

СИСТЕМА ГРУППЫ КРОВИ RH (РЕЗУС): АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Шауцукова Л.З.¹, Шогенов З.С.²

¹ФГБОУ ВПО «Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова», Нальчик, e-mail: bsk@kbsu.ru;

²ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, e-mail: zaurshogenov@yandex.ru

Проведён обзор классических и современных исследований, посвящённых системе группы крови резус – самой полиморфной и иммуногенной из 30 идентифицированных систем групп крови. На основе анализа многочисленных зарубежных литературных данных дана подробная характеристика генов локуса RH (гена RHD и гена RHSE), их аллелей, продуктов этих генов – белковых молекул, встраивающихся в мембрану эритроцитов, – белков RhD и RhCE, структуры эпитопов резус-антигенов D, C, E, c и e. Выделена и систематизирована номенклатура резус-антигенов, применяемая в научной литературе в наши дни. Описана возможная организация резус-комплекса в мембране эритроцитов и роль резус-протеина RhAG в процессе сборки и переноса из цитоплазмы в мембрану эритроцитов белков RhD и RhCE. Выполнен критический анализ различных взглядов на предполагаемые функции антигенов системы резус в мембранах эритроцитов и клеток тканей. Дана подробная характеристика вариантов антигена D, образовавшихся в результате мутаций гена RHD – D^{weak} (слабого антигена D), D^{partial} – частичного антигена D и резус-антигена фенотипа DEL. Обсуждены возможные механизмы иммунизации реципиентов в процессе трансфузии резус-несовместимых эритроцитов, вызванной продуктами мутантных генов. Дана сравнительная характеристика различных методик определения резус-совместимости.

Ключевые слова: система группы крови RH (резус); резус-протеины RhD и RhCE; антигены D, C, c, E, e; антитела антирезус.

THE RHESUS BLOOD GROUP SYSTEM: ANALYTICAL REVIEW

Shautsukova L.Z.¹, Shogenov Z.S.²

¹Kabardino-Balkarian State University n.a.Kh.M. Berbekov, Nalchik, e-mail: bsk@kbsu.ru;

²Moscow State University of Medicine and Dentistry n. a. A. I. Evdokimov, Moscow, e-mail: zaurshogenov@yandex.ru

We reviewed classic and contemporary research works devoted to system Rhesus blood group – the most polymorphic and immunogenic of the 30 identified blood group systems. Based on the analysis of numerous foreign research works, we give a detailed description of RH locus genes (RHD gene and RHSE gene), their alleles, products of the genes – protein molecules embedded in membrane of red blood cells – RhD and RhCE proteins, the structure of the Rh antigen epitopes D, C, E, c, and e. We highlighted and classified nomenclature of Rh antigens used in the scientific literature today. A possible organization of Rh complex in the membrane of red blood cells and the role of Rh protein RhAG during assembly and transport from cytoplasm to erythrocyte membrane protein and RhDRhCE is described here. Critical analysis of different views on the intended functions Rhesus antigens in membranes of red blood cells and tissue cells has been performed. A detailed description of antigen D variation, formed as a result of mutations in RHD gene – D^{weak} (weak antigen D), D^{partial} – partial D antigen and Rh antigen phenotype DEL is presented. Possible mechanisms of immunization of recipients in the process of Rh-incompatible transfusion of red blood cells caused by the products of mutant genes are discussed. A comparative characteristic of different methods for determining Rh compatibility are presented.

Keywords: The Rhesus blood group system; rhesus proteins RhD and RhCE; antigens D, C, c, E, e; anti-rhesus antibodies.

Аутоиммунные свойства крови являются одним из важнейших для практической медицины разделов нормальной физиологии. Своевременная трансфузия компонентов крови ежедневно спасает жизни многих людей. К сожалению, не всегда удается избежать грозных осложнений, вызванных переливанием крови. Тем более важным в образовании врачей представляется глубокое проникновение в суть аутоиммунных процессов.

Наибольшее число проблем, связанных с переливанием крови, обусловлено высоким полиморфизмом самой иммуногенной из 30 систем групп крови – системы группы крови резус. Представление об иммуногенетической характеристике резус-антигенов необходимо для понимания механизмов несовместимости переливаемой крови и позволит снизить число трансфузионных осложнений.

