

ВОЗДЕЙСТВИЕ ТРАНСФУЗИЙ КОМПОНЕНТОВ КРОВИ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ РЕЦИПИЕНТА

Глазанова Т.В.¹, Шилова Е.Р.¹, Чечеткин А.В.¹, Бубнова Л.Н.^{1, 2}

¹ ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Переливания компонентов крови являются неотъемлемой частью лечебных мероприятий при ряде патологических состояний. Однако при проведении гемокомпонентной терапии важно учитывать вероятность посттрансфузионных осложнений, основную часть которых составляют иммунообусловленные побочные явления. Неблагоприятные последствия гемотрансфузий могут проявляться спустя длительный период времени, а патогенез данных явлений может быть ассоциирован не только с наличием аллоантител. Причинами могут быть аллоиммунизация к антигенам HLA, факторы лейкоцитарного происхождения, включая цитокины, продукты дегрануляции лейкоцитов, а также феномен повреждения эритроцитов при хранении (“storage lesion”), иммуномодулирующие свойства внеклеточных везикул или микрочастиц, содержащихся в компонентах крови, и другие факторы.

Несмотря на значительное количество публикаций по данной проблеме, остается ряд нерешенных вопросов, связанных с воздействием трансфузий компонентов крови на иммунную систему реципиентов. В обзоре литературы приводятся результаты современных исследований, посвященных изучению данного феномена. Рассматриваются выявленные в последние годы особенности трансфузионно-обусловленной иммуномодуляции (ТОИМ), при переливании различных компонентов крови. Приводятся результаты современных исследований, посвященных изучению данного феномена. Освещена роль плазменных факторов, микрочастиц, тромбоцитов и эритроцитов, HLA-сенсibilизации и микроиммеризма в развитии ТОИМ, приводятся данные об особенностях возникновения ТОИМ в периоперационном периоде. Отдельный раздел обзора содержит сведения о клинических исследованиях, проводившихся за последние годы и посвященных проблеме ТОИМ, в том числе в группах новорожденных, пациентов со злокачественными новообразованиями, у иммунокомпрометированных пациентов после операций на сердце и сосудах. Освещаются данные по частоте наличия феномена ТОИМ у пациентов с ослабленной предыдущим заболеванием или проводимым лечением иммунной системой, наличием выраженной коморбидности, обширным хирургическим торакальным/абдоминальным вмешательством и искусственным кровообращением.

На основании проведенных исследований обсуждается роль в снижении частоты развития ТОИМ таких мероприятий при заготовке компонентов крови, как отмывание концентратов эритроцитов, лейкодеплеция, гамма-облучение. Данные опубликованных научных исследований не позволяют окончательно сделать определенные выводы о воздействии трансфузий компонентов крови на им-

Адрес для переписки:

Глазанова Татьяна Валентиновна
ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»
191024, Россия, Санкт-Петербург,
ул. 2-ая Советская, 16.
Тел.: 8 (921) 997-51-31.
E-mail: tatyana-glazanova@yandex.ru

Address for correspondence:

Glazanova Tatyana V.
Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology,
Federal Medical and Biological Agency
191024, Russian Federation, St. Petersburg,
2nd Sovetskaya, 16.
Phone: 7 (921) 997-51-31.
E-mail: tatyana-glazanova@yandex.ru

Образец цитирования:

Т.В. Глазанова, Е.Р. Шилова, А.В. Чечеткин, Л.Н. Бубнова «Воздействие трансфузий компонентов крови на иммунную систему реципиента» // Медицинская иммунология, 2021. Т. 23, № 6. С. 1307-1318.
doi: 10.15789/1563-0625-IOT-2372
© Глазанова Т.В. и соавт., 2021

For citation:

T.V. Glazanova, E.R. Shilova, A.V. Chechetkin, L.N. Bubnova “Impact of transfusion of blood components on the recipient immune system”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2021, Vol. 23, no. 6, pp. 1307-1318.
doi: 10.15789/1563-0625-IOT-2372
DOI: 10.15789/1563-0625-IOT-2372

мунную систему реципиентов в связи с различием изучаемых групп больных, особенностей исследуемых нозологий и клинических ситуаций, разноплановостью гемокомпонентов, а также различных стандартов трансфузионной терапии, принятых в разных странах. Тем не менее систематизированный обзор литературы может помочь ориентироваться в вопросах трансфузионно-обусловленной иммуномодуляции.

Ключевые слова: трансфузии компонентов крови, трансфузионно-обусловленная иммуномодуляция, аллоиммунизация

IMPACT OF TRANSFUSION OF BLOOD COMPONENTS ON THE RECIPIENT IMMUNE SYSTEM

Glazanova T.V.^a, Shilova E.R.^a, Chechetkin A.V.^a, Bubnova L.N.^{a, b}

^a Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

^b First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Transfusions of blood provide essential therapeutic measures in a number of pathological conditions. However, when carrying out blood component therapy, it is important to consider probability of post-transfusion complications. Most of them are immune-mediated side effects. The unfavorable consequences of blood transfusions can manifest at long-range time periods, and pathogenesis of these phenomena may be associated not only with the presence of alloantibodies. They may be caused by alloimmunization to HLA antigens, leukocyte factors, including cytokines, products of leukocyte degranulation, as well as storage-related erythrocyte damage («storage lesion»), immunomodulatory properties of extracellular vesicles or microparticles derived from blood components, and other factors.

Despite significant number of publications on this issue, a lot of unresolved issues still remain, concerning transfusion-related effects of blood components on the immune system of recipients. The review article provides the results of current studies in this area. We present and discuss the results of current studies and the features of transfusion-mediated immunomodulation (TRIM) revealed over recent years, when transfusing different blood components. The role of plasma factors, microparticles, platelets and erythrocytes, HLA sensitization and microchimerism in the development of TRIM is highlighted, the data on occurrence and clinical features of TRIM in perioperative period are presented. A separate section of the review provides information about recent clinical studies, devoted to the issues of TRIM in different clinical cohorts, including newborns, patients with malignant neoplasms, immunocompromised patients after heart and vascular surgery. The data on TRIM incidence in the patients with exhausted immune system due to previous disease or treatment, severe comorbidity, extensive surgical thoracic/abdominal intervention and artificial circulation are also in scope.

As based on the studies performed, the role of distinct measures, e.g., washing of erythrocyte concentrates, leukodepletion, and gamma irradiation are discussed in view of potential TRIM prevention. The results of published research do not allow us to draw definite conclusions about the effects of blood component transfusion on the immune system of recipients with respect to differences between the studied groups of patients, characteristics of the studied disorders and clinical situations, diversity of hemocomponents, as well as varying standards of transfusion therapy adopted in different countries. However, the systematic literature review may provide some guidance in transfusion-mediated immune modulation.

Keywords: blood components, transfusion, transfusion-related immunomodulation, alloimmunization

Хорошо известны побочные проявления у реципиентов, являющиеся следствием переливания крови или её компонентов, которые возникают непосредственно во время трансфузии или вскоре после нее [1]. Среди посттрансфузионных осложнений, в основе которых лежат иммунные механизмы, особо выделяется трансфузионно-обусловленное острое повреждение легких (TRALI), при котором триггером является переливание трансфузионной среды, содержащей

анти-HLA антитела (свежезамороженная плазма, концентрат тромбоцитов или эритроцитов, криопреципитат), и посттрансфузионная реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Однако неблагоприятные последствия без явно выраженных клинических проявлений могут проявляться спустя дни, недели и даже годы, а патогенез иммунообусловленных побочных явлений может быть ассоциирован не только с наличием аллоантител.

В последние четыре десятилетия публиковались результаты многих фундаментальных клинических и экспериментальных исследований, проведенных в различных странах мира, которые обозначили важную проблему — иммуномодулирующее действие аллогенных трансфузий компонентов крови (КК). Феномен трансфузионно-обусловленной иммуномодуляции (ТОИМ) изучался главным образом в трех клинических ситуациях: увеличении срока приживления аллогенного почечного трансплантата после переливаний крови; увеличении частоты возникновения рецидивов солидных опухолей после их хирургической резекции; увеличении частоты возникновения инфекционных осложнений у пациентов в послеоперационном периоде [36].

