

Оглядіві статті

УДК 576.8.097.2:611-018.46-018.82:591.882(048.8)

Експресія антигенів HLA I і II класів на стовбурових клітинах і клітинах зрілої центральної нервової системи

Любич Л.Д.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова АМН України, м. Київ

В огляді представлені сучасні дані щодо експресії антигенів гістосумісності на стовбурових клітинах, клітинах-попередницях, а також клітинах зрілого головного мозку в нормі і в умовах патології. Розглянутий антиген-презентуючий потенціал клітин центральної нервової системи.

Ключові слова: система головного комплексу гістосумісності, антигени HLA I і II класів, стовбурові клітини, клітини-попередниці, антиген-презентуючі клітини.

Трансплантацію нейтральних стовбурових клітин (НСК) вважають перспективним напрямком клітинної терапії при пошкодженнях головного і спинного мозку, який активно досліджують у світі та країнах СНД. Проте, питання гістосумісності алогенних стовбурових клітин з організмом реципієнта недостатньо вивчене.

Система головного комплексу гістосумісності (major histocompatibility complex — МНС або human leucocyte antigens — HLA) реалізує такі важливі фізіологічні функції, як взаємодія всіх імунокомпетентних клітин організму, розпізнавання своїх і чужорідних, в тому числі змінених власних клітин, запуск і перебіг імунної відповіді і в цілому забезпечує виживання людини як виду в умовах екзогенної та ендогенної агресії [3]. Різноманітність цих функцій забезпечує головний комплекс гістосумісності.

Антигени МНС I класу в нормі експресуються практично всіма ядерними клітинами (за винятком клітин на ранніх стадіях ембріонального розвитку) [35].

Експресія антигенів МНС на стовбурових клітинах і клітинах-попередницях

Зигота (запліднена яйцеклітина) захищена прозорою оболонкою (zona pellucida), яка, як і гамети, не має молекул HLA. Не виявлені вони і у наступних стадіях поділу заплідненої яйцеклітини (морула, бластоциста) аж до її імплантації на 5-6-й день після запліднення у гормонально підготовлену матку [1]. Від стадії бластоцисти до стадії ектоплацентарного конуса не спостерігають класичного набору антигенів МНС I класу на зовнішніх клітинах ембріону, або вони є у дуже малій кількості. На цій стадії ембріон резистентний до дії CD16+ природних

кілерів [1]. Комплекс гормональних чинників сприяє імуносупресії, підтримуючи толерантність матері до трофобласту, що формується.

Під час аналізу поверхневого антигенного фенотипу ембріональних стовбурових клітин людини (лінія H7) встановлено, що вони експресують HLA-A, HLA-B, HLA-C [8]. У міру диференціювання під впливом ретиноєвої кислоти, гексаметилену бісацетаміду і диметилсульфоксиду, коли з'являлися різні типи клітин, зокрема, нейрони і міоцити, експресія HLA знижувалась; проте, під дією γ -інтерферону (IFN- γ) спостерігали значну індукцію експресії HLA як у недиференційованих, так і у диференційованих клітинах, хоча індукція у диференційованих клітинах була значно сильніша, ніж у стовбурових [8].

За даними деяких дослідників [9], експресія МНС I класу на поверхні ембріональних стовбурових клітин людини дуже низька і збільшується при диференціації *in vitro* та *in vivo*, а також під впливом IFN- γ . МНС II класу і HLA-G не експресувались на поверхні недиференційованих і диференційованих клітин, також були відсутні або експресувались у дуже малій кількості ліганди для природних кілерів. Автори довели, що ембріональні стовбурові клітини людини можуть експресувати високий рівень протеїнів МНС I класу і тому можуть бути відторгнені під час трансплантації.

Гемопоетичні клітини-попередниці (93% CD34+клітин кісткового мозку плода) експресують HLA-DR+, але найбільш ранніми стовбуровими клітинами є HLA-DR-.

