

ТРАНСФУЗИЯ АЛЛОГЕННОЙ ПУПОВИННОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТАМ С МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ: АНАЛИЗ БЕЗОПАСНОСТИ И ВЛИЯНИЕ НА ИММУНОФЕНОТИП ЛИМФОЦИТОВ КРОВИ В РАННИЙ ПЕРИОД

Тюмина О.В.^{1,2}, Давыдкин И.Л.², Гриценко Т.А.², Трусова Л.М.¹,
Тюмин И.В.^{1,3}, Богуш В.В.², Соколова В.В.², Гусарова Е.А.²,
Чибашова А.В.², Лимарева Л.В.²

¹ ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр «Династия», г. Самара, Россия

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

³ Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск, Россия

Резюме. Тяжелые иммунные дисфункции имеют место у большинства онкологических пациентов. Одним из методов преодоления иммунных нарушений является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток периферической крови как аутологичных, так и аллогенных, трансфузии аллогенных натуральных киллерных клеток (НК-клеток). Пуповинная кровь является известным источником не только гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), но также и НК-клеток, характеризуется быстрой доступностью образцов крови из публичных банков пуповинной крови. Цель исследования – проанализировать безопасность одновременной трансфузии трех концентратов ГСК аллогенной пуповинной крови пациентам с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой в ранний период – 7 дней после введения, а также изучить реакцию субпопуляций лимфоцитов периферической крови пациентов на данное вмешательство.

В пилотное исследование включено 10 пациентов (7 мужчин и 3 женщин) с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой, ранее получивших более 3 линий терапии. Возраст пациентов – 59,4±3,4 года, всем проводилась однократная трансфузия трех аллогенных образцов концентрата ГСК пуповинной крови со средней дозой лейкоцитов 60,50±8,2 × 10⁸ (НК-клетки – 4,36±1,2 × 10⁸)

Адрес для переписки:

Тюмина Ольга Владимировна
ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр
«Династия»
443095, Россия, г. Самара, ул. Ташкентская, 159
Тел.: 8 (902) 291-27-88.
E-mail: centr123@bk.ru

Address for correspondence:

Olga V. Tyumina
Samara Regional Medical Center “Dynasty”
159 Tashkentskaya St
Samara
443095 Russian Federation
Phone: +7 (902) 291-27-88.
E-mail: centr123@bk.ru

Образец цитирования:

О.В. Тюмина, И.Л. Давыдкин, Т.А. Гриценко,
Л.М. Трусова, И.В. Тюмин, В.В. Богуш, В.В. Соколова,
Е.А. Гусарова, А.В. Чибашова, Л.В. Лимарева
«Трансфузия аллогенной пуповинной крови пациентам
с множественной миеломой: Анализ безопасности и
влияние на иммунофенотип лимфоцитов крови в ранний
период» // Российский иммунологический журнал, 2024.
Т. 27, № 2. С. 299-306.
doi: 10.46235/1028-7221-16866-TOA

© Тюмина О.В. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.V. Tyumina, T.A. Gritsenko, I.L. Davydkin, L.M. Trusova,
I.V. Tyumin, V.V. Bogush, V.V. Sokolova, E.A. Gusarova,
A.V. Chibashova, L.V. Limareva “Transfusion of allogenic cord
blood to patients with multiple myeloma: safety analysis and
influence on the immunophenotype of blood lymphocytes in
the early period”, Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy
Immunologicheskii Zhurnal, 2024, Vol. 27, no. 2, pp. 299-306.
doi: 10.46235/1028-7221-16866-TOA

© Tyumina O.V. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-16866-TOA

на одного пациента. Всего проведена трансфузия 30 образцов концентрата ГСК пуповинной крови, аллореактивных по KIR-рецепторам по типу рецептор-лиганд. Подбор концентратов ГСК осуществлялся в банке пуповинной крови ГБУЗ «МЦ «Династия». Перед трансфузией концентрата ГСК пуповинной крови пациенты получали циклофосфамид 5 мг/кг. После трансфузии пациенты получали пять подкожных инъекций ИЛ-2 (ронколейкина) в количестве 1 млн ЕД в сутки. Наблюдение на момент оценки предварительных результатов – 7 дней после трансфузии. Анализ иммунофенотипа лимфоцитов периферической крови пациентов исследовался дважды: в день трансфузии до начала протокола и через 7 дней после трансфузии концентрата ГСК пуповинной крови.

