

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЕННО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ
ТЕРАПИИ НА ЭКСПРЕССИЮ HLA-E ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ
И АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ**

Борисевич В. И. ¹,
Боева О. С. ²,
Аббасова В. С. ¹,
Козлов В. А. ²,
Демина Д. В. ²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России), Россия, г. Новосибирск.

² Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» (НИИФКИ), Россия, г. Новосибирск.

**EVALUATION OF THE IMPACT OF GENETICALLY ENGINEERED
BIOLOGICAL THERAPY ON HLA-E EXPRESSION IN BRONCHIAL
ASTHMA AND ATOPIC DERMATITIS**

Borisevich V.I. ^a,
Boeva O.S. ^b,
Abbasova V.S. ^a,
Kozlov V.A. ^b,
Demina D.V. ^b

^a Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk.

^b Federal State Budgetary Scientific Institution, “Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology” (RIFCI), Novosibirsk, Russia.

Резюме

В мировой популяции распространенность только бронхиальной астмы достигает 19%, а число больных имеет тенденцию к росту. Распространенность же атопического дерматита достигает 25-30% среди детей и до 7-10% среди взрослого населения. Ремиссии у больных не удается достичь даже при применении современной генно-инженерной биологической терапии. В связи с этим актуальным остается поиск и изучение звеньев иммунопатогенеза, а также разработка новых терапевтических стратегий. Типичный представитель «неклассических» HLA, молекула HLA-E, является перспективной для изучения. Такие молекулы экспрессируются на клетках многих тканей, в том числе на клетках дыхательной системы (бронхиальный эпителий) и кератиноцитах кожи. Так называемые, пептиды VL9, стабилизируют экспрессию HLA-E, которая представляет их своей основной группе рецепторов – NKG2 на NK-клетках. В адаптивном иммунитете также отмечается значимая роль HLA-E в качестве лиганда для TCR CD8⁺ цитотоксических Т-лимфоцитов. Целью данной работы было оценить уровень клеток, несущих молекулу HLA-E на CD4⁺, CD8⁺, CD14⁺ клетках у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и атопическим дерматитом (АД) как до инициации терапии генно-инженерно биологическими препаратами, так и на фоне лечения после инициации генно-инженерной биологической терапии через 12 месяцев. Материалом для исследования были МНК ПК доноров (n=16), пациентов с БА (n=4) и АД (n=5). В качестве таргетной терапии для пациентов с АД был назначен дупилумаб в иницирующей дозировке 300 мг, для пациентов с БА – бенрализумаб, в дозировке 30 мг. Для пациентов с АД и БА в предшествующий терапии период отмечалась более низкая доля как CD4⁺ Т-клеток, так и CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих HLA-E. При оценке CD14⁺ (моноцитов), экспрессирующих молекулы HLA-E, достоверных различий выявлено не было. На фоне лечения наблюдался сопоставимый уровень экспрессии HLA-E на всех типах клеток в группе пациентов в сравнении с условно-здоровыми донорами. Такие результаты могут свидетельствовать как об участии данной молекулы в патогенезе указанных заболеваний, так и о влиянии ГИБТ на уровень HLA-E-позитивных клеток.

Ключевые слова: HLA-E, аллергические заболевания, ГИБТ, бронхиальная астма, атопический дерматит, бенрализумаб, дупилумаб.

Abstract

Globally, the prevalence of bronchial asthma alone reaches 19%, with the number of affected individuals showing an upward trend. Atopic dermatitis affects 25-30% of children and 7-10% of adults. Remission remains elusive even with advanced genetically engineered biological therapies. Consequently, research into immunopathogenic pathways and the development of novel therapeutic strategies remain critical. A typical representative of “non-classical” HLAs, the HLA-E molecule, is a perspective for study. These molecules are also expressed across various tissues, notably in the respiratory system (bronchial epithelium) and skin keratinocytes. As a cell surface protein, HLA-E participates in diverse immune response pathways. VL9 peptides stabilize HLA-E expression, enabling presentation to its primary receptors, NKG2, on natural killer (NK) cells. In adaptive immunity, HLA-E serves as a ligand for CD8⁺ cytotoxic T-cell receptors (TCRs). This study aimed to evaluate HLA-E-bearing cells (CD4⁺, CD8⁺, CD14⁺) in patients with bronchial asthma (BA) and atopic dermatitis (AD), both before and 12 months after initiating genetically engineered biological therapy (GEBT). Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were analyzed from healthy donors (n=16), BA patients (n=4), and AD patients (n=5). AD patients received dupilumab (300 mg loading dose), while BA patients were treated with benralizumab (30 mg). Prior to therapy, both AD and BA patients exhibited lower proportions of HLA-E-positive CD4⁺ and CD8⁺ T-cells compared to healthy donors. No significant differences were observed in HLA-E expression on CD14⁺ monocytes. During treatment, HLA-E levels across all cell types in patients reached levels comparable to those in healthy donors. These findings suggest HLA-E’s involvement in disease pathogenesis and the modulating effects of GEBT on HLA-E-positive cell populations.