В течение долгого периода попытки установления механизмов, лежащих в основе ТОИМ, были сфокусированы на аллогенных донорских лейкоцитах и вырабатываемых ими цитокинах [71]. Предшествующие исследования показали, что проявления ТОИМ могут быть ослаблены в результате переливаний не обедненных лейкоцитами эритроцитосодержащих КК (ЭКК) или КК после лейкодеплеции. Соответственно, при переходе на тактику гемокомпонентной терапии с использованием современных сепараторов и лейкоцитарных фильтров можно было ожидать сведение к минимуму вероятности развития данного явления. Однако в последующем ряд работ показал, что даже трансфузии эритроцитной массы, обедненной лейкоцитами и тромбоцитами, могут быть ассоциированы с трехкратным увеличением частоты рецидивов солидных опухолей, что свидетельствовало о способности эритроцитов и продуктов их деятельности вызывать угнетение иммунной системы реципиента [43].

Более выраженный характер ТОИМ при переливаниях цельной крови исследователи относили не только за счет инфузий аллогенных лейкоцитов, но также плазмы или микрочастиц [61]. В то же время оказалось, что клинические проявления, обусловленные ТОИМ, могут варьировать у пациентов с различными видами злокачественных новообразований. Это позволяет предположить, что различные физиологические состояния могут осложнять трансфузионно-обусловленную иммуносупрессию [33]. На сегодняшний день данное состояние рассматривается как многофакторный феномен, в развитии которого задействован целый ряд патологических процессов.

Плазменные факторы

Так как ТОИМ может развиваться после применения плазмы и лейкоредуцированных КК, предшествующие исследования связывали развитие ТОИМ с применением присутствующей в переливаемых КК аллогенной плазмы, включая иммуномедиаторы, который могли появиться в процессе хранения. Эндотелий играет важную

роль в развитии ответа тканей на воспалительные стимулы. Активация эндотелиальных клеток в процессе воспалительного ответа, как правило, индуцируется провоспалительными цитокинами, что приводит к накоплению лейкоцитов в местах клеточного повреждения [57]. Процесс накопления лейкоцитов развивается через экспрессию некоторых молекул адгезии и хемокинов, таких как фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF), растворимая молекула межклеточной адгезии (sICAM-1) и IL-8. MIF вызывает остановку процесса роллинга лейкоцитов, sICAM-1 способствует адгезии лейкоцитов, а IL-8 — миграции лейкоцитов из сосудистого русла. Отмечено повышение уровня MIF и sICAM-1 в сыворотке крови пациентов в посттрансфузионном периоде, кроме того, быстрое увеличение содержания MIF наблюдалось у недоношенных новорожденных с некротизирующим энтероколитом [59]. Повышенные концентрации этих факторов могут вносить свой вклад в развитие ТОИМ.

Микрочастицы

В последнее время иммуномодулирующие свойства внеклеточных везикул, или микрочастиц (МЧ), содержащихся в КК, широко изучаются в трансфузионной медицине [76]. Термин «микрочастицы» включает МЧ более крупного размера (200-1200 нм), экзосомы (30-150 нм) или апоптотические тельца (50-500 нм) [46]. Известно, что плазма здоровых лиц содержит МЧ, включая экзосомы, лейкоцитарного, тромбоцитарного и эритроцитарного происхождения, а также образованные эндотелиальными клетками [22]. МЧ могут играть важную роль в развитии иммуномодулирующих эффектов [19]. Так, установлено, что МЧ, накапливающиеся в ЭКК в процессе хранения, участвуют в процессах прайминга и активации нейтрофилов, и таким образом усиливают воспалительный ответ при переливании пациентам эритроцитов после длительного хранения [12].

Было показано, что МЧ, содержащиеся в хранящихся дозах ЭКК, могут усиливать активность воспалительных хемокинов посредством взаимодействия с тромбоцитами *in vivo* [74]. Тромбоцитарные МЧ, экспрессирующие CD40L, могут доставлять сигналы В-клеткам для стимуляции выработки иммуноглобулинов G и осуществления адаптивного иммунного ответа для поддержания функционирования CD4⁺T-клеток [2]. Это не прямое взаимодействие МЧ и T-клеток было продемонстрировано Danesh A. с соавт. [19], которые предположили, что блокирование рецептора CD40L может препятствовать T-клеточной пролиферации. Кроме того, существуют и другие пути воздействия МЧ на процессы воспаления или коагуляции, например наличие на их поверхности фосфатидилсерина, который может служить триггером выработки некоторых тканевых факторов [7]. Результаты ряда исследований

показали и другие эффекты МЧ в отношении иммунной системы, включая их способность усиливать выработку цитокинов и хемокинов, стимулировать пролиферацию Т-клеток и индуцировать выработку TNF α моноцитами [12, 76]. В работе Muszynski J. и соавт. [50] высказано предположение, что воздействие хранимых ЭКК на иммуносупрессивные свойства моноцитов обусловлено связанными с белками молекулами РНК, а не самими МЧ, содержащимися в дозах эритроцитов. Следует заметить, что расхождения в результатах разных исследований, описывающих отличающиеся механизмы, могут быть связаны с рядом факторов, включая различия в изучаемых компонентах крови, методах изучения и других процедурах.

Показано, что МЧ могут переносить генетическую информацию, в том числе, микроРНК, играющую важную роль в регуляции функций иммунной системы [2]. Участие в передаче генетической информации – это одна из наиболее интересных функций МЧ [68]. МикроРНК – это малого размера некодирующие молекулы РНК, которые служат регуляторными молекулами при различных биологических/патологических состояниях, таких как воспаление и иммунный ответ. В организме клетки высвобождают МЧ, которые могут содержать микроРНК, в различные жидкости для осуществления контактов с клетками-мишенями [75]. С момента открытия роли микроРНК в процессах иммуномодуляции было установлено большое количество уникальных типов микроРНК, которые могут регулировать иммунный ответ, выступая как промоторы или ингибиторы процессов транскрипции в иммунных клетках. Эти типы микроРНК можно обнаружить во внеклеточном окружении в связанном с липопротеинами высокой плотности виде, или упакованными внутри МЧ с тем, чтобы защищать себя от деградации и усиливать эффективный транспорт и межклеточные взаимодействия [24].

Тромбоциты

МЧ тромбоцитарного происхождения могут служить переносчиками информации, оказывая при этом воздействие на иммунную систему реципиента КК [24], в частности через созревание антиген-презентирующих клеток, например дендритных клеток (ДК) [62]. Существует два типа ДК: миелоидного происхождения и плазмацитоидные ДК. Плазмацитоидные ДК являются наиболее выраженными продуцентами IFN α , они влияют на дифференцировку CD4⁺Т-клеток в направлении Т-хелперов 1-го типа (Th1), продуцируя IL-10 и ингибируя выработку IL-12 ДК миелоидного происхождения, или стимулируя развитие Т-регуляторных клеток (Treg), что, в свою очередь, приводит к угнетению антиген-специфичного иммунного ответа [16, 60]. С другой стороны, продукция IL-12 миелоидными ДК стимулирует выработку IFN γ Т-клетками и НК-

клетками, приводя к сдвигу в сторону иммунного ответа по типу Th1.

Было проведено исследование *in vitro* с целью охарактеризовать иммунный профиль миелоидных ДК и отдельной субпопуляции ДК, экспрессирующих антиген BDCA31, после их взаимодействия с криоконсервированными тромбоцитами [41]. На модели трансфузии, используя цельную кровь, изучали влияние криоконсервированных тромбоцитов на миелоидные ДК и экспрессию дендритными клетками антигена BDCA31, а также на выработку медиаторов воспаления. Авторы показали, что криоконсервированные тромбоциты оказывали минимальное влияние на миелоидные ДК, однако значительно модулировали ответ BDCA31⁺ ДК *in vitro*. Взаимодействие с криоконсервированными тромбоцитами приводило к усилению экспрессии антигена CD86 и угнетению продукции IL-8, TNF α и IFN γ -индуцибельного белка – IP-10. Моделирование инфекционных процессов *in vitro* показало, что криоконсервированные тромбоциты ингибировали экспрессию BDCA31⁺ ДК антигенов CD40, CD80 и CD83, и угнетало продукцию ими IL-8, IL-12 и TNF α . Таким образом, криоконсервированные тромбоциты могут оказывать иммуносупрессивный эффект, более отчетливо выраженный в тех случаях, когда одновременно активируются процессы, ассоциированные с развитием инфекции, в особенности это касается популяции ДК, несущих антиген BDCA31.