Під час аналізу 32 гемопоетичних клітинних ліній встановлено, що 14 з них були HLA-DR+, 18 – HLA-DR- [23]. Усі HLA-DR+ лінії експресували мРНК СІТА (активатор транскрипції),

тоді як 18 HLA-DR- не експресували мРНК СІТА. Транскрипційний фактор МНС II класу RFX5 експресувався в усіх 32 лініях. Три клітинні лінії були HLA-A, HLA-B, HLA-C-, вони також були негативні щодо HLA-DR і СІТА. При трансфекції кДНК СІТА у клітини K562 (HLA-A, HLA-B, HLA-C-DR+DQ-DP+) почали експресуватись HLA-DR+, HLA-A, HLA-B, HLA-C+, збільшився рівень експресії HLA-DP+, проте, DQ залишилась негативною [23, 39]. Трансфекція кДНК СІТА у дефіцитні за RFX-B клітини (фактор транскрипції, який функціонує в поєднанні з промоторами МНС II класу) індукувала HLA-DR, HLA-DP і β 2-мікроглобулін [29]. Таким чином, ген СІТА індукує експресію HLA-DR, HLA-DP і HLA-A, HLA-B, HLA-C.

СІТА, як правило, експресується в клітинах, які не експресують антигени МНС II класу, проте, починають їх експресувати при індукції IFN- γ [5].

Результати фенотипічного аналізу НСК людини, отриманих з 8-12-тижневих плодів, свідчили про значну гетерогенність ембріонального матеріалу [2]. Для культивування і подальшої нейротрансплантації відбирали матеріал, що містив максимальну кількість стовбурових і мультипотентних попередниць нейрального ряду і мінімум зрілих клітин та клітин, що експресують антигени МНС (HLA-DR+клітин не більше 6%). Перед початком культивування кількість HLA-A, HLA-B, HLA-C+клітин становила 6,4-13,9%, HLA-DR+клітин — 3,0-9,8%; через 14 діб культивування кількість HLA-A, HLA-B, HLA-C+клітин не перевищувала 15%, HLA-DR+клітин — була не менше 5% [33].

Під час культивування *in vitro* нейральных прекурсорів людини у міру росту нейросфер збільшувалась експресія HLA I і II класу, але не костимуляторних протеїнів CD40, CD80, CD86; тому нейральні прекурсорі не спричиняли реакцій кокультивованих периферійних лімфоцитів, підтверджуючи низьку імуногенність за високої HLA експресії культивованих нейральных клітин [32].

Під впливом прозапальних цитокінів нейросфери та їх диференційовані прогенітори експресували антигени МНС, які потенційно спричиняють відторгнення трансплантата. Найвищий рівень МНС експресували астроцити [24]. Фетальні астроцити людини експресують МНС класу II (HLA-DR) і здатні представляти суперантигени (Sag, SEB, TSST1) алогенним CD4+T-лімфоцитам людини [15].

In vitro в культурах фетального мозку людини спостерігали експресію HLA-DR в цитоплазмі і на поверхні GFAP+астроцитів, яка збільшувалась за тривалого культивування і

збільшення кількості клітинних пасажів [10]. Нейрони експресували CD4 протягом 2 тиж, астроцити ставали CD4+ через 4-6 тиж, крім того, астроцити експресували також CD21 і CD24, нейрони — CD24.

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) з шкіри голови людини в культурі експресували HLA I класу, подібно до мезенхімальних стовбурових клітин кісткового мозку і ефективно диференціювались у нейрональні прекурсорі [38]. МСК, ізольовані з фетальних легень і хоріону плаценти (38-40 тиж гестації), експресували HLA-A, HLA-B, HLA-C, але не HLA-DR, і зберігали потенціал диференціювання у нейральні клітини [11, 17]. Під час кокультування МСК кісткового мозку з алогенними T-лімфоцитами протягом 2 тиж у стовбурових клітинах збільшувалась експресія TGF- β 1 та його секреція до 1 нг/мл, тобто, алогенні МСК супресували активацію T-клітин шляхом видалення популяції CD25+ [6]. Фетальні МСК експресували HLA I класу, але не HLA II класу; присутність IFN- γ протягом 2 діб у середовищі сприяла експресії HLA II класу, починаючи з 7-ї доби культивування [13]. МСК дорослих також не експресували HLA-DR [45]. Автори відзначають, що як недиференційовані, так і диференційовані фетальні МСК не спричиняли проліферації алогенних лімфоцитів, а фетальні МСК під впливом IFN- γ супресували алореактивні лімфоцити [13, 31]. МСК супресували проліферацію як CD4+, CD8+ лімфоцитів, так і NK-клітин у присутності IFN- γ ; оскільки під впливом IFN- γ МСК продукували індоламін 2'3'-діоксигеназу, яка інгібувала проліферацію активованих T- і NK-клітин [19]. МСК при співкультивуванні з моноцитами супресували їх диференціацію у дендритні клітини, знижуючи експресію HLA-DR [18]. Фетальні МСК мали більш високу експресію ICAM-1 і містили внутрішньоклітинні депозити HLA-G, тоді як експресія HLA I і II класів та VCAM була вищою у МСК дорослих [14]. Таким чином, фетальні МСК вважають імунопривілейованими і імуномодулюючими клітинами, які можуть бути потенціальним джерелом для алогенної трансплантації. Встановлено, що bFGF збільшував експресію HLA I класу і індукував низьку HLA-DR експресію на МСК [41].