Keywords: HLA-E, allergic diseases, GEBT, bronchial asthma, atopic dermatitis, benralizumab, dupilumab.

1 Введение

Эпидемиологические данные указывают на высокую значимость заболеваний аллергической природы на современном этапе медицинской помощи. В мировой популяции распространенность только бронхиальной астмы достигает 19%, а число больных имеет тенденцию к росту [1]. Распространенность же атопического дерматита достигает 25-30% среди детей и до 7-10% среди взрослого населения [2], что обуславливает повышенный интерес к данной патологии. Развитие заболевания связано с риском прогрессирования атопии и поэтапной трансформации клинических проявлений: развитию аллергического риноконъюнктивита и бронхиальной астмы [3], что увеличивает процент инвалидизации в популяции. Кроме очевидного неблагоприятного влияния на качество жизни пациентов, такие заболевания связаны со значительными экономическими издержками и высокими требованиями к мерам социальной поддержки больных [1].

На сегодняшний день большинство специализированных клиник Российской Федерации обладает широким арсеналом доступных препаратов для применения в качестве как базисной, так и таргетной терапии нозологий аллергологического профиля. Конечно, наиболее уязвимой и трудной в лечении является группа пациентов с тяжелыми иммунологическими нарушениями и неконтролируемым течением указанных заболеваний. Именно поэтому зачастую требуется инициация генно-инженерной биологической терапии. Однако, несмотря на прямое ингибирование таких значимых мишеней, как IgE, IL-4, IL-5, IL-13, добиться клинической ремиссии удастся не всегда. Безусловно, ни один из известных механизмов патогенеза и потенциальное влияние на него не могут быть исчерпывающими. Ведь, прежде всего, аллергические заболевания представляют собой группу мультифакториальных заболеваний. В связи с этим, до сих пор, актуальным остается поиск и изучение звеньев иммунопатогенеза, а также разработка новых терапевтических стратегий.

В качестве одной из перспективных групп молекул сегодня рассматриваются «неклассические» молекулы главного комплекса гистосовместимости. Это семейство, несмотря на структурную гомологию с «классическими» МНС, имеют более неоднозначную роль в иммунной системе. Гены HLA Ib расположены в главном комплексе гистосовместимости коротком плече 6 хромосомы [4]. Характерным для данного семейства является ограниченный полиморфизм и низкая конститутивная экспрессия на поверхности клеток. Типичный представитель группы ген и молекула HLA-E. Так, для HLA-E известно 2 преобладающих в популяции аллели HLA-E 01:01 и HLA-E 01:03. Различия между ними обусловлены одной из аминокислот в последовательности (аргинин-глицин). Их распространенность достигает 99% [4,5]. Остальные варианты генов, на сегодняшний день, не рассматриваются в научных исследованиях, ввиду их ограниченной представленности среди населения.

44 Физиологическая экспрессия, как было сказано выше, достаточно
45 низкая. В подавляющем большинстве случаев, HLA-E-ограниченными
46 клетками являются иммунокомпетентные клетки (В, Т- лимфоциты,
47 макрофаги, дендритные клетки), а также эндотелиальные клетки. Однако,
48 такие молекулы экспрессируются на клетках многих тканей, в том числе с
49 преобладанием на клетках дыхательной системы (бронхиальный эпителий) и
50 кератиноцитах кожи [4].

51 Экспрессия молекул HLA-E не является статичной. Индукцию к
52 трансляции соответствующего белка увеличивают факторы
53 провоспалительного окружения. При воздействии таких цитокинов, как TNF,
54 IL-1 β и IFN γ , эндотелиальные клетки экспрессируют на своей поверхности
55 более высокий уровень HLA-E [6]. Плотность экспрессии выше также на
56 клетках, ко-экспрессирующих HLA-E и HLA-G. Полученные из HLA-G
57 пептиды, более того, могут определять роль молекулы как лиганда [7,15].