Известно, что во время хранения тромбоцитов в криоконсервированном виде некоторые их свойства могут меняться. Концентраты тромбоцитов получают обычно с помощью афереза, подвергают лейкоредукции и хранят при 20-24 °С в течение 5 дней. При хранении тромбоцитов их активация частично сохраняется, в процессе трансфузии реципиенту это может приводить к немедленному высвобождению биологически активных липидов, ростовых факторов, хемокинов, цитокинов и аккумулярованных микрочастиц, что оказывает значимый эффект на иммунную функцию реципиентов и процессы опухолевого роста [69]. Ростовые факторы, включая факторы роста эндотелия сосудов (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов 2-го типа (FGF2), мозговой нейротрофический фактор (BDNF), эпидермальный фактор роста (EGF) и трансформирующий фактор роста β 1 (TGF- β 1), присутствуют в лейкоредуцированных концентратах тромбоцитов после их 6-дневного хранения [38, 65], а отмывка существенно снижает концентрацию большинства из перечисленных факторов. Следует отметить данные о том, что концентрация TGF- β 1 в плазме реципиентов возрастала в течение часа после трансфузии тромбоцитов [6]. Кроме того, в эксперименте показано, что добавление супернатантов, полученных из концентратов тромбоцитов, усиливает

рост и инвазивность опухолевых клеток в культуре [32]. Как и для ростовых факторов, концентрации в плазме реципиента цитокинов и хемокинов возрастали через час после трансфузий концентрата тромбоцитов [6].

Лейкоциты

Существует множество факторов лейкоцитарного происхождения, включая цитокины, продукты дегрануляции лейкоцитов, растворимые молекулы FasL (sFas-L) и HLA, которые непосредственно участвуют в угнетении иммунного ответа [26]. Из перечисленных факторов наибольшее число доказательств этого эффекта собрано для sFasL и противовоспалительного цитокина TGF- β , свидетельствуя о том, что они могут являться промоторами ТОИМ, в частности при переливании не лейкоредуцированных КК [26]. Результаты исследований *in vitro* показали, что sFasL и TGF- β , обнаруживаемые в КК, могут индуцировать апоптоз клеток, отвечающих за врожденный иммунитет, нарушать процесс хемотаксиса нейтрофилов и снижать активность NK-клеток [70]. Помимо противовоспалительных, провоспалительные цитокины также могут накапливаться в КК в процессе их хранения. Однако в некоторых сообщениях говорится о том, что лейкоредукция, выполненная перед началом хранения, приводила к существенному уменьшению содержания провоспалительных цитокинов в ЭКК, вплоть до их полного исчезновения [40, 52]. Наряду с цитокинами, в ЭКК были обнаружены продукты дегрануляции лейкоцитов, такие как гистамин и эозинофильный катионный белок, обладающие иммуномодулирующими свойствами. Так, показано, что гистамин ингибирует хемотаксис нейтрофилов, а эозинофильный катионный белок может снижать пролиферацию Т-клеток [14]. Несмотря на то, что эффекты лейкоцитов и вырабатываемых ими факторов на развитие ТОИМ существенно снижаются после лейкоредукции, выполненной сразу после заготовки КК, свидетельства наличия ТОИМ все же сохраняются и в лейкоредуцированных КК, поэтому, вероятно, в ее развитии принимают участие и другие факторы, не лейкоцитарного происхождения [50].

Эритроциты

Другой возможный механизм, обуславливающий ТОИМ, связан непосредственно с эритроцитами. В процессе их хранения в охлажденном состоянии развивается хорошо описанный феномен повреждения при хранении ("storage lesion(s)"). Гемолиз эритроцитов (происходящий как в процессе хранения, так и после выполнения трансфузий), может приводить к снижению рН, увеличению содержания лактатов и других продуктов метаболизма и высвобождению МЧ, а также к аккумулярованию свободного гемоглобина, гема и железа [9, 58, 73]. Перегрузка железом может оказывать эффект на иммунную

систему посредством воздействия на «нутриционный иммунитет» (термин, исходно введенный для обозначения ограничения организмом хозяина доступности поступающего в организм железа), а также через усиление вирулентности ряда патогенов [33]. Кроме того, усугубление иммуносупрессии возможно в результате вызванных перегрузкой железом нарушений пролиферации и активации Т-, В- и NK-клеток [72]. Высказана гипотеза о том, что гемолиз эритроцитов в процессе их хранения приводит к увеличению доступности несвязанного с гемом железа, которое угнетает активацию макрофагов. Для изучения этого вопроса эритроциты отбирали для анализа в различные временные точки, чтобы оценить степень гемолиза и высвобождения железа. На основании результатов исследования *in vitro* авторы показали, что содержание продуктов гемолиза достоверно увеличивается в процессе хранения эритроцитов; соединения трехвалентного железа и плазма, полученная из хранимой крови, угнетали активацию клеток линии ТНР-1; эффект плазмы не был связан напрямую с увеличением содержания железа [55].

Наконец, еще одним компонентом, вносящим вклад в ТОИМ, является убиквитин, внутриклеточный регуляторный белок, присутствующий в различных типах клеток. Эритроциты содержат большое количество убиквитина, который во внеклеточной форме накапливается в ЭКК в процессе их хранения [56]. Внеклеточный убиквитин оказывает разнообразные эффекты на функцию иммунных клеток, включая снижение индуцированной липополисахаридом продукции TNF α и, наоборот, усиление ЛПС-индуцированной продукции IL-8 [77]. Также внеклеточный убиквитин, обнаруживаемый в дозах эритроцитов, может воздействовать на функцию Т-хелперов, изменяя их фенотип на Т-хелперы 2-го типа [56]. Морфологические изменения эритроцитов в процессе хранения сопровождаются слипчиванием и высвобождением МЧ [20]. Существуют данные о том, что отмывание концентратов эритроцитов с удалением содержащихся в них растворимых медиаторов и/или воспалительных факторов, включая МЧ, может приводить к улучшению результатов лечения пациентов. Так, было показано, что наличие в концентратах эритроцитов МЧ тромбоцитарного происхождения ассоциировано с провоспалительной активностью — увеличением содержания провоспалительных цитокинов/хемокинов: MCP-1, IL-8, TNF α , VCAM-1 и E-селектина. Так как отмывание приводило к выраженному уменьшению иммуномодулирующего эффекта ЭКК, то использование этого процесса при заготовке компонентов крови может улучшить результат трансфузий [76].

Феномен ТОИМ изучался также у новорожденных, которые получали трансфузии ЭКК. Исследовали динамику изменения содержания

IL-8 и sICAM-1 как маркеров ТОИМ у недоношенных новорожденных различного постнатального возраста – от 0 до 14 дней и от 15 до 28 дней. Результаты показали прямую корреляцию содержания IL-8 в трансфузионном контейнере с посттрансфузионным уровнем этого цитокина в плазме крови у детей более позднего постнатального возраста, что можно отнести за счет прямого переноса этого фактора с переливаемым материалом. Однако в целом авторами не было получено доказательств иммуномодулирующего эффекта трансфузий эритроцитарной массы у недоношенных новорожденных [42].