1. Номенклатура антигенов системы RH

Система группы крови **RH** (резус) была открыта в 1940 г. Карлом Ландштейнером и Александром Винером [21]. Система **RH** представлена несколькими десятками антигенов, многие из которых возникли вследствие генных мутаций. В наши дни в научной литературе в основном применяются две номенклатуры антигенов системы резус: Фишера-Рейса (Fisher-Race) и Винера (Weiner). По Фишеру-Рейсу [31] наиболее клинически значимые антигены системы Rh обозначаются литерами D, C, E, c и e, по Винеру – **Rh0, rh', rh'', hr'** и **hr''** соответственно [37]. По убыванию иммуногенности резус-антигены располагаются в следующей последовательности: **D, c, E, C** и **e**. Антиген **D** встречается у 85% европейцев, **C** – у 70%, **c** – у 85%, **E** – у 30% и **e** – у 97%.

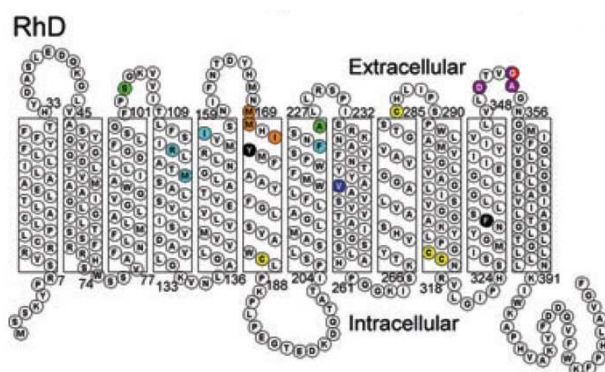
2. Гены. Структура антигенов

Клинически значимые резус-антигены кодируются двумя тесно связанными генами – **RHD** и **RHCE**. Эти гены располагаются в локусе RH 1-й хромосомы. Ген **RHCE** имеет аллели **RHce**, **RHcE** и **RHcE** [7]. Ген **RHD** парного аллеля не имеет. Отсутствие рецессивного аллеля гена **RHD**, связанное чаще всего с делецией этого гена [32], принято обозначать прописной литерой **d**. Аллели локуса **RH** всегда наследуются вместе в различных комбинациях: **DCE**, **DcE**, **DcE**, **Dce**, **dCE**, **dCe**, **dcE** и **dce** [16]. Лица, у которых ген **RHD** присутствует на обеих гомологичных хромосомах или на одной из них, являются **D**-положительными. Люди, у которых ген **RHD** отсутствует на обеих гомологичных хромосомах, считаются **D**-отрицательными. Среди европейцев **D**-отрицательных людей 15-17%, в Южной Африке – 5%, в Японии, Китае, Монголии и Корее – 3% [13; 33]. Напротив, у басков лишь 34% **D**-положительных лиц. Отметим, что у европейцев основной причиной **D**-отрицательности является делеция гена **RHD**, в то время как у африканцев и азиатов часто выявляется неактивный (молчащий) ген **RHD** [25] или гибридный ген **RHD-CE-D** [16], не экспрессирующий антиген **D** [11]. 20% **D**-отрицательных японцев имеют резус-фенотип **DEL**, характеризующийся очень низким уровнем экспрессии антигена **D**.

Прорыв в понимании молекулярных основ системы резус произошел в 90-х годах прошлого века, когда были клонированы гены локуса **RH** – ген **RHD** и ген **RHCE** [22]. Выяснилось, что эти гены кодируют две белковые молекулы, встраивающиеся в мембрану эритроцитов, – белок **RhD** и белок **RhCE** [4]. Частью аминокислотной структуры одного из

этих белков – белка **RhD**– является антиген **D**. Белок **RhCE**, в отличие от белка **RhD**, формирует два резус-антигена –антиген **C**(или **c**) и антиген **E** (или **e**), наследуемых в блоке в разных комбинациях: **CE**, **Ce**, **cE** или **ce**. Наличие двух различных антигенных детерминант в одной молекуле белка подтверждается выработкой двух типов антител в ходе иммунного ответа, инициированного белком **RhCE**, – анти-**C** (или анти-**c**) и анти-**E** (или анти-**e**) [5].