Ранних нежелательных реакций на трансфузии не наблюдалось.

Одновременная трансфузия трех концентратов ГСК аллогенной пуповинной крови пациентам с рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломой является безопасной процедурой, отсутствуют побочные реакции и серьезные нежелательные явления, а также значимые реакции и изменения иммунофенотипа лимфоцитов пациентов в ранний период наблюдения в течение 7 дней после вмешательства.

Ключевые слова: пуповинная кровь, натуральные киллеры, NK-лимфоциты, множественная миелома, безопасность, иммунофенотип

TRANSFUSION OF ALLOGENIC CORD BLOOD TO PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA: SAFETY ANALYSIS AND INFLUENCE ON THE IMMUNOPHENOTYPE OF BLOOD LYMPHOCYTES IN THE EARLY PERIOD

Tyumina O.V.^{a,b}, Gritsenko T.A.^b, Davydkin I.L.^b, Trusova L.M.^a, Tyumin I.V.^c, Bogush V.V.^b, Sokolova V.V.^b, Gusarova E.A.^b, Chibashova A.V.^b, Limareva L.V.^b

^a Samara Regional Medical Center “Dynasty”, Samara, Russian Federation

^b Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

^c A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Branch of the National Medical Research Center for Radiology, Obninsk, Russian Federation

Abstract. Severe immune dysfunction occurs in the majority of cancer patients. One of the methods for overcoming immune disorders is transplantation of peripheral blood hematopoietic stem cells, both autologous and allogeneic, and transfusion of allogeneic natural killer cells (NK cells). Umbilical cord blood is a known source of not only hematopoietic stem cells (HSCs) but also NK cells, characterized by the rapid availability of blood samples from public cord blood banks. Purpose of the study: to analyze the safety of simultaneous transfusion of three allogeneic cord blood to patients with relapsed/refractory multiple myeloma in the early period (7 days after administration), and also to study the response of subpopulations of peripheral blood lymphocytes of patients to this intervention.

The pilot study included 10 patients (7 men and 3 women) with relapsed/refractory multiple myeloma who had previously received more than 3 lines of therapy. The age of the patients was 59.4 ± 3.4 years; all of them received a single transfusion of three allogeneic samples of umbilical cord blood with an average dose of leukocytes of $60.50 \pm 8.2 \times 10^8$ (NK cells – $4.36 \pm 1.2 \times 10^8$) per one patient. A total of 30 samples of umbilical cord blood, alloreactive for KIR receptors of the receptor-ligand type, were transfused. The selection of HSCs concentrates was carried out in the umbilical cord blood bank of the Dynasty Medical Center. Before transfusion of umbilical cord blood, patients received cyclophosphamide 5 mg/kg. After transfusion, patients received five subcutaneous injections of IL-2 (roncoleukin) in the amount of 1 million units per day. Observation at the time of assessment of preliminary results: 7 days after transfusion. Analysis of the immunophenotype of patient lymphocytes was studied twice: on the day of transfusion before the start of the protocol and 7 days after transfusion of umbilical cord blood.

No early adverse reactions to transfusions were observed.

Simultaneous transfusion of three allogeneic cord blood to patients with relapsed/refractory multiple myeloma is a safe procedure. There are no adverse reactions, serious adverse events, or significant reactions/changes in the immunophenotype of patient lymphocytes in the early observation period within 7 days after the intervention.

Keywords: cord blood, natural killer cells, NK lymphocytes, multiple myeloma, safety, immunophenotype

Введение

Тяжелые иммунные дисфункции имеют место у большинства онкологических пациентов. Одним из методов преодоления иммунных нарушений является трансплантация ГСК периферической крови как аутологичных, так и аллогенных, трансфузии аллогенных натуральных киллерных клеток (НК-клеток). Пуповинная кровь является известным источником не только ГСК, но также и НК-клеток, характеризуется быстрой доступностью образцов крови из публичных банков пуповинной крови [1, 10, 12].