Нестин-позитивні прогеніторні клітини з фетальної підшлункової залози людини були HLA-DR-негативними [44].

CD34+ гемопоетичні прогенітори стимулювали T-клітинну відповідь і могли індукувати анергію T-лімфоцитів тільки за умови одночасної блокади костимуляторних молекул B7:CD28 і CD40:CD40L з збільшенням кількості клітин, що продукували інтерлейкін-10 (IL-10) [4].

Експресія антигенів МНС на клітинах зрілого мозку

Імунний нагляд у тканині ЦНС унікальний, оскільки тільки активовані Т-лімфоцити здатні „патрулювати” тканини мозку, а антиген-презентація здійснюється тільки індукованими, але не професійними антиген-презентуючими клітинами (АПК). У непошкодженій тканині ЦНС іммігруючі Т-лімфоцити не знаходять МНС-експресуючих клітин, здатних презентувати антигени для розпізнавання. Завдяки активованому стану (попередня умова для проходження через гематоенцефалічний бар'єр — ГЕБ) Т-лімфоцити вивільняють велику кількість прозапальних цитокінів (IFN- γ , TNF- α), які індукують *de novo* МНС-детермінанти на клітинах ЦНС [30].

Встановлено, що на нервових клітинах всіх ліній, в принципі, можуть бути індуковані МНС-молекули під дією IFN- γ , зокрема, *in vitro*. Проте, індуцибельність МНС I класу на нейронах обмежена для клітин, які не мають електричної активності. При вірусних, аутоімунних і нейродегенеративних процесах у мозку на резидентних клітинах, включно з нейронами, індукується експресія МНС I класу, що супроводжується інфільтрацією запальних клітин в уражену тканину мозку [26].

Не всі клітини ЦНС однаково здатні до презентації антигенів Т-лімфоцитам. Мікрогліальні клітини є нейрогліальним компонентом ЦНС, вони відіграють важливу роль як резидентні імунокомпетентні і фагоцитуючі клітини в ЦНС при інфекціях, запаленні, травмі, ішемії, нейродегенерації [28], їх вважають найбільш кваліфікованими нейральними АПК. У стані спокою мікроглія дефіцитна по МНС-детермінантах, під впливом IFN- γ мікроглія індукується до експресії МНС-антигенів обох класів і презентації антигена специфічним Т-лімфоцитам, а також до експресії коштимуляторних молекул (B7-1,-2). Тобто, після цитокінової індукції мікрогліальні клітини набувають імунного потенціалу, подібного до такого професійних АПК на периферії [30]. Індукція на мікроглії МНС II класу є чутливим індикатором патологічних процесів у ЦНС, зокрема, при інфаркті мозку [37]. Мікроглія походить з CD45⁺ кістквомозкових прекурсорів, які колонізують фетальний мозок і відіграють провідну роль при запаленні у ЦНС [36]. Паренхімна мікроглія є некомітованим мієлоїдним прогенітором незрілих дендритних клітин і макрофагів і експресує на поверхні протеїни МНС II класу, а також катепсиновий профіль (цистеїнові протеази). На відміну від інших органів, де резидентні дендритні клітини і/або попередники макрофагів присутні

у вигляді кінцево диференційованих популяцій, більшість мікрогліальних клітин у мозку перебувають у недиференційованому вигляді і можуть диференціюватись у відповідь на GM-CSF і M-CSF. За даними імуногістохімічного дослідження ураженої тканини мозку хворих з множинним склерозом активована мікроглія експресувала високий рівень МНС-специфічних транскрипційних факторів RFX, SIPA, а також МНС I і II класів, тоді як астроцити та олігодендроцити не експресували або слабо експресували ці фактори [12]. Іморталізована клітинна мікрогліальна лінія HM06 експресувала HLA-A, HLA-B, HLA-C і HLA-DR, а також B7-2 [27, 28]. Експресія HLA-DR на мікрогліальних клітинах збільшується при нейродегенеративних процесах, зокрема, хворобі Паркінсона [7].