Белки **RhD** и **RhCE** на 92% идентичны по структуре (аминокислотному составу и конформации) в связи с высокой гомологичностью кодирующих их генов **RHD** и **RHCE**, обусловленной, вероятно, геной дупликацией [30]. Оба белка состоят из 416 аминокислот и отличаются лишь 35 аминокислотами. В мембране одного эритроцита содержится от 10 до 30 тысяч молекул ключевых резус-антигенов. Резус-протеины **RhD** и **RhCE**– это молекулы, 12 раз пересекающие мембрану эритроцитов в направлении от внутренней поверхности к наружной и затем вновь ко внутренней с **C**- и **N**-концами, ориентированными к цитоплазме [9] (рис. 1).



*Рис. 1. Структурная организация протеина **RhD***

(из Conroy M. et al., British Journal of Haematology. 2005)

Некоторые участки этих белковых молекул, выступающие шестью петлями над наружной поверхностью мембраны эритроцитов, обладают свойствами эпитопов – детерминантных областей антигена [12]. Применение моноклональных антител, способных взаимодействовать с эпитопами лишь одного типа, позволило выявить в молекуле протеина **RhD** эпитопы 36 различных типов. Есть основания полагать, что в мембране эритроцитов **D**-положительных людей два ключевых резус-протеина **RhD** и **RhCE** образуют резус-комплекс с двумя молекулами резус-ассоциированного гликопротеина – **RhAG**. У **D**-отрицательных лиц резус-комплекс, возможно, содержит две **RhCE** субъединицы (обычно **ce**) и две **RhAG** субъединицы [39].

Гликопротеин **RhAG** на 40% идентичен белкам **RhD** и **RhCE**, что указывает на его принадлежность к семейству резус-протеинов, и он, также как белки **RhD** и **RhCE**, 12 раз пересекает мембрану эритроцитов. Семейство резус-протеинов составляют ключевые резус-белки эритроцитов – носители антигенов **D**, **C** (или **c**), **E** (или **e**) – и резус-ассоциированный

гликопротеин **RhAG** [27]. С резус-семейством ассоциированы десятки дополнительных (accessory) гликопротеинов [17]. Очевидно, что столь значительное разнообразие антигенных белков системы резус, связанное с выпадением отдельных нуклеотидов, точечными нуклеотидными заменами в цепи ДНК, транслокацией, изменением экспрессии антигенов и пр., делает эту систему самой полиморфной из всех известных на сегодняшний день систем групп крови. Генетические исследования последних лет выявили случаи обменов между генами **RHD** и **RHCE**. Мутантные гены кодировали гибридные резус-протеины, у которых имелись **RhD**-специфические области в молекуле **Rhce**-протеина и наоборот [8]. Эритроциты, содержащие гибридные резус-протеины **Rhce**, могли взаимодействовать с некоторыми моноклональными антителами анти-**D**.

Показано, что для экспрессии белков **RhD** и **RhCE** в мембрану эритроцитов необходим гликопротеин **RhAG** [29]. В отсутствие протеина **RhAG** нарушается процесс сборки и переноса из цитоплазмы в мембрану эритроцитов ключевых белков резус-комплекса – белков **RhD** и **RhCE**. Это подтверждается одним из фенотипов системы **RH** – фенотипом резус-ноль (**Rhnull**). **Rhnull** может быть следствием мутации одного из генов большого комплекса резус-генов – гена **RHAG**, блокирующей образование резус-ассоциированного гликопротеина **RhAG**. Оказалось, что в мембране эритроцитов лиц фенотипа **Rhnull** отсутствуют не только молекулы протеина **RhAG**, но и резус-протеины **RhD** и **RhCE** [20]. При этом лица **Rhnull** могут передавать по наследству антигены семейства Резус своим детям (по аналогии с Бомбейским фенотипом). Имеются сведения о наличии у лиц фенотипа **Rhnull** естественных антител ко всем ключевым антигенам системы резус.

Важно отметить, что у носителей фенотипа **Rhnull** были выявлены морфологические и физиологические изменения эритроцитов [18]. В красных клетках крови повышалось осмотическое давление, они приобретали форму сфероцитов, уменьшалась продолжительность их жизни, наступал гемолиз [38]. Эти наблюдения, а также множество специальных исследований убеждают в том, что семейство резус-белков является существенной составляющей цитоскелета эритроцитов и участвует в транспорте воды и аммония через его мембрану [6; 19; 24].