НК-клетки опосредуют индуцирование антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности, но также обладают естественной цитотоксичностью, которая опосредована вовлечением их естественных рецепторов цитотоксичности. Они играют центральную роль в запуске активации НК [8, 9]. Онкогематологические больные обладают противоопухолевыми НК-клетками, которые не способны контролировать заболевание [2, 11]. Примечательно, что опухолевые клетки используют различные механизмы иммунного ускользания, например индуцируя дисфункцию НК-клеток [2]. Этот механизм также наблюдался у множества пациентов с солидными опухолями [7]. Таким образом, недостаточная эффективность терапии мноклональными антителами в монотерапии может быть связана с нарушением функции НК-клеток. Следовательно, существует клинический интерес к реактивации или замене НК-клеток пациента [13]. Трансфузия аллогенных НК-клеток на клиническом уровне эффективна, а НК-опосредованная терапия после трансплантации ГСК представляется безопасной [8, 9, 10, 11]. Несмотря на высокий цитолитический потенциал НК-клеток против различных опухолей, клинические результаты были весьма ограничены [13].

Дисфункция НК-клеток играет важную роль в патогенезе множественной миеломы (ММ), поэтому применение трансфузии концентратов ГСК аллогенной пуповинной крови, богатой НК-клетками, является важной областью исследования [4, 13].

Цель исследования, представленного в данной статье, – проанализировать безопасность одновременной трансфузии трех концентратов ГСК аллогенной пуповинной крови пациентам с рецидивирующей/рефрактерной ММ в ранний период – 7 дней после введения, а также изучить реакцию субпопуляции лимфоцитов периферической крови пациентов на данное вмешательство.

Материалы и методы

Данное исследование проведено по проекту «Приоритет 2030», протокол исследования утвержден экспертным Советом СамГМУ и одобрен этическим комитетом СамГМУ (протокол № 260 от 01.03.2023). Клиническая база исследования – отделения гематологии и химиотерапии 1 и 2 Клиник Самарского государственного медицинского университета (СамГМУ).

Исследование иммунофенотипа лимфоцитов крови пациентов проводилось в лаборатории проточной цитометрии Клиник СамГМУ. Исследование иммунофенотипа образцов пуповинной крови (ПК) проводилось в иммунологической лаборатории ГБУЗ «МЦ «Династия»».

В исследование включено 10 пациентов (7 мужчин и 3 женщины) с подтвержденной рецидивирующей/рефрактерной ММ в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями, ранее получивших более 3 линий терапии. Возраст пациентов – $59,4 \pm 3,4$ года. Всем пациентам проводилась однократная трансфузия трех аллогенных образцов концентрата ГСК пуповинной крови со средней дозой лейкоцитов $60,50 \pm 8,2 \times 10^8$ (НК-клеток $4,36 \pm 1,2 \times 10^8$) на одного пациента. Всего проведена трансфузия 30 образцов концентрата ГСК пуповинной крови медленно внутривенно струйно после разморозки у постели больного без отмывки от диметилсульфоксида, и проведения биологической пробы. Проводилась оценка ранних нежелательных реакций после трансфузии.

Анализ иммунофенотипа лимфоцитов пациентов исследовался дважды: в день трансфузии до начала протокола и через 7 дней после трансфузии концентрата ГСК ПК. Проведение иден-

тификации специфических рецепторов на поверхности лейкоцитов и ГСК пуповинной крови происходило после проведения процессинга пуповинной крови, т. е. получения концентрата ГСК перед криозаморозкой образцов. Образцы пуповинной крови и периферической крови пациентов были проанализированы с помощью метода проточной цитометрии на цитофлуориметре BDFACS Canto™ II (США), реагенты Vecton Dickinson and Company (США), программное обеспечение – BD FACSDiva, v. 9.0.1.

Процент исследуемой популяции клеток определялся методом проточной цитофлуориметрии из общего количества лейкоцитов, по экспрессии мембранных маркеров (кластеров CD-дифференцировки) в реакции прямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. Серия моноклональных антител использовалась для определения уровней экспрессии стандартных рецепторов иммунного статуса (CD3, CD4, CD8, CD19, CD14, CD45, CD34, CD19/CD3, CD4/CD3, CD8/CD3, CD16/56/CD3, CD45/CD14, CD45/CD3/CD56/CD16).