58 Собственно, как белок на поверхности клетки, HLA-E может быть
59 задействована в различных сценариях иммунного ответа. В условиях
60 физиологической регуляции HLA-E представляют пептиды из лидерных
61 последовательностей «классических молекул» МНС. Так называемые,
62 пептиды VL9, стабилизируют экспрессию HLA-E, которая представляет их
63 своей основной группе рецепторов – NKG2 на NK-клетках [4,8,9]. Большой
64 аффинитет молекула имеет к ингибирующему NKG2A рецептору, чем
65 поддерживается толерантность к клеткам с нормальным уровнем HLA Ia.
66 Интересно, что подобный механизм, в первую очередь, был показан на
67 опухолевых клетках, которые в результате адаптации приобрели способность
68 избегать иммунологического NK-надзора. В другом случае, таким рецептором
69 может стать активирующий, NKG2C рецептор. При раке шейки матки была
70 установлена закономерность, когда длительная сверхэкспрессия HLA-E
71 опухолевыми клетками приводила к смещению баланса в сторону
72 активирующих влияний (презентация пептидов NKG2C-рецептору) на NK-
73 клетки [9]. В дополнение к этому существуют сведения, подтверждающие
74 возможность связывания HLA-E пептидов теплового шока (Hsp60). Однако
75 при этом снижается аффинность связывания с NKG2A, NK-клетки получают
76 преимущественно стимулирующие сигналы от таких рецепторов, как NKG2D,
77 NKp46, NKp44 или NKp30 [10]. Активация через NKG2C-рецептор может
78 быть также достигнута при презентации лидерных пептидов из HLA-G [7].

79 Ингибирующие NKG2A-рецепторы могут встречаться и на Т-клетках. В
80 недавнем исследовании, проведенном Olivier Fesneau и др., было показано, что
81 стимулятором для экспрессии NKG2A на CD8⁺ Т-лимфоцитах служит IL-12 и,
82 в меньшей степени, TGF β [11]. В адаптивном иммунитете также отмечается
83 значимая роль HLA-E в качестве лиганда для TCR CD8⁺ цитотоксических Т-
84 лимфоцитах. Подобного рода взаимодействие осуществляется при
85 презентации пептидов, полученных из белков патогенных микроорганизмов.

Активирующие сигналы Т-лимфоциты получают от HLA-E, нагруженных пептидами бактерий (*M. tuberculosis*, *Salmonella enterica*), некоторых вирусов (CMV, вирус гриппа, HCV). Интерес представляет и тот факт, что такие CD8⁺ Т-лимфоциты способны изменять поляризацию к продукции Th2-специфичных цитокинов и активировать В-клеточное звено [8,12].

Экспрессия «неклассических» молекул HLA при аллергических заболеваниях рассматривалась и в более ранних исследованиях, речь в которых касалась преимущественно молекул HLA-G [13]. На данный момент, анализ литературных данных не позволяет прийти к однозначному пониманию в вопросе влияния на моделирование свойств клеток-участников подобного ответа при бронхиальной астме (БА) и atopическом дерматите (АД).

Целью данной работы было оценить уровень клеток, несущих молекулу HLA-E на CD4⁺, CD8⁺, CD14⁺ клетках у пациентов с бронхиальной астмой (БА) и atopическим дерматитом (АД) как до инициации терапии генно-инженерно биологическими препаратами, так и на фоне лечения после инициации генно-инженерной биологической терапии через 12 месяцев.

2 Материалы и методы

В качестве материала для исследования использовались мононуклеарные клетки периферической крови (МНК ПК) пациентов с аллергическими заболеваниями, находившихся на лечении в клинике иммунопатологии НИИФКИ, и соматически здоровых доноров, после подписания указанными лицами информированного согласия.

МНК доноров (n=16), пациентов с БА (n=4) и АД (n=5) выделяли из периферической крови методом центрифугирования в градиенте плотности фиколл-урографина (1,077 г/мл). Затем клетки окрашивали моноклональными антителами, конъюгированными с флюорохромами: анти-CD3-APC, анти-CD4-APC-Cy7, анти-CD8-PE-Cy7, анти-CD-14-FITC и анти-HLA-E-PerCP/Cy5. Фенотип клеток анализировался на проточном цитофлуориметре LongCyte (Challenbio, Китай). Анализ проводился с помощью GraphPad Prism 9.3.1, с использованием критерия Манна-Уитни, значение p (<0,05) считалось минимальным критерием для статистической значимости.