Ключевые антигены системы **RH** начинают синтезироваться примерно с 6-й недели внутриутробного развития плода. Экспрессия белков с резус-антигенами в мембрану пронормобластов отмечается уже на 38-42-й день эмбриогенеза. Неэритроидные гомологи резус-белков обнаружены в печени, почках, головном мозге и коже. Эти белки осуществляют трансмембранный перенос аммония в клетках, составляющих эти органы [26].

3. Некоторые варианты антигена D, образовавшиеся в результате мутаций гена RHD

А. D^{weak} – слабый антиген D

У лиц фенотипа D^{weak} (от англ. weak – слабый), а они составляют 1,5% среди резус-положительных, вследствие точечной мутации гена RHD снижена экспрессия антигена D на мембране эритроцитов [40]. В связи с этим антиген D^{weak} не может быть идентифицирован рутинным методом – прямой агглютинацией с использованием сывороток анти-D. Во избежание ошибочного отнесения лиц фенотипа D^{weak} к числу D-отрицательных, кровь всех D-отрицательных доноров должна быть исследована специальными методами на наличие антигена D^{weak}[35].

Доноры с антигеном D^{weak} определяются как резус-положительные(D-положительные), т.к. их эритроциты могут стимулировать образование антител анти-D у D-отрицательных реципиентов. При переливании эритроцитов фенотипа D^{weak}D-положительным реципиентам антитела анти-D не продуцируются. Синтез анти-D в противоположной ситуации – у реципиентов D^{weak}при переливании им D-положительных эритроцитов – ранее считался маловероятным. Однако в последние годы появляются сведения о случаях иммунизации D^{weak}реципиентов D-положительными эритроцитами [14]. В связи с этим реципиентов с антигеном D^{weak} в трансфузионных процедурах рекомендуют вести как резус-отрицательных (D-отрицательных).

При определении резус-принадлежности лаборатории выдают лицам фенотипа D^{weak} комментарий: «Выявлен слабый резус-антиген (D^{weak}), рекомендуется при необходимости переливать резус-отрицательную кровь». Впрочем, вопрос об иммунных свойствах фенотипа D^{weak} продолжает активно обсуждаться в научных кругах [15].

Б. D^{partial} – частичный антиген D

Частичный(парциальный, вариантный) антиген D–D^{partial} отличается от антигена Dотсутствиемодного или нескольких из известных 36-ти эпитопов[3]. При этом количество RhD-протеинов в мембране эритроцитов остается таким же, как у лиц с нормальным антигеном D. У реципиентов D^{partial}возможно образование антител против недостающих эпитопов антигена D при переливании им D-положительной крови или во время беременности [36]. В связи с этим реципиенты фенотипа D^{partial}считаются D-отрицательными, а доноры – D-положительными. Некоторые D^{partial}являются результатом точечных мутаций в гене RHD, другие возникают вследствие гибридизации генов RHD и RHCE.

В. Фенотип DEL

Фенотип **DEL** широко распространен у азиатских этносов. В Китае и Японии он составляет до 17% от числа резус-отрицательных лиц, выявленных серологически. У европейцев встречается очень редко. Характеризуется исключительно низкой экспрессией антигена **D**. Несмотря на это обстоятельство, эритроциты фенотипа **DEL** могут вызывать иммунную реакцию у **D**-отрицательных реципиентов [41]. До сих пор нет серологических реагентов, которые определяли бы этот фенотип. Идентификация доноров **DEL** производится лишь генетическим скринингом [34]. Поскольку **DEL** принадлежит к числу слабых **D**-фенотипов, на представителей этого фенотипа распространяются те же рекомендации по поводу гемотрансфузии, что и на лиц **D^{weak}**: доноры считаются резус-положительными (**D**-положительными), а реципиенты – резус-отрицательными (**D**-отрицательными).

4. Антирезус антитела

Антитела антирезус являются иммунными антителами [23]. В отличие от естественных антител системы АВ0, антитела к антигенам системы резус вырабатываются в процессе иммунных реакций (изосенсибилизации).