Все образцы пуповинной крови подбирали по совместимости с пациентом по HLA-системе не менее 3 локусов из 6, а также по KIR-рецепторам по принципу аллореактивности к пациенту по типу рецептор-лиганд. Молекулярно-генетическое типирование генов KIR образцов пуповинной крови проводили методом полимеразной цепной реакции [15] с использованием специфичных для последовательности праймеров с последующей визуализацией амплифицированного продукта в агарозном геле. Амплификацию проводили на приборе Veriti (Applied Biosystems, США), продукты ПЦР визуализировали с помощью набора для приготовления 2,3% агарозного геля (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия) и системы визуализации геля DigiDoc-IT (UVP, Германия).

Анализ проводили для 16 генов и псевдогенов KIR: 2DL1, 2DL2, 2DL3, 3DL1, 3DL2, 2DS1, 2DS2, 2DS3, 2DS4, 2DS5, 3DS1, 2DP1, 3DL3, 2DL4, 2DL5, 3DP1.

Отбор концентрата ГСК пуповинной крови проводился в банке пуповинной крови государственного медицинского центра Самарской области «Династия». Заготовка пуповинной крови проводилась после подписания добровольного информированного согласия матери во время физиологических родов при отсутствии противопоказаний, с последующим выделением концентрата ГСК из пуповинной крови, HLA-типированием по шести основным локусам и

анализом KIR-рецепторов на лимфоцитах в лаборатории ГБУЗ «МЦ «Династия».

Перед трансфузией концентрата ГСК пуповинной крови пациенты получали циклофосфамид 5 мг/кг. Целью данной химиотерапии было снижение количества лимфоцитов в организме и повышение эффективности введения НК-клеток; введение НК-клеток сопровождалось подкожными инъекциями ИЛ-2 (ронколейкина ООО «НПК "Биотех"», Россия) в количестве 1 млн ЕД в сутки. ИЛ-2 является иммуномодулятором, стимулирующим активность НК-клеток и усиливающим противоопухолевую активность.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью компьютерной программы IBM SPSS Statistics 21. Использовались параметрические и непараметрические критерии. Для качественных признаков использовался тест хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность. Различия между группами исследования считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Серьезных опасных для жизни ранних пост-трансфузионных осложнений после трансфузии одновременно трех аллогенных концентратов ГСК пуповинной крови в первые 24 часа и в течение первых 7 дней после окончания лечения не наблюдалось. Ранние побочные эффекты имели место у 2 из 10 пациентов в виде дрожи в теле и повышенной тревожности без повышения температуры тела. Аллергических реакций, включая острую реакцию «трансплантат против хозяина» на введение ГСК, также не наблюдалось.

Иммунологическая характеристика концентрата лейкоцитов пуповинной крови после выделения концентрата ГСК ПК представлена в таблице 1.

Количество клеток с фенотипом CD34⁺ в концентратах ГСК оценивали по следующим критериям: процентному содержанию от общего количества лимфоцитов ($0,79 \pm 0,15\%$) и абсолютному количеству в 25 мл концентратов ГСК ($3,15 \pm 1,3 \times 10^6$ клеток в мл). Важной особенностью концентрата ГСК является количество естественных клеток-киллеров (НК-клеток – CD3⁺CD16⁺CD56⁺), абсолютное число которых составляет $1,46 \pm 0,5 \times 10^8$ в концентрате ГСК и $25,6 \pm 0,33\%$ от всех лимфоцитов. Каждому пациенту проведена трансфузия одновременно трех концентратов ГСК пуповинной крови, т. е. $4,36 \pm 1,2 \times 10^8$ НК-клеток.

Характеристика гетерогенности натуральных киллерных клеток концентрата ГСК пуповинной

ТАБЛИЦА 1. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕЙКОЦИТОВ КОНЦЕНТРАТА ГСК ПУПОВИННОЙ КРОВИ (% ОТ ВСЕХ ЛЕЙКОЦИТОВ)

TABLE 1. IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF LEUKOCYTES OF UMBILICAL CORD BLOOD HSC CONCENTRATE (% OF ALL LEUKOCYTES)