Исследуемая группа составила 9 пациента с БА и АД, распределение по половому признаку было практически равным, с небольшим преобладанием лиц женского пола. Из них 4 пациентов с БА (средний возраст 46±4,55 лет) и 5 пациентов с АД (средний возраст 38±5,1 лет). В качестве группы сравнения были обследованы условно-здоровые доноры в количестве 16 человек в возрасте 33,56±3,11 лет.

Для пациентов в соответствии с тяжестью заболевания и рефракторностью к предыдущим ступеням лечения, была инициирована генно-инженерно биологическая терапия (ГИБТ). В качестве таргетной терапии для пациентов с АД был назначен дупилумаб (моноклональные антитела к IL-4R α субъединице, блокирует передачу сигналов от IL-4 и IL-13) в инициирующей дозировке 300 мг, для пациентов с БА - бенрализумаб (моноклональные антитела к IL-5R α субъединице, снижает эозинофильное воспаление) в дозировке 30 мг.

3 Результаты и обсуждение

Для пациентов с АД в предшествующий терапии период отмечалась более низкая доля как CD4⁺ Т-клеток, так и CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих HLA-E (Рисунок 1). Схожие результаты были получены и для пациентов с БА (Рисунок 1). Так, до инициации терапии также мы увидели уменьшение экспрессии молекул HLA-E на клетках с фенотипом CD4⁺ и CD8⁺. При оценке CD14⁺ (моноцитов), экспрессирующих молекулы HLA-E, достоверных различий выявлено не было (Рисунок 2).

Полученные результаты могут свидетельствовать о вовлеченности HLA-E в иммунопатогенез исследуемых заболеваний. Вероятно, более низкая доля лимфоцитов, экспрессирующих HLA-E, может быть связана с недостаточным ингибированием скомпрометированного Т-клеточного звена, когда измененная поляризация Т-лимфоцитов в сторону Th2 ответа обуславливает основные клинические проявления, такие как бронхоспазм, подслизистый отек и снижение мукоцилиарного клиренса, как в случае с бронхиальной астмой [1,14].

Подобная картина может быть закономерной и для пациентов с атопическим дерматитом. Однако известно, что при тяжелом течении заболевания ответ поляризован преимущественно по Th1 типу [2].

Интересно, что такие результаты, однако, не соответствуют предшествующим данным, опубликованными Steven R. White. и др. При аллергическом фенотипе астмы более благоприятное течение заболевания коррелировало с высокой концентрацией sHLA-G [14]. Ранее было показано, что доступность для HLA-E пептидов из HLA-G повышает аффинность связывания с NKG2C. В результате клетки, экспрессирующие NKG2C, получают активирующие сигналы [15]. При более низкой доступности таких пептидов в условиях тяжелого течения, в таком случае, мы могли бы ожидать преимущественного взаимодействия с NKG2A, что приводило бы снижению воспалительного ответа, однако, для данной группы пациентов такого не происходило. В последующем, дополнительная оценка репертуара рецепторов, в частности, основных рецепторов для HLA-E из семейства NKG2 (NKG2A/C), экспрессирующийся на популяциях Т-лимфоцитов, может стать

163 ключом к пониманию возможной роли данной молекулы в данном аспекте
164 патогенеза.