Антитела к антигенам системы резус, образующиеся при первичном иммунном ответе, в основном принадлежат к иммуноглобулинам **M**, серологически определяются через несколько недель после встречи с антигеном (чаще всего), достигают максимальной концентрации через 1-2 месяца. Антитела, синтезированные при вторичном иммунном ответе, в значительной степени принадлежат к иммуноглобулинам **G**, появляются в крови через несколько дней после внедрения антигена и сразу в высокой концентрации.

IgM и **IgG**, связавшись с соответствующими антигенами эритроцитов, активируют комплемент по классическому пути и фагоцитирующие клетки крови.

5. Определение резус-совместимости при переливании крови

Резус-антигены могут быть выявлены рядом методов:

- реакцией агглютинации с моноклональными антителами анти-**D**, анти-**C**, анти-**c**, анти-**E**, анти-**e**;
- реакцией агглютинации с универсальным реагентом антирезус**D**;
- другими высокоэффективными и надежными методиками¹.

Для доноров в наши дни чаще всего применяется следующий алгоритм определения резус-принадлежности. Универсальным реагентом антирезус**D**, содержащим антитела анти-**D**, в эритроцитах донора выявляется антиген **D**: агглютинация эритроцитов антителами анти-**D** указывает на наличие антигена **D** на поверхности эритроцитов, отсутствие агглютинации – на отсутствие антигена **D**. Если антиген **D** не обнаружен, эритроциты

¹Реакцией конгломинации с 10%-ным желатином, непрямым антиглобулиновым тестом, гелевым тестом.

донора обследуются моноклональными антителами анти-С и анти-Е на наличие антигенов С и Е [1].

Доноры, в эритроцитах которых обнаружен хотя бы один из ключевых резус-антигенов, обозначаемых заглавными буквами (**D**, и/или **C**, и/или **E**), считаются резус-положительными. Лица, у которых отсутствуют антигены **D**, **C** и **E** (фенотип **dce**), являются резус-отрицательными донорами. У реципиентов определяется антиген **D** универсальным реагентом антирезус**D**.

В том случае, если все ключевые резус-антигены выявляются моноклональными антителами, важно иметь в виду, что МАО синтезируются *in vitro* одним штаммом плазматических клеток [2]. Эти антитела комплементарны лишь к одному типу эпитопа антигена. Если, к примеру, в исследуемых **D**-положительных эритроцитах данная детерминанта отсутствует (как у **D^{partial}**), кровь будет считаться **D**-отрицательной со всеми вытекающими отсюда последствиями. Во избежание подобных ошибок эритроциты, идентифицированные МКА как **D**-отрицательные, должны дополнительно типироваться поликлональными анти-**D** антителами, содержащимися в универсальном реагенте антирезус**D**. Это связано с тем, что один антиген может содержать несколько разных или/и одинаковых эпитопов, при этом всеэпитопы одного антигена способны связываться с антителами, синтезированными в организме (*in vivo*) всеми штаммами плазмоцитов в ответ на внедрение данного антигена–поликлональными антителами.

Универсальный реагент антирезус**D** является сывороткой крови **D**-отрицательных лиц группы крови **AB (IV)**, сенсibilизированных к антигену **D** предыдущими беременностями и/или трансфузиями крови, а также искусственно иммунизированных доноров-добровольцев. В этой сыворотке содержатся антитела анти-**D**. Универсальной сыворотку делает отсутствие в ней естественных антител анти-**A** и анти-**B**, которые могут агглютинацией по системе АВО замаскировать специфическое взаимодействие антител анти-**Dc** антигеном **D**.

В особых случаях (пока еще) для определения резус-совместимости пар «донор – реципиент» на станциях переливания крови производится фенотипирование крови по резус-антигенам. **Фенотипирование**– это серологическое типирование эритроцитов по всем главным антигенам системы резус –**D**, **C**, **c**, **E** и **e**. При необходимости также определяются некоторые слабые резус-антигены и парциальные антигены **D**. В трансфузиологическом сообществе России обсуждается вопрос о необходимости введения в нашей стране обязательного фенотипирования доноров по 9 трансфузионно значимым антигенам – **A**, **B**, **D**, **c**, **E**, **C**, **e**, **Kell** и **C^w**, – шесть из которых представляют самую иммуногенную из 30-ти систем групп крови – систему резус [10]. Только индивидуальный подбор пар «донор-

реципиент», основанный на совместимости их резус-фенотипов, может обеспечить безопасность переливания крови.