Наименование показателя Name of the indicator	CD3	CD19	CD4	CD3/CD4	CD8	CD3/CD8	CD45/ CD14
Количество наблюдений Number of observations	30	30	30	30	30	30	30
Среднее значение Average value	22,01	8,21	9,15	15,33	3,21	5,43	9,14
Стандартная ошибка среднего Standard error of the mean	1,76	0,3,6	0,39	0,86	0,22	0,33	0,82
Минимальное значение Minimum value	8,21	2,4	3,98	4,88	0,71	2,02	2,21
Максимальное значение Maximum value	44,25	12,4	27,41	33,56	8,64	18,73	23,97

ТАБЛИЦА 2. АНАЛИЗ ГЕТЕРОГЕННОСТИ НК-ЛИМФОЦИТОВ КОНЦЕНТРАТА ГСК ПУПОВИННОЙ КРОВИ

TABLE 2. ANALYSIS OF HETEROGENEITY OF NK LYMPHOCYTES OF UMBILICAL CORD BLOOD HSC CONCENTRATE

Имунофенотип Immunophenotype (n = 30)	Количество (%) Quantity (%)
CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁻ /CD56 ⁺	21,03
CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD56 ⁺	17,69
CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD16 ⁺	13,53
CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD56 ^{dim} /CD16 ^{dim}	45,15
CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD56 ^{dim} /CD16 ^{bright}	0,27
CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD56 ⁻ CD16 ⁺	1,33
CD45 ⁺ CD3 ⁻ CD56 ^{bright} /CD16 ⁻	0,99

крови в пересчете на лейкоциты (CD45⁺CD3⁻) перед криозаморозкой представлена в таблице 2.

Мощный цитотоксический потенциал активированных НК-клеток пуповинной крови против различных злокачественных опухолей был ранее описан многими авторами в исследованиях *in vitro* и *in vivo* и зависит от количества введенных НК-клеток, поэтому применяют протоколы наращивания количества НК-клеток [7, 12, 13, 14]. В нашем исследовании мы применили сразу трансфузию трех концентратов ГСК пуповинной крови с целью увеличения общего количества введенных НК-клеток для большего цитотоксического потенциала.

Через 7 дней после трансфузии концентрата ГСК пуповинной крови у пациентов в периферической крови не наблюдалось увеличения абсолютного количества лейкоцитов (до $5,29 \pm 0,53 \times 10^9$ л после $4,52 \pm 0,61 \times 10^9$ л), лимфоцитов, субпопуляции Т-хелперов и Т-цитотоксических лимфоцитов, активированных лимфоцитов (CD3⁺HLA-DR⁺), а также натуральных киллерных клеток (NK) и TNK по сравнению с показателями до начала протокола (табл. 3).

Преимущество протоколов с использованием концентрата ГСК пуповинной крови заключается в том, что НК-клетки пуповинной крови с меньшей вероятностью вызовут клинические

ТАБЛИЦА 3. РЕЗУЛЬТАТ ОЦЕНКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ

TABLE 3. RESULT OF ASSESSING THE PARAMETERS OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS OF PATIENTS

Показатели субпопуляций лимфоцитов периферической крови пациентов Indicators of peripheral blood lymphocyte subpopulations of patients (n = 10)		До лечения Before treatment (M±m)	Через 7 дней In 7 days (M±m)	p-value
CD3 ⁺	%	88,51	90,27	
	абс. значение, × 10 ⁹ /л abs. value, × 10 ⁹ /L	1,11±0,13	1,23±0,12	> 0,05
CD3 ⁺ CD8 ⁺	%	47,03	42,2	
	абс. значение, × 10 ⁹ /л abs. value, × 10 ⁹ /L	0,55±0,07	0,55±0,06	> 0,05
CD3 ⁺ CD4 ⁺	%	40,86	47,53	
	абс. значение, × 10 ⁹ /л abs. value, × 10 ⁹ /L	0,55±0,10	0,66±0,20	> 0,05
CD3 ⁺ HLA-DR ⁺	%	13,95	18,68	
	абс. значение, × 10 ⁹ /л abs. value, × 10 ⁹ /L	0,16±0,05	0,22±0,12	> 0,05
CD19 ⁺	%	2,18	2,37	
	абс. значение, × 10 ⁹ /л abs. value, × 10 ⁹ /L	0,03±0,01	0,03±0,01	> 0,05
CD16 ⁺ CD56 ⁺ (NK)	%	5,92	5,55	
	абс. значение, × 10 ⁹ /л abs. value, × 10 ⁹ /L	0,07±0,04	0,07±0,04	> 0,05
CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ (TNK)	%	20,74	20,28	
	абс. значение, × 10 ⁹ /л abs. value, × 10 ⁹ /L	0,25±0,04	0,25±0,04	> 0,05

