;20(21):5496. doi:10.3390/ijms20215496.
- Celik AA, Kraemer T, Huyton T, et al. The diversity of the HLA-E-restricted peptide repertoire explains the immunological impact of the Arg107Gly mismatch. *Immunogenetics.* 2016 Jan;68(1):29-41. doi:10.1007/s00251-015-0880-z.
- Strong RK, Holmes MA, Li P, et al. HLA-E allelic variants. Correlating differential expression, peptide affinities, crystal

- structures, and thermal stabilities. *J Biol Chem.*, 2003 278:5082–5090. doi:10.1074/jbc.M208268200.
- Ulbrecht M, Honka T, Person S, et al. The HLA-E gene encodes two differentially regulated transcripts and a cell surface protein. *J Immunol.* 1992 Nov 1;149(9):2945-53.
- Fisher JG, Doyle AD, Graham LV, et al. Disruption of the NKG2A:HLA-E Immune Checkpoint Axis to Enhance NK Cell Activation against Cancer. *Vaccines (Basel).* 2022 Nov 23;10(12):1993. doi:10.3390/vaccines10121993.
- Ravindranath MH, Filippone EJ, Devarajan A, et al. Enhancing Natural Killer and CD8+T Cell-Mediated Anticancer Cytotoxicity and Proliferation of CD8+T Cells with HLA-E Monospecific Monoclonal Antibodies. *Monoclon. Antibodies Immunodiagn. Immunother.* 2019;38:38–59. doi:10.1089/mab.2018.0043.
- Marín R, Ruiz-Cabello F, Pedrinaci S, et al. Analysis of HLA-E expression in human tumors. *Immunogenetics.* 2003 Feb;54(11):767-75. doi:10.1007/s00251-002-0526-9.
- Sarkar S, van Gelder M, Noort W, et al. Optimal selection of natural killer cells to kill myeloma: the role of HLA-E and

NKG2A. *Cancer Immunol Immunother.* 2015 Aug;64(8):951-63. doi:10.1007/s00262-015-1694-4.

12. Lagana A, Ruan DF, Melnekoff D, et al. Increased HLA-E expression correlates with early relapse in multiple myeloma. *Blood.* 2018;132:59. doi:10.1182/blood-2018-99-116828.

13. Ismael A, Robinette AJ, Huric L, et al. CREB1 promotes expression of immune checkpoint HLA-E leading to immune escape in multiple myeloma. *Leukemia.* 2024 Aug;38(8):1777-1786. doi:10.1038/s41375-024-02303-w.

14. Kren L, Fabian P, Slaby O, et al. Multifunctional immunomodulatory protein HLA-E identified in classical Hodgkin lymphoma: possible implications. *Pathol Res Pract.* 2012 Jan 15;208(1):45-9. doi:10.1016/j.prp.2011.11.004.

15. Wagner B, da Silva Nardi F, Schramm S, et al. HLA-E allelic genotype correlates with HLA-E plasma levels and predicts early progression in chronic lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2017 Mar 1;123(5):814-823. doi:10.1002/cncr.30427.

16. Ludajic K, Rosenmayr A, Faé I, et al. Association of HLA-E polymorphism with the outcome of hematopoietic stem-cell transplantation with unrelated donors. *Transplantation.* 2009 Nov 27;88(10):1227-8. doi: 10.1097/TP.0b013e3181bbb8fe.

17. Hosseini E, Schwarzer AP, Jalali A, et al. The impact of HLA-E polymorphisms on relapse following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Leuk Res.* 2013 May;37(5):516-9. doi: 10.1016/j.leukres.2013.01.011.

18. Rohn H, Rebmann V. Is HLA-E with its receptors an immune checkpoint or an antigenic determinant in allo-HCT? *Best Pract Res Clin Haematol.* 2024 Jun;37(2):101560. doi:10.1016/j.beha.2024.

19. Reusing SB, Manser AR, Enczmann J, et al. Selective downregulation of HLA-C and HLA-E in childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol.* 2016;174:477-80. doi:10.1111/bjh.13777.

20. Reusing SB, Manser AR, Groeneveld-Krentz S, et al. HLA-E expression constitutes a novel determinant for ALL disease monitoring following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2021 Jul;56(7):1723-1727. doi:10.1038/s41409-021-01231-y.

21. Camilli G, Cassotta A, Battella S, et al. Regulation and trafficking of the HLA-E molecules during monocyte-macrophage differentiation. *J Leukoc Biol.* 2016 Jan;99(1):121-30. doi:10.1189/jlb.1A0415-172R.

22. Takao S, Ishikawa T, Yamashita K, Uchiyama T. The rapid induction of HLA-E is essential for the survival of antigen-activated naive CD4 T cells from attack by NK cells. *J Immunol.* 2010;185(10):6031-6040. doi:10.4049/jimmunol.1000176

23. Takao S, Ishikawa T, Yamashita K, et al. The rapid induction of HLA-E is essential for the survival of antigen-activated naive CD4 T cells from attack by NK cells. *J Immunol.* 2010 Nov 15;185(10):6031-40. doi: 10.4049/jimmunol.1000176.

Сведения об авторах

Пашкина Екатерина Александровна – к.б.н., доцент, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», внебюджетная лаборатория регуляции иммунного ответа, заведующий лабораторией. 630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической иммунологии. 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: pashkina.e.a@yandex.ru.

Денисова Вера Васильевна – к.м.н., ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», внебюджетная лаборатория регуляции иммунного ответа, заведующая гематологическим отделением с блоком трансплантации костного мозга.

Скачков Иван Павлович – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», внебюджетная лаборатория регуляции иммунного ответа, лаборант-исследователь. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, студент 6 курса лечебного факультета.

Борисевич Вадим Игоревич – ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», внебюджетная лаборатория регуляции иммунного ответа, лаборант-исследователь. ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, студент 6 курса лечебного факультета.

Боева Ольга Сергеевна – аспирант ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», лаборатория клинической иммунопатологии, Новосибирск, Россия.

Козлов Владимир Александрович – д.м.н., профессор, академик РАН, научный руководитель института, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», лаборатория клинической иммунопатологии, Новосибирск.

Поступила 15.10.2024.