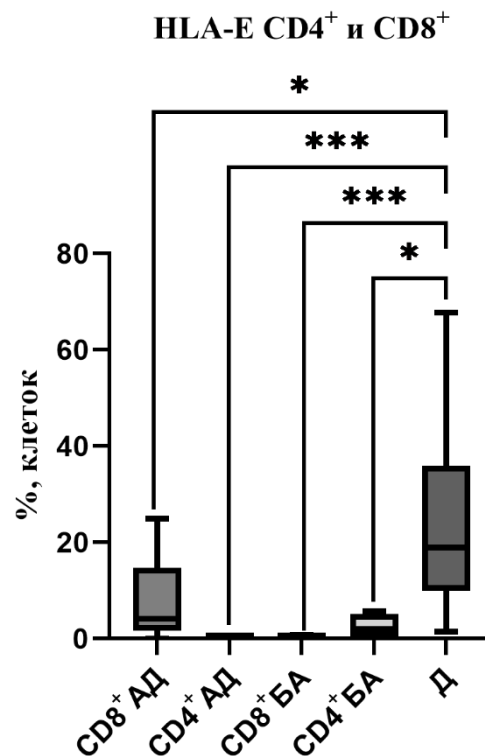
165 Вторым этапом стало сравнение групп пациентов с АД и БА, через 12
166 месяцев после инициации ГИБТ, и условно-здоровых доноров. На фоне
167 лечения наблюдался сопоставимый уровень экспрессии HLA-E на всех типах
168 клеток в группе пациентов в сравнении с условно-здоровыми донорами
169 (Рисунок 2,3). Данные, полученные нами, представляются исключительными,
170 так как до этого не производилась оценка влияния ГИБТ на уровень клеток,
171 экспрессирующих HLA-E. Возможно такой супрессивный механизм
172 реализуется на фоне снижения общего провоспалительного ответа.

173 Проведенное исследование подтверждает влияние предложенной
174 терапии на уровень HLA-E-позитивных клеток, которые могут вносить вклад
175 в клиническое улучшение течения заболеваний. Кроме того, подобная
176 корреляция параметров экспрессии HLA-E может быть актуальна в других
177 аспектах проводимой терапии, например, в качестве одного из
178 прогностических критериев для отбора на ГИБТ или потенциального маркера
179 эффективности лечения.

РИСУНКИ

Рисунок 1. Доля HLA-E-позитивных CD4⁺ и CD8⁺ Т- клеток до инициации ГИБТ у условно здоровых доноров и пациентов с atopическим дерматитом и бронхиальной астмой

Figure 1. Proportion of HLA-E-positive CD4⁺ and CD8⁺ T cells in healthy donors and patients with atopic dermatitis and bronchial asthma before initiation of GEVT

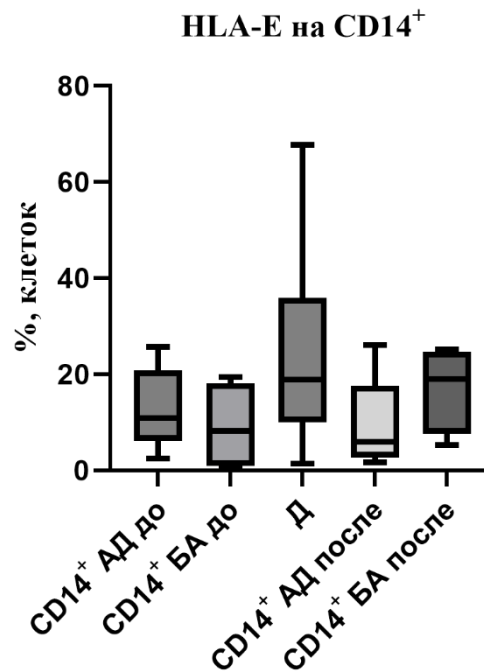


Примечание. * – достоверные различия по сравнению с донорами.

Note. *, significant differences compared with donors

Рисунок 2. Доля HLA-E-положительных CD14⁺ клеток до и после инициации ГИБТ у условно здоровых доноров, пациентов с atopическим дерматитом и бронхиальной астмой

Figure 2. Proportion of HLA-E-positive CD14⁺ cells in healthy donors and patients with atopic dermatitis and bronchial asthma before/after initiation of GEVT

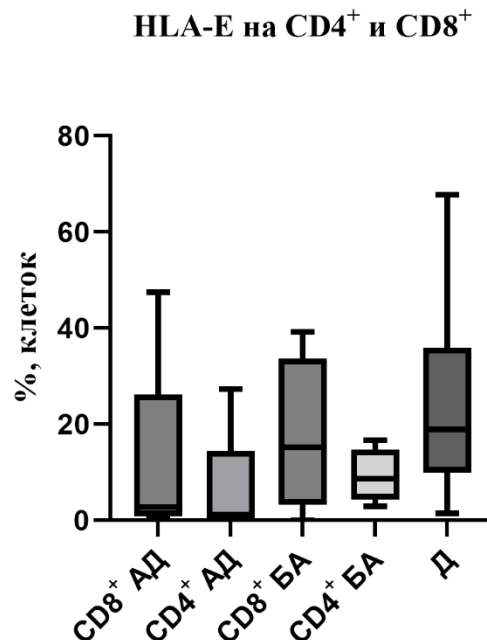


Примечание. * – достоверные различия по сравнению с донорами.