HLA-аллоиммунизация

Известно, что в результате трансфузии тромбоцитов может возникать аллоиммунизация к антигенам HLA. Предполагается, что применение патогенредуцированных концентратов тромбоцитов (КТ) приводит к снижению HLA-аллоиммунизации и сопутствующей этому рефрактерности к трансфузиям. Проводилось изучение HLA-аллоиммунизации на образцах, полученных у онкогематологических пациентов, рандомизированных в исследование PREPAREs (Pathogen Reduction Evaluation and Predictive Analytical Rating Score) и получавших либо КК без удаления патогенов, либо патогенредуцированные при помощи устройств Mirasol (Terumo BCT Inc.) [63]. Определяли антитела к HLA I и II класса перед первой трансфузией тромбоцитов и через неделю после нее, используя мультиплексный анализ со стандартными пороговыми значениями для выявления как низкого, так и высокого уровня антител. Установлено, что среди пациентов, у которых на момент включения в исследование анти-HLA антитела отсутствовали, у 5,4% появились анти-HLA антитела I класса после трансфузии необработанных концентратов тромбоцитов, тогда как среди пациентов, получавших патогенредуцированные КТ, возникновение антител наблюдалось в 12,8% случаев. Образование анти-HLA антител II класса было сопоставимо в группах пациентов, получавших оба вида КТ. Авторы делают заключение, что инактивация патогенов с помощью системы Mirasol не приводит к предупреждению развития аллоиммунизации к антигенам HLA I и II класса после трансфузий тромбоцитов.

Использование устройства для поддержки функции желудочков (Ventricular assist device) является важным элементом терапии терминальной стадии сердечной недостаточности, которое приводит к улучшению выживаемости, но связано с выработкой анти-HLA антител.

Была исследована частота возникновения анти-HLA антител и влияющие на это факторы у пациентов различного возраста, получавших лейкоредуцированные компоненты крови, после установки устройства для поддержки функции желудочков. Проведен ретроспективный анализ

за период с 2005 по 2014 год. В исследованную когорту вошли как взрослые, так и пациенты детского возраста. В течение первого года после установки устройства для поддержки функции желудочков у 31% и 8% пациентов выявлялись анти-HLA антитела к антигенам I и II класса соответственно. Доля вновь сенсibilизированных пациентов среди взрослых и детей оказалась примерно одинаковой [28].

Воздействие трансфузий эритроцитов и тромбоцитов на иммунный ответ, оцениваемое по выработке аллоантител и содержанию иммунорегуляторных клеток, изучалось у иммунокомпromетированных пациентов после операций на сердце и сосудах [53]. Пациентов случайным образом делили на группы, получавшие стандартные немодифицированные (standard unmodified), лейкоредуцированные или лейкоредуцированные γ -облученные эритроциты. Влияние трансфузий на адаптивный и врожденный иммунитет оценивали по содержанию Т-регуляторных клеток (Treg) и инвариантных Т-натуральных киллерных клеток (iNKT). Показано, что лейкоредукция компонентов крови приводила к снижению выработки анти-HLA антител только у пациентов с наличием предсуществующих анти-HLA антител. Гамма-облучение лейкоредуцированных КК не приводило к снижению выработки анти-HLA аллоантител. По сравнению с пациентами без трансфузий реципиенты стандартных немодифицированных или лейкоредуцированных КК показали существенное увеличение содержания Т-клеток с фенотипом CD4⁺CD25^{high}, экспрессирующих FoxP3 или CTLA4, а также iNKT клеток, продуцирующих IL-4. Напротив, у реципиентов лейкоредуцированных γ -облученных компонентов крови наблюдалось существенно менее выраженное увеличение всех изученных показателей.

Трансфузии КК в периоперационном периоде

Трансфузии КК в периоперационном периоде могут приводить к значимым нарушениям в балансе провоспалительных и противовоспалительных факторов в организме реципиента. В этом отношении применение КК после их хранения может приводить к более выраженным последствиям, по сравнению со свежеприготовленными КК. Данные, полученные на животных, показывают, что «старые» эритроциты, в большей степени, нежели лейкоциты или растворимые фракции, могут быть промоторами опухолевого роста. Давно известно, что даже остаточные лейкоциты, сохраняющиеся в гемокомпонентах после лейкоредукции, способны модулировать иммунный ответ реципиента [13]. Значимые концентрации цитокинов определяются в лейкоредуцированных дозах гемокомпонентов после их хранения [11]. Кроме того, инкубация цельной крови с супернатантами, полученными из лейкоредуцированных эритроцитарных компонентов после хранения, стимулировала спонтанное вы-

свобождение IL-6, IL-10 и TNF α [39], приводила к снижению индуцированной липолисахаридом (ЛПС) продукции TNF α , [56] и индуцировала активацию регуляторных Treg [11]. Активация Treg является антиген-специфичной, так как они могут активироваться липолисахаридом (ЛПС) или через Toll-подобные рецепторы 4-го типа с приобретением иммуносупрессивных свойств [15]. Эти результаты могут объяснять тот факт, почему воспаление и иммуносупрессия могут сохраняться на фоне применения ЭКК после хранения, независимо от того, подвергались ли они лейкоредукции.

Помимо резидуальных лейкоцитов и биологически активных лейкоцитов, в дозах ЭКК также содержатся неполярные липиды и смесь провоспалительных лизофосфатидилхолинов (lyso-PC) [64]. Последние модулируют активность НКТ- и Т-клеток [25], действуют как хемоаттрактанты НК-клеток [37], индуцируют созревание дендритных клеток [17] и стимулируют продукцию провоспалительных цитокинов [54]. Эйкозаноиды (простагландины и тромбоксаны) также могут накапливаться в эритроцитной массе [35]. Основными эффектами этих биологических веществ является иммуносупрессия и стимуляция опухолевого роста [49, 66].

Возможно, наиболее полные результаты вероятного эффекта периперационных гемотрансфузий на развитие рецидива опухоли были получены в результате объемного метаанализа, проведенного Кокрейновской группой и включавшего рандомизированные контролируемые исследования, наряду с проспективными и ретроспективными наблюдательными исследованиями. Суммарная оценка эффекта периперационных гемотрансфузий на возникновение рецидива опухоли по результатам рандомизированных исследований показала величину отношения шансов (OR) 1,42 (95% доверительный интервал, 1,20-1,67, $p < 0,0001$) для пациентов, получавших трансфузии. Хотя наблюдалась гетерогенность изученных групп, стратифицированный метаанализ подтвердил полученные результаты, с разделением на группы по локализации опухоли и стадии заболевания, срокам проведения трансфузий КК, типу КК и объему трансфузий. Однако, с учетом гетерогенности и невозможности оценить эффект непосредственно хирургического вмешательства, авторам не удалось установить определенную причинно-следственную связь между возникновением рецидивов опухоли и гемотрансфузиями, выполненными в периперационном периоде [3].

В то же время можно предположить, что глущина цитопении, ассоциированной с опухолевым процессом и требующей коррекции с помощью КК, в ряде случаев может быть отражением значительного объема опухолевой массы и менее благоприятного прогноза. Как потенциальный

негативно влияющий на возникновение рецидива опухоли фактор не исключается также продолжительное хранение доз переливавшихся КК. Так, в опытах на животных показано, что длительное хранение переливавшихся эритроцитов приводило к усилению опухолевой прогрессии [8].

В исследовании Hassani H. и соавт. [29] концентрацию TGF- β и TNF α изучали у пациентов, перенесших ортопедические операции и получавших во время вмешательства трансфузии аллогенных эритроцитов. Пред- и послеоперационные уровни TNF α и TGF- β не показали достоверных различий между группами, получавшими и не получавшими ЭКК, однако в обеих группах наблюдалось достоверное повышение уровня этих цитокинов после операции. Авторы делают вывод о том, что, вероятно, изменение содержания TNF α и TGF- β связано в большей степени с самим оперативным вмешательством.

Было проведено исследование [45] по оценке влияния реинфузии оставшейся после лейкофильтрации крови на клеточный иммунитет в послеоперационном периоде у пациентов после подключения к аппарату искусственного кровообращения (АИК). Группу из 40 пациентов случайным образом поделили на контрольную и экспериментальную, по 20 человек в каждой. Пациенты экспериментальной группы получали трансфузию крови, оставшейся в АИК после лейкофильтрации и хранения в стерильных мешках. Пациентам контрольной группы переливали оставшуюся кровь, также хранившуюся в стерильных мешках, но не прошедшую лейкофильтрацию. Реинфузию оставшейся в АИК крови выполняли пациентам обеих групп после ИК. По результатам исследования авторами сделан вывод о том, что реинфузия оставшейся после лейкофильтрации крови вызывает угнетение воспалительного ответа (снижение содержания в плазме TNF α , IL-6 и IL-8), не влияя на показатели клеточного иммунитета (содержание CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ и НК-клеток) и не приводя к увеличению частоты развития инфекций в послеоперационном периоде.