Астроцити менш компетентні АПК, ніж мікроглія. Вони були першими клітинами мозку, які *in vitro* експресували МНС II класу у відповідь на дію IFN- γ , процесували і презентували антигени мієліну Т-лімфоцитам. При стимуляції IFN- γ як первинні, так і іморталізовані астроцити збільшували експресію SIPA, інваріантного ланцюга Ii (p31 і p41), H-2Ma, H-2Mb [40]. Проте, у зв'язку з недостатньою кількістю на них коштимуляючих молекул, МНС-індуковані астроцити презентують антигени тільки приміруваним Т-лімфоцитам пам'яті, але не здатні запускати повну активаційну програму у наївних Т-клітинах [30].

Культивовані клітини ГЕБ і олігодендроцити ще менш ефективні в антиген-презентації, ніж астроцити. Проте, в умовах гострого запального або демієлінізуючого процесу в ЦНС виявляють МНС класу II-позитивні ендотеліальні клітини у судинах головного мозку, що підтверджує потенціал до процесингу антигену; при цьому МНС класу II-позитивними були також периваскулярні клітини, паренхімна мікроглія, мононуклеари [42]. МНС класу II-позитивні ендотеліальні клітини можуть відігравати роль на початкових стадіях Т-клітинної відповіді при ураженні ЦНС, зокрема, розсіяному склерозі. *In vitro* ендотеліальні клітини зрілого мозку людини експресували HLA-DR, B7.1 і B7.2 лише після індукції IFN- γ і не могли підтримувати проліферацію Т-лімфоцитів і продукцію цитокінів; проте, в умовах прозапального оточення ендотеліальні клітини можуть підтримувати імунну відповідь [34].

Ієрархію гліального антиген-презентуючого потенціалу виявляють і *in vivo*. Інтраєкціальний вплив IFN- γ зумовлює швидку і сильну експресію МНС II класу на периваскулярних і мікрогліальних клітинах та уповільнену та більш слабку індукцію МНС II класу — на аст-

роцитах. Мікроглія виявляє найбільш ранню і сильну відповідь МНС II класу під час перебігу запального процесу у головному мозку [30].

У культурі нейрони, виділені з гіпокампу мишей C57BL/6, не експресували МНС I класу на плазматичній мембрані. Проте, вони експресували МНС I класу при індукції IFN- γ (протягом 72 год), коли їх активність була заблокована тетродотоксином, причому, за даними імуногістохімічного дослідження, експресія МНС I класу детектувалась як на тілах нейронів, так і на нейритах (аксонах і дендритах) [26]. При додаванні в культуру МНС I класу пептид-рестрикованих CD8+ЦТЛ через 0,5 год спостерігали деструкцію цитоскелета і мембран нейритів без видимих змін тіл нейронів. Ніяких наслідків деструкції не спостерігали при додаванні ЦТЛ у нестимульованих нейронах, які не експресували МНС I класу. Таким чином, деструкція нейритів залежала від індукції молекул МНС I класу на мембрані нейронів і наявності специфічного антигенного пептиду і реалізувалась CD8+ЦТЛ через перфорин-опосередкований лізис [26].

Значущу експресію HLA-A, HLA-AB, HLA-AC і β 2-m не спостерігали на жодній стадії розвитку нормальних нейронів, включно з ольфакторним епітелієм, нервовою тканиною ембріону миші і нормальним зрілим мозком [20]. Експресію HLA і β 2-m визначали у незначній кількості у клітинах нейробластомної лінії, вона збільшувалася під впливом IFN- γ [21]. Інфекція клітин нейробластоми вірусом HTLV-I індукувала експресію HLA II класу антигенів [22].

Молекули МНС, необхідні для антиген-презентації, практично не визначаються на клітинах нервової тканини. Проте, виявлено експресію HLA-DR на нейронах у 2 спостереженнях з 12 при хворобі Піка (прогресивна форма деменції), що супроводжувалось значною активацією мікроглії; при цьому не спостерігали експресії HLA I класу на нейронах і глії [16].