6. Природа резус-несовместимости при гемотрансфузии

Резус-несовместимость может быть вызвана двумя причинами – иммунизацией реципиента отсутствующим в его эритроцитах резус-антигеном (антигенами) донора или введением эритроцитов аллоиммунизированному реципиенту [28]. Рассмотрим на нескольких примерах механизм иммунизации реципиентов в процессе трансфузии резус-несовместимых эритроцитов.

1. Предположим, по причине недостаточной оснащенности серологической лаборатории у донора не выявлен содержащийся в его эритроцитах слабый антиген **D**–**D^{weak}**. Констатация отсутствия антигена **D** позволяет ответственному лицу станции переливания крови сделать заключение о **D**-отрицательности исследуемой крови (в процессе фенотипирования в эритроцитах донора идентифицированы также антигены **c** и **e**). Таким образом, фенотип донора ошибочно определен как **dce**. Эритроциты фенотипированного донора используются для трансфузии резус-отрицательному (**D**-отрицательному) реципиенту с «аналогичным» фенотипом. **D**-положительные эритроциты донора (**D^{weak}**), поступая в кровотоки **D**-отрицательного реципиента, распознаются **B**-лимфоцитами как чужеродные. Активированные **B**-лимфоциты трансформируются в плазматические клетки, которые начинают синтезировать и секретировать в кровь антитела, комплементарные антигену **D^{weak}** эритроцитов донора – анти-**D^{weak}**. В крови реципиента анти-**D^{weak}** связываются с антигенами **D^{weak}** мембраны эритроцитов донора. Образование комплекса «антиген-антитело» на поверхности эритроцитов резус-несовместимого донора активирует комплемент по классическому пути, в результате чего мембраноатакующий комплекс разрушает мембрану эритроцитов донора.

2. Другой случай. Допустим, производится трансфузия **D**-положительных эритроцитов донора **D**-положительному реципиенту с не идентифицированным фенотипом **D^{partial}**. В состав антигена **D** донора входят все детерминантные группы антигена – множество различных эпитопов, **D^{partial}** реципиента лишен некоторых из них. Детерминанты **D**-антигена донора, отсутствующие в структуре **D^{partial}** реципиента, запускают иммунную реакцию, направленную на разрушение и элиминацию эритроцитов донора.

Заметим, что далеко не каждая резус-несовместимая, по идее, ситуация разрешается образованием антирезус антител. Около 30% **D**-отрицательных людей не подвергаются аллоиммунизации даже при переливании им больших объемов **D**-положительной крови. Это связано с индивидуальными особенностями иммунных реакций, возможностью возникновения толерантности к определенным антигенам.

Список литературы

1. Иммуносерология (нормативные документы) / сост.: Башлай А.Г., Донсков С.И. и др. – М.: Минздрав РФ, Гематологический центр РАМН, 1998. – 204 с.
2. Apoil P.A. A human monoclonal anti-D antibody which detects an nonconformation-dependent epitope on the RhD protein by immunoblotting / P.A. Apoil, M.E. Reid, G. Halverson [et al.] // *British Journal of Haematology*. – 1997. – Vol. 98, no. 2. – P. 365-374.
3. Avent N.D. Molecular biology of partial D phenotypes / N.D. Avent, K.M. Finning, W. Liu, M.L. Scott // *Transfusion Clinique et Biologique*. – 1996. – Vol. 3, Issue 6. – P. 511-516.
4. Avent N.D. Immunochemical analysis of the human erythrocyte Rh polypeptide / N.D. Avent, W. Liu, K.M. Warner // *Journal of Biological Chemistry*. – 1996. – 271. – P. 14233-14239.
5. Avent N.D. The Rh blood group system: a review / N.D. Avent, M. Reid // *Blood*. – 2000. – V. 95 (2). – P. 375-387.
6. Biver S. Physiological role of the putative ammonium transporter RhCG in the mouse / S. Biver, S. Scohy, J. Szpirer [et al.] // *Transfusion Clinique et Biologique*. – 2006. – 13 (1-2). – P. 167-168.
7. Cherif-Zahar B. Organization of the gene encoding the human blood group Rh CcEe antigens and characterization of the promoter region / B. Cherif-Zahar, M. Mattei, C. Le Van Kim [et al.] // *Genomics*. – 1994. – Vol. 19, Issue 1. – P. 68-74.
8. Chou S.T. The Rh system: Roback JD, ed. Technical Manual. Bethesda (MD) / S.T. Chou, C.M. Westhoff // *American Association of Blood Banks*. – 2011. – P. 389-410.
9. Conroy M. Modelling the human rhesus proteins: implications for structure and function / M. Conroy, P. Bullough, M. Merrick, N. Avent // *British Journal of Haematology*. – 2005. – Vol. 131. – P. 541-543.
10. Daniels G. International Society of Blood Transfusion Committee on terminology for red blood cell surface antigens: Macao report / G. Daniels, L. Castilho, W. Flegel [et al.] // *Vox Sanguinis*. – 2009. – Vol. 96 (2). – P. 153-156.
11. Enos M.E. Distribution of ABO, and RHD blood groups in the Benin area of Niger-Delta implication for regional blood transfusion / M.E. Enos, G.N. Bazuage // *Asian Journal of Science and Technology*. – 2008. – 2(1). – P. 3-5.
12. Eysers S.A. Topology and organization of human Rh (rhesus) blood group-related polypeptides / S.A. Eysers, K. Ridgwell, W.J. Mawby, M.J. Tanner // *Journal of Biological Chemistry*. – 1994. – 269. – P. 6417-6423.