Note. *, significant differences compared with donors

Рисунок 3. Доля HLA-E-позитивных CD4⁺ и CD8⁺ Т- клеток после инициации ГИБТ у условно здоровых доноров и пациентов с atopическим дерматитом и бронхиальной астмой

Figure 3. Proportion of HLA-E-positive CD4⁺ and CD8⁺ T cells in healthy donors and patients with atopic dermatitis and bronchial asthma after initiation of GEVT



Примечание. * – достоверные различия по сравнению с донорами.

Note. *, significant differences compared with donors

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДААННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Борисевич Вадим Игоревич, студент, Новосибирский государственный медицинский университет;

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России);

адрес: 630091 Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, 52;

телефон: +73832270135;

e-mail: borvad2001@mail.ru

Borisevich Vadim Igorevich,

address: Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, 630091, Russia, Novosibirsk, Red Avenue, 52;

telephone: +73832270135;

e-mail: borvad2001@mail.ru

Блок 2. Информация об авторах

Борисевич Вадим Игоревич –студент, Новосибирский государственный медицинский университет;

Borisevich Vadim Igorevich, student of Novosibirsk State Medical University;

Боева Ольга Сергеевна, ординатор НИИФКИ, аспирант НИИФКИ, лаборант-исследователь лаборатории клинической иммунопатологии НИИФКИ;

Boeva Olga Sergeevna, assistant researcher of Laboratory of Clinical Immunopathology of RIFCI;

Аббасова Вероника Сергеевна - студентка, Новосибирский государственный медицинский университет;

Abbasova Veronika Sergeevna, student of Novosibirsk State Medical University;

Демина Дарья Владимировна – к.м.н., врач-аллерголог, заведующая отделением аллергологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»;

Demina Daria Vladimirovna, PhD (Medicine), Allergologist, Head, Department of Allergology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation;

Козлов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, академик РАН, зав. лабораторией клинической иммунопатологии, научный руководитель НИИФКИ;

Kozlov Vladimir Alexandrovich, MD, PhD, DSc, Academician of RAS, Head of the Laboratory of Clinical Immunopathology, scientific director of RIFCI.

Блок 3. Метаданные статьи

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГЕНО-ИНЖЕНЕРНОЙ БИОЛОГИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ЭКСПРЕССИЮ HLA-E ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ

EVALUATION OF THE IMPACT OF GENETICALLY ENGINEERED BIOLOGICAL THERAPY ON HLA-E EXPRESSION IN BRONCHIAL ASTHMA AND ATOPIC DERMATITIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ВЛИЯНИЕ ГИБТ НА HLA-E ПРИ БА И АД

IMPACT OF GEVT ON HLA-E IN BA&AD

Ключевые слова: HLA-E, аллергические заболевания, ГИБТ, бронхиальная астма, атопический дерматит, бенрализумаб, дупилумаб.

Keywords: HLA-E, allergic diseases, GEVT, bronchial asthma, atopic dermatitis, benralizumab, dupilumab.

Краткие сообщения.

Количество страниц текста – 5,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 3.

30.04.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи
1	Свист П.Г., Торчинский Н.В., Брико Н.И., Авдеев С.Н. Распространенность бронхиальной астмы и ХОБЛ в коморбидности с COVID-19. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика, 2024. Т. 23, №1, С.66-76.	Svist P.G., Torchinsky N.V., Briko N.I., Avdeev S.N. Prevalence of Bronchial Asthma and COPD in Comorbidity with COVID-19. Epidemiology and Vaccinal Prevention, 2024, Vol. 23, no. 1, pp. 66-76.	https://doi.org/10.31631/2073-3046-2024-23-1-66-76
2	Потекаев Н.Н., Терещенко Г.П., Ханферьян Р.А., Савастенко А.Л. Иммунные механизмы атопического дерматита и новые подходы к таргетной	Potekaev NN, Tereshchenko GP, Khanferyan RA, Savastenko AL. Immune mechanisms of atopic dermatitis and new approaches to targeted biological therapy. Medical Council, 2022, Vol. 16, no. 3, 2022, pp. 130-136.	https://doi.org/10.17116/klinderma201918031259