Електрично активні нейрони модулюють імунну реактивність ЦНС шляхом зниження експресії молекул МНС [30], у такий спосіб вони протистоять прозапальному впливу активованих імунних клітин, що інфільтрують ЦНС, внаслідок периферійної стимуляції.

Інтактні нейрони пригнічують індукцію МНС II класу на астроцитах, а блокада активності нейронів тетродотоксином відновлює індукцибельність молекул МНС II класу на астроцитах, а також збільшує їх експресію на мікроглії. Таким чином, функційно активні нейрони не тільки контролюють експресію МНС на оточуючих астроцитах і мікрогліальних клітинах, але і свою власну МНС-індуцибельність. В цей інгібіторний механізм залучається глутамат, що вивільняється синапсами [30].

IFN- β -1b не впливав на базальну експресію HLA-DR астроцитами і мікроглією; знижував стимульовану IFN- γ експресію HLA-DR на зрілих астроцитах лише у високій концентрації і не знижував її — на фетальних астроцитах і зрілій мікроглії, а також не впливав на олігодендроцити [25].

За даними імуногістохімічного дослідження високий рівень HLA-G протеїну експресувався при множинному склерозі у гострих бляшках, у хронічних активних бляшках, а також в інтактній білій речовині, локалізуючись у мікрогліальних клітинах, макрофагах і частині ендотеліальних клітин, дуже рідко його виявляли у контрольних зразках. Експресія HLA-G також виявлена при менінгіті та хворобі Альцгеймера, вона корелювала з підвищенням експресії МНС II класу на мікрогліальних клітинах. Крім того, у спинномозковій рідині хворих з множинним склерозом відзначали високий рівень розчинного HLA-G. Вважають, що залучення HLA-G інгібіторного механізму спрямоване на зменшення руйнівного впливу інфільтрації Т-лімфоцитами при нейрозапаленні [43].

Підсумовуючи викладене, слід зазначити, що дані літератури стосуються вивчення експресії антигенів гістосумісності стовбуровими клітинами в умовах *in vitro*, тоді як експресія антигенів МНС *in vivo* недостатньо вивчена.

Список літератури

1. Демина Т.Н., Майлян Э.А., Гюльмамедова И.Д., Гюльмамедов В.А. Современные взгляды на иммунологию гестационного процесса // Репродуктивное здоровье женщины. — 2003. — №19130. — С.43–48.
2. Полтавцева Р.А., Марей М.В., Дубровина И.В. и др. Развитие и дифференцировка мультипотентных нейральных клеток человека *in vitro* // Докл. АН. — 2001. — Т.379, №6. — С.845–849.
3. Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. Физиологическая роль главного комплекса гистосовместимости человека // Иммунология. — 2001. — №3. — С.4–12.
4. Arpinati M., Terragna C., Chirumbolo G. et al. Human CD34(+) blood cells induce T-cell unresponsiveness to specific alloantigens only under costimulatory blockade // Exp. Hematol. — 2003. — V.31, N1. — P.31–38.
5. Baton F., Deruyffelaere C., Chapin M. et al. Class II transactivator (CIITA) isoform expression and activity in melanoma // Melanoma Res. — 2004. — V.14, N6. — P.453–461.
6. Chen J.L., Guo Z.K., Xu C. et al. Mesenchymal stem cells suppress allogeneic T cell responses by secretion of TGF-beta1 // Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi. — 2002. — V.10, N4. — P.285–288.
7. Czeonkowska A., Kurkowska-Jastrzebska I., Czeonkowski A. et al. Immune processes in the pathogenesis of Parkinson's disease — a potential role for microglia and nitric oxide // Med. Sci. Monit. — 2002. — V.8, N8. — P.165–177.