13. Fathelrahman M. Hasan. The Frequency of Rhesus aleles, heplotypes and genotypes in major sakaka city population, aljouf region, Saudia Arabia / M. Hasan Fathelrahman, A. Meshref, Alruwail and Atef H. Abdelhamid // *Asian Journal of Science and Technology*. – 2013. – 4 (03). –P. 4-48.
14. Flegel W.A. How I manage donors and patients with a weak D phenotype // *Current Opinion in Hematology*. – 2006. – 13 (6). – P. 476-483.
15. Garratty G. Do we need to be more concerned about weak D antigens? // *Transfusion*. – 2005. – Vol. 45, Issue 10. – P. 1547-1551.
16. Haer-Wigman L. RHD and RHCE variant and zygoty genotyping via multiplex ligation-dependent probe amplification / L. Haer-Wigman, B. Veldhuisen, R. Jonkers [et al.] // *Transfusion*. – 2013. –53 (7). –P. 1559-1574.
17. Huang C.H. Molecular insights into the Rh protein family and associated antigens // *Current Opinion in Hematology*. – 1997. – Vol. 4, Issue 2. –P. 94-103.
18. Huang C.H. Rhnull disease: the amorph type results from a novel double mutation in RhCe gene on D-negative background / C.H. Huang, Y. Chen, M.E. Reid, C. Seidl // *Blood*. – 1998. –92 (2). – P. 64-71.
19. Kustu S. Biological gas channels for NH₃ and CO₂: evidence that Rh (rhesus) proteins are CO₂ channels / S. Kustu, W. Inwood // *Transfusion Clinique etBiologique*. – 2006. – 13(1-2). –P. 103-110.
20. Huang C.H. Rh50 glycoprotein gene and Rh_{null} disease: a silent splice donor is trans to a Gly₂₇₉→Glu missense mutation in the conserved transmembrane segment / C.H. Huang, Z. Liu, G.J. Cheng, Y. Chen // *Blood*. – 1998. – 92 (5). –P. 1776-1784.
21. Landsteiner K. An agglutinable factor in human blood recognized by immune sera for rhesus blood / K. Landsteiner, A.S. Wiener // *Proceedings of The Society Experimental Biology and Medicine*. – 1940. – 43. – P. 223-224.
22. Le van Kim C. Molecular cloning and primary structure of the human blood group RhD polypeptide. / C. Le van Kim, I. Mouro, B. Cherif-Zahar [et al.] // *Proceeding of The National Academy of Scinces USA*. – 1992. – 89 (22). – P. 10925-10929.
23. Levine P. A human 'D-like' antibody / P. Levine, M.J. Celano, J. Wallace, R. Sanger // *Nature*. – 1963. – 198. – P. 596-597.
24. Mak D. Characterization of ammonia transport by the kidney Rh glycoproteins RhBG and RhCG / D. Mak, B. Dang, I. Weiner, J. Foskett, C. Westhoff // *American Journal Physiology RenalPhysiology*. –2006. – Vol. 290.
25. Makro P.N. Weak D prevalence among Indian Blod Donors / R.N Makro, Vimarsh Raina, MohitChowdhry [et al.] // *Asian Journal of Science and Technology*. – 2010. – 4(2). – P. 137-139.