	биологической терапии. Медицинский совет, 2022. Т. 16, №3, С. 130-136.		
3		Simpson E.L. Comorbidity in atopic dermatitis. Curr Dermatol Rep, 2012, Vol. 1, no 1, pp. 29–38.	https://doi.org/10.1007/s13671-011-0003-5
4		Gillespie GM, Quastel MN, McMichael AJ. HLA-E: Immune Receptor Functional Mechanisms Revealed by Structural Studies. Immunol Rev, 2025, Vol.329, no.1.	https://doi.org/10.1111/imr.13434
5		Sauter J, Putke K, Schefzyk D, Pruschke J, Solloch UV, Bernas SN, Massalski C, Daniel K, Klussmeier A, Hofmann JA, Lange V, Schmidt AH. HLA-E typing of more than 2.5 million potential hematopoietic stem cell donors: Methods and population-specific allele frequencies. Hum Immunol, 2021, Vol. 82, no. 7, pp. 541-547.	https://doi.org/10.1016/j.humimm.2020.12.008

6		Coupel S, Moreau A, Hamidou M, Horejsi V, Soullillou JP, Charreau B. Expression and release of soluble HLA-E is an immunoregulatory feature of endothelial cell activation. Blood, 2007, Vol. 109, no. 7, pp. 2806–2814.	https://doi.org/10.1182/blood-2006-06-030213
7		Cross-Najafi AA, Farag K, Isidan A, Li W, Zhang W, Lin Z, Walsh JR, Lopez K, Park Y, Higgins NG, Cooper DKC, Ekser B and Li P. Co-expression of HLA-E and HLA-G on genetically modified porcine endothelial cells attenuates human NK cell-mediated degranulation. Front. Immunol, 2023, vol.14.	https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1217809
8		Joosten, Simone A., Sullivan, Lucy C., Ottenhoff, Tom H. M., Characteristics of HLA-E Restricted T-Cell Responses and Their Role in Infectious Diseases, Journal of	https://doi.org/10.1155/2016/2695396

		Immunology Research, 2016, vol.2016, pp. 1-11.	
9		Franciosi, J. R., Gelmini, G. F., Roxo, V. S., de Carvalho, N. S., & Bicalho, M. D. G. Is there a role played by HLA-E, if any, in HPV immune evasion?. Scandinavian journal of immunology, 2020, Vol.91, no. 3.	https://doi.org/10.1111/sji.12850
10		Kraemer, T., Celik, A. A., Huyton, T., Kunze-Schumacher, H., Blasczyk, R., & Bade-Döding, C. HLA-E: Presentation of a Broader Peptide Repertoire Impacts the Cellular Immune Response-Implications on HSCT Outcome. Stem Cells Int, 2015, Vol. 2015.	https://doi.org/10.1155/2015/346714
11		Fesneau, O., Samson, K. A., Rosales, W., Jones, B., Moudgil, T., Fox, B. A., Rajamanickam, V., & Duhon, T. IL-12 drives the expression of the inhibitory receptor NKG2A on human	https://doi.org/10.1038/s41467-024-54420-w

		tumor-reactive CD8 T cells. Nature communications, 2024, Vol. 15, no. 1.	
12		G.-G. Toni Ho, F. Heinen, F. Stieglitz, R. Blasczyk, and C. Bade-Döding, Dynamic Interaction between Immune Escape Mechanism and HLA-Ib Regulation. Immunogenetics, IntechOpen, 2019.	http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80731
13		Negrini S, Contini P, Murdaca G, Puppo F. HLA-G in Allergy: Does It Play an Immunoregulatory Role? Front. Immunol., 2022, Vol. 12.	https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.789684
14		White, S. R., Nicodemus-Johnson, J., Laxman, B., Denner, D. R., Naureckas, E. T., Hogarth, D. K., Stern, R., Minc, A., Solway, J., Sperling, A., & Ober, C. Elevated levels of soluble human leukocyte antigen-G in the airways are a marker for a low-inflammatory endotype of asthma. The Journal of allergy	https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.031

		and clinical immunology, 2017, Vol. 140, no. 3, pp. 857 – 860	
15		Kanevskiy L, Erokhina S, Kobyzeva P, Streltsova M, Sapozhnikov A, Kovalenko E. Dimorphism of HLA-E and its Disease Association. International journal of molecular sciences, 2019, Vol. 20, no.21, pp. 5496.	https://doi.org/10.3390/ijms20215496