Клинические исследования

В январе 2019 г. была опубликована статья с данными, полученными с сайта clinicaltrials.gov, с информацией и перечнем клинических исследований, посвященных проблемам трансфузиологии, которые находились в процессе выполнения и ожидали завершения и опубликования в 2019 г. [23]. На конец октября 2019 г. предварительные результаты только одного из этих исследований были опубликованы в информационной базе Pubmed, Одиннадцать исследований продолжают набор пациентов, что свидетельствует о множестве проблем, которые возникают у исследователей, выполняющих клинические исследования по трансфузиологии. Два исследования

были закрыты досрочно в связи с низким уровнем набора пациентов.

Среди этих исследований лишь одно было посвящено вопросам изучения ТОИМ. Так, целью проспективного наблюдательного клинического исследования с названием Immunomodulation Effect of Blood Transfusion. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02140216, которое выполнялось с мая 2014 г. по апрель 2018 г., была проверка гипотезы о том, что трансфузии эритроцитов приводят к индукции иммунного ответа у пациентов хирургического профиля. В исследование вошли пациенты низкого риска с неонкологическими заболеваниями в возрасте от 18 до 75 лет, подвергшиеся плановому оперативному лечению позвоночника, часть из которых получала трансфузии эритроцитов. Образцы крови пациентов забирали перед операцией и на 1-е, 3-и и 5-е сутки после операции для определения содержания лабораторных показателей [67]. На основании результатов определения 45 иммунологических параметров авторам не удалось установить какого-либо значимого иммуномодулирующего эффекта трансфузий эритроцитов; достоверные изменения были установлены лишь для пяти малозначимых цитокинов (IL-9 (повышение), B-FGF (снижение), IFN γ (снижение во всех группах, выраженное даже более значительно у пациентов, не получавших трансфузии), IP10 (снижение), MIP-1 α (повышение). В целом перечисленные изменения были незначительными и неспецифичными.

Таким образом, по результатам клинического исследования был сделан вывод о том, что сами по себе трансфузии эритроцитов не вызывают иммунный ответ у пациентов хирургического профиля без сопутствующей патологии. Полученные данные в целом не отрицают наличие феномена ТОИМ, которая главным образом наблюдается у пациентов с ослабленной предыдущим заболеванием или проводимым лечением иммунной системой, например в случае злокачественных новообразований, наличием выраженной коморбидности, обширным хирургическим торакальным/абдоминальным вмешательством и искусственным кровообращением.

Целью другого клинического исследования [21] было изучение влияния трансфузий лейкоредуцированных ЭКК на возникновение инфекционных осложнений в послеоперационном периоде, безрецидивную и общую выживаемость. В ретроспективное исследование были включены пациенты с I-III стадией аденокарциномы толстого кишечника, которым была выполнена плановая резекция опухоли в период с 2003 г. по 2010 г., из них 22% получали лейкоредуцированные трансфузии эритроцитов. Статистический анализ показал независимые ассоциативные связи трансфузий лейкоредуцированных эритроцитов с увеличением частоты возникнове-

ния инфекционных осложнений, повышением вероятности рецидива рака и снижением общей выживаемости у пациентов, которым было перелито 3 и более доз эритроцитов, независимо от выполнения лейкоредукции. Ретроспективный анализ в когортах проспективной базы данных пациентов, которым была выполнена радикальная операция по поводу первичного рака яичников в период 2006-2014 гг., проведен группой авторов [34]. При сравнении выживаемости без прогрессии в группах пациентов, получавших и не получавших трансфузии ЭКК в периоперационном периоде, не было выявлено повышения риска рецидивов рака яичников на фоне трансфузий.

Микрохимеризм

Несмотря на использование лейкодеплеции при трансфузиях КК, приживление в организме реципиента донорских лейкоцитов (микрохимеризм) сохраняется в течение продолжительного времени после выполнения трансфузий эритроцитов. На частоту возникновения микрохимеризма могут влиять различия в методах заготовки компонентов крови и правилах выполнения трансфузий КК, принятые в разных странах. В группе пациентов из Австралии, получавших трансфузии эритроцитов в связи с травмой (тяжесть более 15 по шкале ISS – injury severity score) в период с 2000 г. по 2012 г., изучали особенности микрохимеризма после трансфузий КК [30]. Преобладание микрохимеризма устанавливали с помощью генетического скрининга с использованием панели биаллельных полиморфных вариантов с инсерциями/делециями. В среднем период хранения эритроцитов до переливания составил 20 ± 8 дней, а средняя продолжительность госпитализации – 40 ± 39 дней. Какие-либо значимые различия по возрасту, полу пациентов, числу полученных доз эритроцитов и степени тяжести травмы отсутствовали. Микрохимеризм был обнаружен у 16,3% пациентов, получивших компоненты крови без лейкодеплеции, и у 9,6% пациентов, получивших трансфузии ЭКК после лейкодеплеции. Таким образом, несмотря на введение в Австралии правил выполнения лейкодеплеции всех компонентов крови, частота развития трансфузионно-обусловленного микрохимеризма существенно не изменилась. При этом у половины пациентов с микрохимеризмом имелось травматическое повреждение селезенки или показания к спленэктомии на момент выполнения трансфузии.

У пациентов после травмы, получивших в период 2012-2016 гг. трансфузии как минимум 5 доз эритроцитов в течение 4 часов, исследовали содержание выживших донорских лейкоцитов и изменения уровня цитокинов [30]. Контрольной группой служили пациенты с такой же тяжестью травмы, которым не требовалось трансфузий КК. Пациенты, которым проводились трансфузии,

в среднем получили 11 доз эритроцитов и лишь 27,5% пришли на повторное исследование после выписки. Из них у одного пациента наблюдалась инсерция/делеция, указывающая на наличие микрохимеризма, тогда как ни у одного из пациентов контрольной группы микрохимеризма выявлено не было. При этом у пациентов, получавших трансфузии, установлено повышение содержания уровня цитокинов ИЛ-10 и ИЛ-6, однако корреляции между микрохимеризмом и содержанием цитокинов не установлено.

Возникновение микрохимеризма и особенности иммунного ответа изучались также в процессе рандомизированного одноцентрового исследования у пациентов, которым было выполнено оперативное вмешательство по поводу солидных опухолей и которые получали в периоперационном периоде немодифицированные ЭКК или лейкоредуцированные ЭКК [44]. Микрохимеризм был выявлен у 45% пациентов, получавших немодифицированные ЭКК, и ни у одного из пациентов, получивших трансфузии лейкоредуцированных ЭКК. Наличие микрохимеризма было ассоциировано с более выраженной продукцией ИЛ-10 и снижением содержания CD56⁺ клеток по сравнению с пациентами, у которых не наблюдалось микрохимеризма. При этом продукция ИЛ-12, сниженная сразу после выполнения хи-

рургической операции и трансфузии, в дальнейшем возрастала, причем более выражено — после трансфузии немодифицированных ЭКК по сравнению с группой, получавшей лейкоредуцированные ЭКК.

Таким образом, несмотря на проводимые в течение достаточно длительного периода обширные исследования, целью которых было изучение феномена трансфузионно-обусловленной иммуномодуляции, исчерпывающих и однозначных результатов пока не получено. До сих пор невозможно окончательно сделать какие-либо определенные выводы о воздействии трансфузий компонентов крови на иммунную систему реципиентов. Это может быть обусловлено такими факторами, как различие изучаемых групп пациентов, особенности исследуемых нозологий и клинических ситуаций, разноплановость гемоконпонентной терапии и разнообразие сроков и продолжительности ее использования, а также различные стандарты трансфузионной терапии, принятые в разных странах. Тем не менее проблема иммунологической безопасности трансфузий компонентов крови, несомненно, требует внимания и дальнейшего изучения, в особенности в отношении иммунокомпрометированных пациентов.