проблемы, характерные для CAR-T-клеток, и некоторые хронические эффекты, связанные с их длительной персистенцией [13]. Одной из основных проблем при использовании аллогенных иммунных клеток является возникновение реакций «трансплантат против хозяина» (РТПХ). Аллогенная трансфузия НК-клеток хорошо переносится онкологическими пациентами; известно, что приживление НК-клеток ассоциируется с РТПХ только в сочетании с HLA-совместимой, обедненной Т-клетками трансплантацией стволовых клеток периферической крови [12, 13].

В нашем исследовании аллергические реакции и острая РТПХ не развивались, все трансфузии переносились пациентами без осложнений, значимых реакций и изменений иммунофенотипа лимфоцитов у пациентов в ранний период в течение 7 дней не наблюдались.

Заключение

Одновременная трансфузия трех концентратов ГСК аллогенной пуповинной крови пациентам с рецидивирующей/рефрактерной ММ является безопасной процедурой, отсутствуют побочные реакции и серьезные нежелательные явления, а также значимые реакции и изменения иммунофенотипа лимфоцитов пациентов в ранний период наблюдения в течение 7 дней после вмешательства.

Необходимо продолжить наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев для дальнейшей оценки безопасности и эффективности проведенного лечения.

Благодарности

Авторы выражают свою признательность: ректору ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России профессору Колсанову А.В. за поддержку и возможность работы над проектом.

Список литературы / References

1. Тюмина О.В., Волчков С.Е., Овчинников П.А. Применение гематопоэтических стволовых клеток пуповинной крови // Гены и Клетки, 2019. Т. 14, № 3. С. 236-237. [Tyumina O.V., Volchkov S.E., Ovchinnikov P.A. Application of cord blood hematopoietic stem cells. *Geny I Kletki = Genes and Cells*. 2019, Vol. 14, no. 3, pp. 236-237. (In Russ.)]
2. Boussiotis V. Molecular and biochemical aspects of the PD-1checkpoint path. *New Eng. J. Med.*, 2016, Vol. 375, pp. 1767-1778.
3. Clara J.A., Childs R.W. Harnessing natural killer cells for the treatment of multiple myeloma. *Semin. Oncol.*, 2022, Vol. 49, no. 1, pp. 69-85.
4. Dalle J.H., Menezes J., Wagner E., Blagdon M., Champagne J., Champagne M.A., Duval M. Characterization of cord blood natural killer cells: implications for transplantation and neonatal infections. *Pediatr. Res.*, 2005, Vol. 57, pp. 649-655.
5. Damele L., Spaggiari G.M., Parodi M., Mingari M.C., Vitale M., Vitale C. Cord blood-derived natural killer cell exploitation in immunotherapy protocols: more than a promise? *Cancers*, 2022, Vol. 14, 4439. doi: 10.3390/cancers14184439.
6. Escobedo-Cousin M., Jackson N., Laza-Briviesca R., Ariza-McNaughton L., Luevano M., Derniame S., Querol S., Blundell M., Thrasher A., Soria B., Cooper N., Bonnet D., Madrigal A., Saudemont A. Natural killer cells improve hematopoietic stem cell engraftment by increasing stem cell clonogenicity *in vitro* and in a humanized mouse model. *PLoS One*, 2015, Vol. 10, 0138623. doi: 10.1371/journal.pone.0138623.
7. Mehta R.S., Randolph B., Daher M., Rezvani K. NK cell therapy for hematologic malignancies. *Int. J. Hematol.*, 2018, Vol. 107, no. 3, pp. 262-270.
8. Morvan M., Lanier L. NK cells and cancer: you can teach innate cells new tricks. *Nat. Rev. Cancer*, 2016, Vol. 16, pp. 7-19.
9. Miller J.S., Soignier Y., Panoskaltis-Mortari A., McNearney S.A., Yun G.H., Fautsch S.K., McKenna D., Le C., Defor T.E., Burns L.J., Orchard P.J., Blazar B.R., Wagner J.E., Slungaard A., Weisdorf D.J., Okazaki I.J., McClave P.B. Successful adoptive transfer and *in vivo* expansion of human haploidentical NK cells in patients with cancer. *Blood*, 2005, Vol. 105, no. 8, pp. 3051-3057.
10. Romee R., Rosario M., Berrien-Elliott M.M., Wagner J.A., Jewell B.A., Schappe T., Leong J.W., Abdel-Latif S., Schneider S.E., Willey S., Neal C.C., Yu L., Oh S.T., Lee Y.-S., Mulder A., Claas F., Cooper M.A., Fehniger T.A. Cytokine-induced memory-like natural killer cells exhibit enhanced responses against myeloid leukemia. *Sci. Transl. Med.*, 2016, Vol. 8, 357ra123. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf2341.
11. Rubnitz J.E., Inaba H., Ribeiro R.C., Pounds S., Rooney B., Bell T., Pui C.-H., Leung W. NKAML: a pilot study to determine the safety and feasibility of haploidentical natural killer cell transplantation in childhood acute myeloid leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 2010, Vol. 28, pp. 955-959.
12. Sarvaria A., Jawdat D., Madrigal J.A., Saudemont A. Umbilical cord blood natural killer cells, their characteristics, and potential clinical applications. *Front. Immunol.*, 2017, Vol. 8, 329. doi: 10.3389/fimmu.2017.00329.
13. Sánchez-Martínez D., Allende-Vega N., Orecchioni S., Talarico G., Cornillon A., Vo D., Rene C., Lu Z.-Y., Krzywinska E., Anel A. Expansion of allogeneic NK cells with efficient antibody-dependent cell cytotoxicity against multiple tumors. *Theranostics*, 2018, Vol. 8, no. 14, pp. 3856-3869.
14. Verneris M.R., Mille J.S. The Phenotypic and Functional Characteristics of Umbilical Cord Blood and Peripheral Blood Natural Killer Cell. *Br. J. Haematol.*, 2009, Vol. 147, no. 2, pp. 185-191.