8. Draper J.S., Pigott C., Thomson J.A., Andrews P.W. Surface antigens of human embryonic stem cells: changes upon differentiation in culture // *J. Anat.* — 2002. — V.200, N3. — P.249–258.
9. Drukker M., Katz G., Urbach A. et al. Characterization of the expression of MHC proteins in human embryonic stem cells // *PNAS USA.* — 2002. — V.99, N15. — P.9864–9869.
10. Ennas M.G., Cocchia D., Silveti E. et al. Immunocompetent cell markers in human fetal astrocytes and neurons in culture // *J. Neurosci. Res.* — 1992. — V.32, N3. — P.424–436.
11. Fan C.G., Tang F.W., Zhang Q.J. et al. Characterization and neural differentiation of fetal lung mesenchymal stem cells // *Cell. Transplant.* — 2005. — V.14, N5. — P.311–321.
12. Gobin S.J., Montagne L., Van Zutphen M. et al. Upregulation of transcription factors controlling MHC expression in multiple sclerosis lesions // *Glia.* — 2001. — V.36, N1. — P.68–77.
13. Gotherstrom C., Ringdon O., Tammik C. et al. Immunologic properties of human fetal mesenchymal stem cells // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — V.190, N1. — P.239–245.
14. Gotherstrom C., West A., Liden J. et al. Difference in gene expression between human fetal liver and adult bone marrow mesenchymal stem cells // *Haematologica.* — 2005. — V.90, N8. — P.1017–1026.
15. Hassan-Zahrae M., Ladiwala U., Lavoie P.M. et al. Superantigen presenting capacity of human astrocytes // *J. Neuroimmunol.* — 2000. — V.102, N2. — P.131–136.
16. Hollister R.D., Xia M., McNamara M.J., Hyman B.T. Neuronal expression of class II major histocompatibility complex (HLA-DR) in 2 cases of Pick disease // *Arch. Neurol.* — 1997. — V.54, N3. — P.243–248.
17. Igura K., Zhang X., Takahashi K. et al. Isolation and characterization of mesenchymal progenitor cells from chorionic villi of human placenta // *Cytotherapy.* — 2004. — V.6, N6. — P.543–553.
18. Jiang X.X., Zhang Y., Liu B. et al. Human mesenchymal stem cells inhibit differentiation and function of monocyte-derived dendritic cells // *Blood.* — 2005. — V.105, N10. — P.4120–4126.
19. Krampera M., Cosmi L., Angeli R. et al. Role for IFN-(gamma) in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells // *Stem cells.* — 2005.
20. Lampson L.A. Biological significance of HLA-A,B,C expression in neuroblastoma and related cell lines // *Prog. Clin. Biol. Res.* — 1988. — V.271. — P.409–420.
21. Lampson L.A., George D.L. Interferon-mediated induction of class I MHC products in human neuronal cell lines: analysis of HLA and beta 2-m RNA, and HLA-A and HLA-B proteins and polymorphic specificities // *J. Interferon Res.* — 1986. — V.6, N3. — P.257–265.
22. Lehky T.J., Jacobson S. Induction of HLA class II in HTLV-I infected neuronal cell lines // *J. Neurovirol.* — 1995. — V.1, N2. — P.145–156.
23. Liu A., Takahashi M., Toba K. et al. Regulation of the expression of MHC class I and II by class II transactivator (CIITA) in hematopoietic cells // *Hematol. Oncol.* — 1999. — V.17, N4. — P.149–160.
24. McLaren F.H., Svendsen C.N., Van der Meide P., Joly E. Analysis of neural stem cells by flow cytometry: cellular differentiation modifies patterns of MHC expression // *J. Neuroimmunol.* — 2001. — V.112, N1–2. — P.35–46.
25. McLaurin J., Antel J.P., Yong V.W. Immune and non-immune actions of interferon-beta-1b on primary human neural cells // *Mult. Scler.* — 1995. — V.1, N1. — P.10–19.
26. Medana I., Martinic M.A., Wekerle H., Neumann H. Transection of major histocompatibility complex class I-induced neurites by cytotoxic T-lymphocytes // *Am. J. Pathol.* — 2001. — V.159, N3. — P.809–815.
27. Nagai A., Mishima S., Ishida Y. et al. Immortalized human microglial cell line: phenotypic expression // *J. Neurosci. Res.* — 2005. — V.81, N3. — P.342–348.
28. Nagai A., Nakagawa E., Hatori K. et al. Generation and characterization of immortalized human microglial cell lines: expression of cytokines and chemokines // *Neurobiol. Dis.* — 2001. — V.8, N6. — P.1057–1068.
29. Nagarajan U.M., Peijnenburg A., Gobin S.J. et al. Novel mutations within the RFX-B gene and partial rescue of MHC and related genes through exogenous class II transactivator in RFX-B-deficient cells // *J. Immunol.* — 2000. — V.164, N7. — P.3666–3674.
30. Neumann H., Wekerle H. Neuronal control of the immune response in the central nervous system: linking brain immunity to neurodegeneration // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1998. — V.57, N1. — P.1–9.
31. Niemeyer P., Seckinger A., Simank H.G. et al. Allogeneic transplantation of human mesenchymal stem cells for tissue engineering purposes: an in vitro study // *Orthopade.* — 2004. — V.33, N12. — P.1346–1353.
32. Odeberg J., Piao J.H., Samuelsson E.B. et al. Low immunogenicity of in vitro-expanded human neural cells despite high MHC expression // *J. Neuroimmunol.* — 2005. — V.161, N1–2. — P.1–11.
33. Poltavtseva R.A., Marey M.V., Aleksandrova M.A. et al. Evaluation of progenitor cell cultures from human embryos for neurotransplantation // *Brain Res. Dev. Brain Res.* — 2002. — V.134, N1–2. — P.149–154.
34. Prat A., Biernacki K., Becher B., Antel J.P. B7 expression and antigen presentation by human endothelial cells: requirement for proinflammatory cytokines // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 2000. — V.59, N2. — P.129–136.
35. Puppo F., Contini P., Ghio M. et al. Behavior of soluble HLA class I antigens in patients with chronic hepatitis C during interferon therapy: an early predictor marker of response? // *Int. Immunol.* — 2000. — V.12. — P.195–203.
36. Santambrogio L., Belyanskaya S.L., Fischer F.R. et al. Developmental plasticity of CNS microglia // *PNAS USA.* — 2001. — V.98, N11. — P.6295–6300.
37. Schmitt A.B., Brook G.A., Buss A. et al. Dynamics of microglial activation in the spinal cord after cerebral infarction are revealed by expression of MHC class