Список литературы / References

1. Эйхлер О.В., Четкин А.В., Аджигитова Е.В., Данильченко В.В., Минева Н.В., Солдатенков В.Е., Кробинец И.И. Характеристика осложнений, возникших после переливания донорской крови и ее компонентов, в медицинских организациях Российской Федерации в 2018 году // Трансфузиология, 2019. Т.20, № 4. С. 301-309. [Eikhler O.V., Chechetkin A.V., Adzhigitova E.V., Danilchenko V.V., Mineeva N.V., Soldatenkov V.E., Krobinets I.I. Characteristics of complications occurring after transfusion of donor blood and its components, in medical establishments of the Russian Federation in 2018. *Transfuziologiya = Transfusiology*, 2019, Vol. 20, no. 4, pp. 301-309. (In Russ.)]
2. Aatonen M., Gronholm M., Siljander P. Platelet-derived microvesicles: multitasking participants in intercellular communication. *Semin. Thromb. Hemost.*, 2012, Vol. 38, no. 1, pp. 102-113.
3. Amato A, Pescatori M. Perioperative blood transfusions for the recurrence of colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.*, 2006, Vol. 1, CD005033. doi: 10.1002/14651858.CD005033.pub2.
4. Almizraq R., Seghatchian J., Acker J. Extracellular vesicles in transfusion-related immunomodulation and the role of blood component manufacturing. *Transfus. Apher. Sci.*, 2016, Vol. 55, no. 3, pp. 281-291.
5. Almizraq R., Kipkeu B., Acker J. Platelet vesicles are potent inflammatory mediators in red blood cell products and washing reduces the inflammatory phenotype. *Transfusion*, 2019, Vol. 60, no. 2, pp. 378-390.
6. Apelseth T., Hervig T., Wentzel-Larsen T., Petersen K., Reikvam H., Bruserud O. A prospective observational study of the effect of platelet transfusions on levels of platelet-derived cytokines, chemokines and interleukins in acute leukaemia patients with severe chemotherapy-induced cytopenia. *Eur. Cytokine Netw.*, 2011, Vol. 22, no. 1, pp. 52-62.
7. Arraud N., Linares R., Tan S., Gounou C., Pasquet J.-M., Mornet S., Brisson A.R. Extracellular vesicles from blood plasma: determination of their morphology, size, phenotype and concentration. *J. Thromb. Haemost.*, 2014, Vol. 12, no. 5, pp. 614-627.
8. Atzil S., Arad M., Glasner A., Abiri N., Avraham R., Greenfeld K., Rosenne E., Beilin B., Ben-Eliyahu S. Blood transfusion promotes cancer progression: a critical role for aged erythrocytes. *Anesthesiology*, 2008, Vol. 109, no. 6, pp. 989-997.
9. Baek J. H., Yalamanoglu A., Gao Y., Guenster R., Spahn D.R., Schaer D.J., Buehler P.W. Iron accelerates hemoglobin oxidation increasing mortality in vascular diseased guinea pigs following transfusion of stored blood. *JCI Insight*, 2017, Vol. 2, e93577. doi: 10.1172/jci.insight.93577.
10. Baumgartner J.M., Nydam T.L., Clarke J.H., Banerjee A., Silliman C.C., McCarter M.D. Red blood cell supernatant potentiates LPS-induced proinflammatory cytokine response from peripheral blood mononuclear cells. *J. Interferon Cytokine Res.*, 2009, Vol. 29, no. 6, pp. 333-338.
11. Baumgartner J., Silliman C.C., Moore E.E., Banerjee A., McCarter M. Stored red blood cell transfusion induces regulatory T cells. *J. Am. Coll. Surg.*, 2009, Vol. 208, no. 1, pp. 110-119.

12. Belizaire R., Prakash P., Richter J., Robinson B.R., Edwards M.J., Caldwell C., Lentsch A., Pritts T.A. Microparticles from stored red blood cells activate neutrophils and cause lung injury after hemorrhage and resuscitation. *J. Am. Coll. Surg.*, 2012, Vol. 214, no. 4, pp. 648-655.
13. Blajchman M. Immunomodulation and blood transfusion. *Am. J. Ther.*, 2002, Vol. 9, no. 5, pp. 389-395.
14. Bury T., Corhay J., Radermecker M. Histamine-induced inhibition of neutrophil chemotaxis and T-lymphocyte proliferation in man. *Allergy*, 1992, Vol. 47, no. 6, pp. 624-629.
15. Caramalho I., Lopes-Carvalho T., Ostler D., Zelenay S., Haury M., Demengeot J. Regulatory T cells selectively express toll-like receptors and are activated by lipopolysaccharide. *J. Exp. Med.*, 2003, Vol. 197, no. 4, pp. 403-411.
16. Chen X., Yang J., Hu S., Nie H., Mao G., Chen H. Increased expression of CD86 and reduced production of IL-12 and IL-10 by monocyte-derived dendritic cells from allergic asthmatics and their effects on Th1- and Th2-type cytokine balance. *Respiration*, 2006, Vol. 73, no. 1, pp. 34-40.
17. Coutant F., Perrin-Cocon L., Agaoglu S., Delair T., André P., Lotteau V. Mature dendritic cell generation promoted by lysophosphatidylcholine. *J. Immunol.*, 2002, Vol. 169, no. 4, pp. 1688-1695.
18. Cross J., Bradbury R., Fulford A., Jallow A., Wegmüller R., Prentice A., Cerami C. Oral iron acutely elevates bacterial growth in human serum. *Sci. Rep.*, 2015, no. 5, 16670. doi: 10.1038/srep16670. doi: 10.1038/srep16670.
19. Danesh A., Inglis H., Jackman R., Wu S. Exosomes from red blood cell units bind to monocytes and induce proinflammatory cytokines, boosting T-cell responses *in vitro*. *Blood*, 2013, Vol. 123, no. 5, pp. 687-696.
20. Delobel J., Prudent M., Rubin O., Crettaz D., Tissot J.-D., Lion N. Subcellular fractionation of stored red blood cells reveals a compartment-based protein carbonylation evolution. *J. Proteom.*, 2012, Vol. 76, Spec. no., pp. 181-193.
21. Deeb A., Aquina C.T., Monson J., Blumberg N., Becerra A., Fleming F. Allogeneic leukocyte-reduced red blood cell transfusion is associated with postoperative infectious complications and cancer recurrence after colon cancer resection. *Dig Surg.*, 2020, Vol. 37, no. 2, pp. 163-170.
22. Dey-Hazra E., Hertel B., Kirsch T., Woywodt A., Lovric S., Haller H., Haubitz M., Erdbruegger U. Detection of circulating microparticles by flow cytometry: influence of centrifugation, filtration of buffer, and freezing. *Vasc. Health Risk Manag.*, 2010, Vol. 6, no. 6, pp. 1125-1133.
23. Dzik S., Murphy M. Emerging research in transfusion medicine: what to expect in 2020. *Transfus. Med. Rev.*, 2020, Vol. 34, no. 1, pp. 1-4.
24. Fernandez-Messina L., Gutierrez-Vazquez C., Rivas-Garcia E., Sánchez-Madri dF., de la Fuente H. Immunomodulatory role of microRNAs transferred by extracellular vesicles. *Biol. Cell*, 2015, Vol. 107, no. 3, pp. 61-77.
25. Fox L., Cox D., Lockridge J., Wang X., Chen X., Scharf L., Trott D., Ndonge R., Veerapen N., Besra G., Howell A., Cook M., Adams E., Hildebrand W., Gumperz J. Recognition of lysophospholipids by human natural killer T lymphocytes. *PLoS Biol.*, 2009, Vol. 7, no. 10, e1000228. doi: 10.1371/journal.pbio.1000228.
26. Ghio M., Contini P., Ubezio G., Ansaldi F., Setti M., Tripodi G. Blood transfusions with high levels of contaminating soluble HLA-I correlate with levels of soluble CD8 in recipients' plasma; a new control factor in soluble HLA-I-mediated transfusion-modulated immunomodulation? *Blood Transfus.*, 2014, Vol. 12, no. 1, pp. 105-108.
27. Ghio M., Contini P., Negrini S., Mazzei C., Zocchi M.R., Poggi A. Down regulation of human natural killer cell-mediated cytotoxicity induced by blood transfusion: role of transforming growth factor- β (1), soluble Fas ligand, and soluble Class I human leukocyte antigen. *Transfusion*, 2011, Vol. 51, no. 7, pp. 1567-1573.
28. Halpin A., Nahiriak S., Campbell P., Urschel S., Kim D., West L., Pidorochnycki T., Buchholz H., Conway J. HLA alloimmunization following ventricular assist device support across the age spectrum. *Transplantation*, 2019, Vol. 103, no. 12, pp. 2715-2724.
29. Hassani H., Khoshdel H., Sharifzadeh S.R., Heydari M.F., Alizadeh S., Aghideh A.N. TNF- α and TGF- β level after intraoperative allogeneic red blood cell transfusion in orthopedic operation patients. *Turkish J. Med. Scien.*, 2017, Vol. 47, no. 6, pp. 1813-1818.
30. Hirani R., Balogh Z., Lott N., Hsu J., Irving D. Leukodepleted blood components do not remove the potential for long-term transfusion-associated microchimerism in Australian major trauma patients. *Chimerism*, 2014, Vol. 5, no. 3, pp. 86-93.
31. Hirani R., Dean M., Balogh Z., Lott N., Seggie J., Hsu J., Taggart S., Maitz P., Survela L., Joseph A., Gillett M., Irving D. Donor white blood cell survival and cytokine profiles following red blood cell transfusion in Australian major trauma patients. *Mol. Immunol.*, 2018, Vol. 103, pp. 229-234.
32. Holmes C., Levis J., Ornstein D. Activated platelets enhance ovarian cancer cell invasion in a cellular model of metastasis. *Clin. Exp. Metastasis*, 2009, Vol. 26, no. 7, pp. 653-661.
33. Hood M., Skaar E. Nutritional immunity: transition metals at the pathogen-host interface. *Nat. Rev. Microbiol.*, 2012, Vol. 10, no. 8, pp. 525-537.
34. Hunsicker O., Gericke S., Graw J., Krannich A., Boemke W., Meyer O., Braicu I., Spies C., Sehoul J., Pruß A., Feldheiser A. Transfusion of red blood cells does not impact progression-free and overall survival after surgery for ovarian cancer. *Transfusion*, 2019, Vol. 59, no. 12, pp. 3589-3600.
35. Jacobi K., Wanke C., Jacobi A., Weisbach V., Hemmerling T. Determination of eicosanoid and cytokine production in salvaged blood, stored red blood cell concentrates, and whole blood. *J. Clin. Anesth.*, 2000, Vol. 12, no. 9, pp. 94-99.
36. Jiao C., Zheng L. Blood transfusion-related immunomodulation in patients with major obstetric haemorrhage. *Vox Sanguinis*, 2019, Vol. 114, no. 8, pp. 861-868.
37. Jin Y., Damaj B., Maghazachi A. Human resting CD162, CD16⁺ and IL-2⁻, IL-12⁻, IL-15⁻ or IFN- α -activated natural killer cells differentially respond to sphingosylphosphorylcholine, lysophosphatidylcholine and platelet-activating factor. *Eur. J. Immunol.*, 2005, Vol. 35, no. 9, pp. 2699-2708.
38. Kanter J., Khan S., Kelher M., Gore L., Silliman C. Oncogenic and angiogenic growth factors accumulate during routine storage of apheresis platelet concentrates. *Clin. Cancer Res.*, 2008, Vol. 14, no. 12, pp. 3942-3947.