Авторы:

Тюмина О.В. — д.м.н., директор ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр «Династия»»; профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Давыдкин И.Л. — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Authors:

Tyumina O.V., PhD, MD (Medicine), Director, Samara Regional Medical Center "Dynasty"; Professor of the Department of Hospital Therapy, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Davydkin I.L., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Hospital Therapy with Courses of Polyclinic Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Гриценко Т.А. — к.м.н., заместитель директора НИИ гематологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Трусова Л.М. — заведующая лабораторией иммунологического типирования ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр «Династия»», г. Самара, Россия

Тюмин И.В. — аспирант отделения клинической иммунологии, Медицинский радиологический научный центр имени А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ, г. Обнинск; врач-онколог ГБУЗ «Самарский областной медицинский центр «Династия»», г. Самара, Россия

Богущ В.В. — биолог клиничко-диагностической лаборатории клиник ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Соколова В.В. — студент ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Гусарова Е.А. — студент ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Чибашова А.В. — ассистент кафедры госпитальной терапии с курсом поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Лимарева Л.В. — д.б.н., профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Gritsenko T.A., PhD (Medicine), Deputy Director, Research Institute of Hematology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Trusova L.M., Head, Department of Immunology, Samara Regional Medical Center “Dynasty”, Samara, Russian Federation

Tyumin I.V., Postgraduate Student, Department of Clinical Immunology, A. Tsyb Medical Radiological Research Center, Branch of the National Medical Research Center for Radiology, Obninsk; Oncologist, Samara Regional Medical Center “Dynasty”, Samara, Russian Federation

Bogush V.V., Biologist, Clinical Diagnostic Laboratory of the clinics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Sokolova V.V., Student, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Gusarova E.A., Student, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Chibashova A.V., Assistant Professor, Department of Hospital Therapy with a Course of Outpatient Therapy and Transfusiology, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Limareva L.V., PhD, MD (Biology), Professor, Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology Head of the Immunological Laboratory of the Clinics, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Поступила 01.04.2024
Отправлена на доработку 03.04.2024
Принята к печати 04.04.2024

Received 01.04.2024
Revision received 03.04.2024
Accepted 04.04.2024