- II antigen // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* — 1998. — V.24, N3. — P.167–176.
38. Shih D.T., Lee D.C., Chen S.C. et al. Isolation and characterization of neurogenic mesenchymal stem cells in human scalp tissue // *Stem Cells.* — 2005. — V.23, N7. — P.1012–1020.
39. Schreuder G.M., Hurley C.K., Marsh S.G. et al. HLA dictionary 2004: summary of HLA-A, -B, -C, -DRB1/3/4/5, -DQB1 alleles and their association with serologically defined HLA-A, -B, -C, -DR, and -DQ antigens // *Hum. Immunol.* — 2005. — V.66, N2. — P.170–210.
40. Soos J.M., Morrow J., Ashley T.A. et al. Astrocytes express elements of the class II endocytic pathway and process central nervous system autoantigen for presentation to encephalitogenic T-cells // *J. Immunol.* — 1998. — V.161, N11. — P.5959–5966.
41. Sotiropoulou P.A., Perez S.A., Salagianni M. et al. Characterization of the optimal culture conditions for clinical scale production of human mesenchymal stem cells // *Stem Cells.* — 2005.
42. Van der Maesen K., Hinojoza J.R., Sobel R.A. Endothelial cell class II major histocompatibility complex molecule expression in stereotactic brain biopsies of patients with acute inflammatory/demyelinating conditions // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* — 1999. — V.58, N4. — P.346–358.
43. Wiendl H., Feger U., Mittelbronn M. et al. Expression of the immune-tolerogenic major histocompatibility molecule HLA-G in multiple sclerosis: implications for CNS immunity // *Brain.* — 2005.
44. Zhang L., Hong T.P., Hu J. et al. Nestin-positive progenitor cells isolated from human fetal pancreas have phenotypic markers identical to mesenchymal stem cells // *World J. Gastroenterol.* — 2005. — V.11, N19. — P.2906–2911.
45. Zhou Z., Jiang E.L., Wang M. et al. Comparative study on various subpopulations in mesenchymal stem cells of adult bone marrow // *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* — 2005. — V.13, N1. — P.54–58.

Експресія антигенів HLA I і II класу на стовбурових клітинах і клітинах зримої центральної нервної системи

Любич Л.Д.

В огорі представлені соременні данні об експресії антигенів гістосовместимости на стовбурових клітках, клітках-предшественницях, а також клітках зримої головної мозга в нормі і в умовах патології. Рассмотрен антиген-презентуючий потенціал кліток центральної нервної системи.

HLA class I and II expression in stem cells and cells of mature central nervous system

Lyubych L.D.

The overview is dedicated to the present state of the problem of MHC antigens expression in stem cells, progenitors and mature central nervous system (CNS) cells in normal and pathological conditions. The antigen-presenting potential of CNS cells is discussed.