39. Karam O., Tucci M., Toledano B., Robitaille N., Cousineau J., Thibault L., Lacroix J., Le Deist F. Length of storage and *in vitro* immunomodulation induced by prestorage leukoreduced red blood cells. *Transfusion*, 2009, Vol. 49, no. 11, pp. 2326-2334.
40. Keir A., McPhee A., Andersen C., Stark M. Plasma cytokines and markers of endothelial activation increase after packed red blood cell transfusion in the preterm infant. *Pediatr. Res.*, 2013, Vol. 73, no. 1, pp. 75-79.
41. Ki K.K., Johnson L., Faddy H.M., Flower R. L. Marks D.C., Dean M.M. Immunomodulatory effect of cryopreserved platelets: altered BDCA31 dendritic cell maturation and activation *in vitro*. *Transfusion*, 2017, Vol. 57, no. 12, pp. 2878-2887.
42. Lamiaa M., Hala Y., Hala A., Hawary R., Selim A., Aly S., Nada M., Aly H. Effect of packed red blood cell transfusion on IL-8 and sICAM-1 in premature neonates at different postnatal ages. *Pediatr. Neonatol.*, 2019, Vol. 60, no. 5, pp. 537-542.
43. Lange M.M., van Hilten J.A., van de Watering L.M., Bijnen B.A., Roumen R.M., Putter H., Brand A., van de Velde C.J. Leucocyte depletion of perioperative blood transfusion does not affect long-term survival and recurrence in patients with gastrointestinal cancer. *Br. J. Surg.*, 2009, Vol. 96, no. 7, pp. 734-740.
44. Lapierre V., Aupérin A., Robinet E., Ferrand C., Oubouzar N., Tramalloni D., Saas P., Debaene B., Lasser P., Tiberghien P. Immune modulation and microchimerism after unmodified versus leukoreduced allogeneic red blood cell transfusion in cancer patients: results of a randomized study. *Transfusion*, 2007, Vol. 47, no. 9, pp. 1691-1699.
45. Luo L., Wang D., Chen M., Li M. Effects of reinfusion of the remaining blood filtered by leukocyte depletion filter on postoperative cellular immune function after cardiopulmonary bypass. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2019, Vol. 31, no. 8, pp. 989-993.
46. Mathivanan S., Ji H., Simpson R. Exosomes: extracellular organelles important in intercellular communication. *J. Proteom.*, 2010, Vol. 73, no. 10, pp. 1907-1920.
47. Matsubayashi H., Weidner J., Miraglia C., McIntyre J. Platelet membrane early activation markers during prolonged storage. *Thromb. Res.*, 1999, Vol. 93, no. 4, pp. 151-160.
48. Mittal S., Cho K., Ishido S., Roche P.A. Interleukin 10 (IL-10)-mediated Immunosuppression: MARCH-I induction regulates antigen presentation by macrophages but not dendritic cells. *J. Biol. Chem.*, 2015, Vol. 290, no. 45, pp. 27158-27167.
49. Mulligan J., Rosenzweig S., Young M. Tumor secretion of VEGF induces endothelial cells to suppress T cell functions through the production of PGE₂. *J. Immunother.*, 2010, Vol. 33, no. 2, pp. 126-135.
50. Muszynski J., Bale J., Nateri J., Nicol K. Supernatants from stored red blood cell (RBC) units, but not RBC-derived microvesicles, suppress monocyte function *in vitro*. *Transfusion*, 2015, Vol. 55, no. 8, pp. 1937-1945.
51. Muszynski J., Spinella P., Cholette J. Acker J., Hall M., Juffermans N., Kelly D., Blumberg N., Nicol K., Liedel J., Doctor A., Remy K., Tucci M., Lacroix J., Norris P. Transfusion-related immunomodulation: review of the literature and implications for pediatric critical illness. *Transfusion*, 2017, Vol. 57, no. 1, pp. 195-206.
52. Nagura Y., Tsuno N., Tanaka M., Matsushashi M., Takahashi K. The effect of prestorage whole-blood leukocyte reduction on cytokines/chemokines levels in autologous CPDA-1 whole blood. *Transfus. Apher. Sci.*, 2013, Vol. 49, no. 2, pp. 223-230.
53. Nelson K.A., Aldea G.S., Warner P., Latchman Y., Gunasekera D., Tamir A., Gernsheimer T., Bolgiano D., Slichter S.J. Transfusion-related immunomodulation: gamma irradiation alters the effects of leukoreduction on alloimmunization. *Transfusion*, 2019, Vol. 59, no. 11, pp. 3396-3404.
54. Olofsson K.E., Andersson L., Nilsson J., Björkbacka H. Nanomolar concentrations of lysophosphatidylcholine recruit monocytes and induce pro-inflammatory cytokine production in macrophages. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2008, Vol. 370, no. 2, pp. 348-352.
55. Ozment C.P., Mamo L.B., Campbell M.L., Lokhnygina Y., Ghio A., Turi J. Transfusion-related biologic effects and free hemoglobin, heme, and iron. *Transfusion*, 2013, Vol. 53, no. 4, pp. 732-740.
56. Patel M.B., Proctor K.G., Majetschak M. Extracellular ubiquitin increases in packed red blood cell units during storage. *J. Surg. Res.*, 2006, Vol. 135, no. 2, pp. 226-232.
57. Petri B., Phillipson M., Kubes P. The physiology of leukocyte recruitment: an *in vivo* perspective. *J. Immunol.*, 2008, Vol. 180, no. 10, pp. 6439-6436.
58. Remy K., Natanson C., Klein H.G. The influence of the storage lesion(s) on pediatric red cell transfusion. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2015, Vol. 27, no. 3, pp. 277-285.
59. Ren Y., Lin C., Li Z., Chen X.Y. Up-regulation of macrophage migration inhibitory factor in infants with acute neonatal necrotizing enterocolitis. *Histopathology*, 2005, Vol. 46, no. 6, pp. 659-667.
60. Robinson D. The role of regulatory T lymphocytes in asthma pathogenesis. *Curr. Allergy Asthma Rep.*, 2005, Vol. 5, no. 2, pp. 136-141.
61. Saas P., Angelot F., Bardiaux L., Seillès E., Garnache-Ottou F., Perruche S. Phosphatidylserine-expressing cell by-products in transfusion: a pro-inflammatory or an anti-inflammatory effect? *Transfus. Clin. Biol.*, 2012, Vol. 19, no. 3, pp. 90-97.
62. Sadallah S., Eken C., Martin P., Schifferli J. Microparticles (ectosomes) shed by stored human platelets downregulate macrophages and modify the development of dendritic cells. *J. Immunol.*, 2011, Vol. 186, no. 11, pp. 6543-6552.
63. Saris A., Kerkhoffs J.L., Norris P.J., van Ham M., Brinke A., Brand A., van der Meer P. F., Zwaginga J.J. The role of pathogen-reduced platelet transfusions on HLA alloimmunization in hemato-oncological patients. *Transfusion*, 2019, Vol. 59, no. 2, pp. 470-481.
64. Silliman C., Clay K., Thurman G., Johnson C., Ambruso D. Partial characterization of lipids that develop during the routine storage of blood and prime the neutrophil NADPH oxidase. *J. Lab. Clin. Med.*, 1994, Vol. 124, no. 5, pp. 684-694.
65. Seghatchian J. Platelet storage lesion: an update on the impact of various leukoreduction processes on the biological response modifiers. *Transfus. Apher. Sci.*, 2006, Vol. 34, no. 1, pp. 125-130.