26. Marini A.M. The human Rhesus-associated RhAG protein and a kidney homologue promote ammonium transport in yeast / A.M. Marini, G. Matassi, V. Raynal [et al.] // *Nature Genetics*. – 2000. – 26. – P. 341-344.
27. Matassi G. The members of the RH gene family (RH50 and RH30) followed different evolutionary pathways / G. Matassi, B. Cherif-Zahar, G. Pesole, V. Raynal, J.P. Cartron // *Journal Molecular Evolution*. – 1999. – 48. – P. 151-159.
28. Mollison P.L. *Blood Transfusion in Clinical Medicine* / P.L. Mollison, C.P. Engelfriet, M. Contreras. – 10-th edition. – Oxford, UK: Blackwell Science. – 1997.
29. Nicolas V. Rh-RhAG/ankyrin-R, a new interaction site between the membrane bilayer and the red cell skeleton, is impaired by Rh(null)-associated mutation / V. Nicolas, C. Le Van Kim, P. Gane [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2003. – Vol. 278. – P. 25526-25533.
30. Poole J. RhD variant caused by an in-frame triplet duplication in the RHD gene / J. Poole, T. Chabert, M.L. Ribeiro // *Transfusion*. – 2011. – 51. – P. 570-573.
31. Race R.R. The Rh genotype and Fisher's theory // *Blood*. – 1948. – 3(suppl 2). – P. 27-42.
32. Race R.R. A Possible Deletion in a Human Rh chromosome: a serological and genetical study / R.R. Race, Ruth Sanger, J.G. Selwyn // *British Journal of Experimental Pathology*. – 1951. – 32(2). – P. 124-135.
33. Shao C.P. Molecular background of Rh D-positive, D-negative, Del and weak D phenotypes in Chinese / C.P. Shao, J.H. Maas, Y.Q. Su [et al.] // *Vox Sang*. – 2002. – 83. – P. 156-161.
34. Silvy M. Weak D and DEL alleles detected by routine SNaPshot genotyping: identification of four novel RHD alleles / M. Silvy, S. Simon, J. Gouvitsos [et al.] // *Transfusion*. – 2011. – 51 (2). – P. 401-411.
35. Wagner F.F. Molecular basis of weak D phenotypes / F.F. Wagner, C. Gasner, T.H. Müller [et al.] // *Blood*. – 1999. – 93. – P. 385-393.
36. Wagner F.F. DNB: a partial D with anti-D frequent in Central Europe / F.F. Wagner, N.I. Eicher, J.R. Jorgensen [et al.] // *Blood*. – 2002. – 100. – P. 2253-2256.
37. Wagner F.F. Weak D alleles express distinct phenotypes / F.F. Wagner, A. Frohmajer, B. Ladewig [et al.] // *Blood*. – 2000. – 95. – P. 2699-2708.
38. Weiner Alexander S. *Genetics and Nomenclature of the Rh-Hr Blood Types* / Alexander S. Weiner // *Antonie van Leeuwenhoek (Springerlink)*. – 1949. – 15, Issue 1. – P. 17-28.
39. Westhoff C. Identification of the erythrocyte Rh blood group glycoprotein as a mammalian ammonium transporter / C.M. Westhoff, M. Ferreri-Jacobia, D. Mak, J. Foskett // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – Vol. 277. – P. 12499-12502.
40. Westhoff C.M. *The Structure and Function of the Rh Antigen Complex* / C.M. Westhoff // *Seminars in Hematology*. – 2007. – Vol. 44 (1). – P. 42-50.

41. Yasuda H. Secondary anti-D immunization by DEL red blood cells / H. Yasuda, H. Ohto, S. Sakuma, Y. Ishikawa // Transfusion. – 2005. – 45 (10). – P. 1581-1584.

Рецензенты:

Лебедева А.Ю., д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии №1 ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, г.Москва;

Автандилов А.Г., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии и подростковой медицины Российской медицинской академии последипломного образования (ГБОУ ДПО «РМАПО»), г. Москва.