66. Soontrapa K., Honda T., Sakata D., Yao C., Hirata T., Hori S., Matsuoka T., Kita Y., Shimizu T., Kabashima K., Narumiya S. Prostaglandin E2-prostaglandin E receptor subtype 4 (EP4) signaling mediates UV irradiation-induced systemic immunosuppression. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2011, Vol. 108, no. 16, pp. 6668-6673.
67. Suksompong S., Tassaneeritthep B., Ariyawatkul T., Sirivanasandha B. Allogeneic red cell transfusion and its influence on relevant humoral and cellular immunological parameters: A prospective observational trial. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 2019, Vol. 36, no. 11, pp. 814-824.
68. Tetta C., Ghigo E., Silengo L., Deregibus M.C., Camussi G. Extracellular vesicles as an emerging mechanism of cell-to-cell communication. *Endocrine*, 2013, Vol. 44, no. 1, pp. 11-19.
69. Vlaar A., Hofstra J., Kulik W., van Lenthe H., Nieuwland R., Schultz M., Levi M., Roelofs J., Tool A., de Korte D., Juffermans N. Supernatant of stored platelets causes lung inflammation and coagulopathy in a novel *in vivo* transfusion model. *Blood*, 2010, Vol. 116, no. 8, pp. 1360-1368.
70. Vallion R., Bonnefoy F., Daoui A., Vieille L., Tiberghien P., Saas P., Perruche S. Transforming growth factor- β released by apoptotic white blood cells during red blood cell storage promotes transfusion-induced alloimmunomodulation. *Transfusion*, 2015, Vol. 55, no. 7, pp. 1721-1735.
71. van Hilten J., van de Watering L., van Bockel J., van de Velde C., Kievit J., Brand R., van Den Hout W., Geelkerken R., Roumen R., Wesselink R., Koopman-van Gemert A., Koning J., Brand A. Effects of transfusion with red cells filtered to remove leucocytes: randomised controlled trial in patients undergoing major surgery. *BMJ*, 2004, Vol. 328, no. 451, 1281. doi: 10.1136/bmj.38103.735266.55.
72. Walker E., Walker S. Effects of iron overload on the immune system. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 2000, Vol. 30, no. 4, pp. 354-365.
73. Wang D., Cortes-Puch I., Sun J., Solomon S., Kaniyas T., Remy K., Feng J., Alimchandani M., Quezado M., Helms C., Perlegas A., Gladwin M., Kim-Shapiro D., Klein H., Natanson H. Transfusion of older stored blood worsens outcomes in canines depending on the presence and severity of pneumonia. *Transfusion*, 2014, Vol. 54, no. 7, pp. 1712-1724.
74. Xiong Z., Cavaretta J., Qu L., Stolz D.B., Triulzi D., Lee J. Red blood cell microparticles show altered inflammatory chemokine binding and release ligand upon interaction with platelets. *Transfusion*, 2011, Vol. 51, no. 3, pp. 610-621.
75. Yamamoto S., Niida S., Azuma E., Yanagibashi T., Muramatsu M., Huang T.T., Sagara H., Higaki S., Ikutani M., Nagai Y., Takatsu K., Miyazaki K., Hamashima T., Mori H., Matsuda N., Ishii Y., Sasahara M. Inflammation-induced endothelial cell-derived extracellular vesicles modulate the cellular status of pericytes. *Sci Rep.*, 2015, Vol. 5, 8505. doi: 10.1038/srep08505.
76. Zhang B., Yin Y., Lai R., Lim S. Immunotherapeutic potential of extracellular vesicles. *Front. Immunol.*, 2014, Vol. 5, 518. doi: 10.3389/fimmu.2014.00518.
77. Zhu X., Yu B., You P., Wua Y., Fanga Y., Yanga L., Xiaa R. Ubiquitin released in the plasma of whole blood during storage promotes mRNA expression of Th2 cytokines and Th2-inducing transcription factors. *Transfus. Apher. Sci.*, 2012, Vol. 47, no. 3, pp. 305-311.

Авторы:

Глазанова Т.В. — д.м.н., руководитель лаборатории иммуногематологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Шилова Е.Р. — к.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории иммуногематологии ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Чечеткин А.В. — д.м.н., профессор, заместитель директора ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия

Бубнова Л.Н. — д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель Республиканского центра иммунологического типирования тканей ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства»; профессор кафедры иммунологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Glazanova T.V., PhD, MD (Medicine), Head, Laboratory of Immunohaematology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Shilova E.R., PhD (Medicine), Associate Professor, Senior Research Associate, Laboratory of Immunohaematology, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Chechetkin A.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency, St. Petersburg, Russian Federation

Bubnova L.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Honored Researcher of Russia, Head, Russian Center of Tissues Typing, Russian Research Institute of Haematology and Transfusiology, Federal Medical and Biological Agency; Professor, Department of Immunology, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation