

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА НА ЭКСПРЕССИЮ ИНГИБИТОРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ Т-ЛИМФОЦИТАМИ ПРИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЕ

Баторов Е.В., Аристова Т.А., Денисова В.В., Ушакова Г.Ю.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Резюме. В патогенез множественной миеломы (ММ) вовлечены все типы иммунокомпетентных клеток. Значимый проопухолевый эффект оказывают гранулоцитарные (Г-МС) и моноцитарные миелоидные супрессорные клетки (М-МС). Т-клеточный иммунный ответ может быть снижен в связи с развитием Т-клеточного истощения, характеризующегося экспрессией ингибиторных рецепторов PD-1, TIM-3 и др. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) поддерживает генерацию и экспансию МС и может влиять на функциональные свойства Т-клеток. Целью нашей работы было исследовать возможное влияние стимуляции препаратами Г-КСФ на индукцию экспрессии PD-1 и TIM-3 Т-клетками больных ММ.

В исследование были включены 40 больных ММ, которым была проведена мобилизация гемопоэтических клеток-предшественников препаратами Г-КСФ (5 мкг/кг/день) в течение 4-5 дней. Содержание CD4⁺PD-1⁺, CD4⁺TIM-3⁺, CD8⁺PD-1⁺, CD8⁺TIM-3⁺Т-клеток, Lin⁺HLA-DR-CD33⁺CD66b⁺Г-МС, CD14⁺HLA-DR-М-МС оценивали перед началом курса инъекций Г-КСФ (n = 33), после курса Г-КСФ в первый день сепарации гемопоэтических клеток-предшественников (n = 28) и через 3-6 мес. (n = 40) методом проточной цитометрии.

Относительное содержание Г-МС и М-МС было значимо выше у больных ММ после курса Г-КСФ. Через 3-6 мес. содержание Г-МС и М-МС снижалось до исходных значений. После курса Г-КСФ было отмечено увеличение содержания CD4⁺PD-1⁺Т-клеток по сравнению со значениями перед исследованием. Через 3-6 мес. после курса Г-КСФ содержание этой популяции не отличалось от исходных значений. Относительное количество CD4⁺TIM-3⁺, CD8⁺PD-1⁺, CD8⁺TIM-3⁺Т-клеток не изменялось после курса Г-КСФ. Не было выявлено значимых корреляционных связей между содержанием популяций МС и Т-клеток, экспрессирующих PD-1 и TIM-3, после курса Г-КСФ.

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток препаратами Г-КСФ у больных ММ сопровождается транзиторным увеличением популяций МС и изолированным увеличением CD4⁺PD-1⁺Т-клеток.

Ключевые слова: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, миелоидные супрессорные клетки, Т-клетки, PD-1, TIM-3, множественная миелома

Адрес для переписки:

Баторов Егор Васильевич
Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 228-21-01.
E-mail: ebatorov@mail.ru

Address for correspondence:

Egor V. Batorov
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14 Yadrintsevskaia St
Novosibirsk
630099 Russian Federation
Phone: +7 (383) 228-21-01.
E-mail: ebatorov@mail.ru

Образец цитирования:

Е.В. Баторов, Т.А. Аристова, В.В. Денисова, Г.Ю. Ушакова «Оценка влияния гранулоцитарного колониестимулирующего фактора на экспрессию ингибиторных рецепторов Т-лимфоцитами при множественной миеломе» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 4. С. 801-806.
doi: 10.15789/1563-0625-EOG-16683

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

For citation:

E.V. Batorov, T.A. Aristova, V.V. Denisova, G.Yu. Ushakova
“Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor effect
on the expression of inhibitory receptors by T cells in multiple
myeloma”, *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya*, 2024, Vol. 26, no. 4, pp. 801-806.
doi: 10.15789/1563-0625-EOG-16683

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

DOI: 10.15789/1563-0625-16683-EOG-16683

EVALUATION OF GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR EFFECT ON THE EXPRESSION OF INHIBITORY RECEPTORS BY T CELLS IN MULTIPLE MYELOMA

Batorov E.V., Aristova T.A., Denisova V.V., Ushakova G.Yu.

Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Abstract. All types of immune cells are involved in the pathogenesis of multiple myeloma (MM). Granulocytic (G-MDSCs) and monocytic myeloid-derived suppressor cells (M-MDSCs) have significant protumor effects. The T cell immune response may be reduced due to the development of T cell exhaustion, characterized by the expression of inhibitory receptors PD-1, TIM-3, etc. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) supports the generation and expansion of MDSCs and can influence the functional properties of T cells. The purpose of our work was to investigate the possible effect of stimulation with G-CSF drugs on the induction of PD-1 and TIM-3 expression by T cells in patients with MM. The study included 40 patients with MM who underwent mobilization of hematopoietic progenitor cells with G-CSF drugs (5 mcg/kg/day) for 4-5 days. Content of CD4⁺PD-1⁺, CD4⁺TIM-3⁺, CD8⁺PD-1⁺, CD8⁺TIM-3⁺T cells, Lin-HLA-DR-CD33⁺CD66b⁺G-MDSCs, and CD14⁺HLA-DR⁺M-MDSCs was assessed before the start of a course of G-CSF injections (n = 33), after a course of G-CSF on the first day of separation of hematopoietic progenitor cells (n = 28) and after 3-6 months (n = 40) by flow cytometry. The relative content of G-MDSCs and M-MDSCs was significantly higher in patients with MM after a course of G-CSF. After 3-6 months, the content of G-MDSCs and M-MDSCs decreased to the initial values. After the course of G-CSF, an increase in the content of CD4⁺PD-1⁺T cells was noted compared to the values before the study. After 3-6 months, the content of this population did not differ from the initial values. The relative numbers of CD4⁺TIM-3⁺, CD8⁺PD-1⁺, and CD8⁺TIM-3⁺T cells did not change after a course of G-CSF. There were no significant correlations between the content of the populations of MDSCs and T cells expressing PD-1 and TIM-3 after a course of G-CSF.

Mobilization of hematopoietic stem cells by G-CSF in patients with MM is accompanied by a transient increase in MM populations and an isolated increase in CD4⁺PD-1⁺T cells.

Keywords: granulocyte colony-stimulating factor, myeloid-derived suppressor cells, T cells, PD-1, TIM-3, multiple myeloma

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 20-75-10132.

Введение

В патогенез множественной миеломы (ММ), как и других онкологических состояний, вовлечены все типы иммунокомпетентных клеток, реализующих про- и противоопухолевые эффекты. Выраженное иммуносупрессорное действие оказывают гранулоцитарные (Г-МС) и моноцитарные миелоидные супрессорные клетки (М-МС), подавляющие иммунный ответ путем экспрессии и продукции ингибирующих лигандов, цитокинов и растворимых молекул, а также стимулирующие экспансию регуляторных Т-клеток [8].

В прогрессии опухоли патогенетическое и клиническое значение имеет также развитие Т-клеточного истощения, характеризующееся нарушением функций Т-клеток и экспрессией ингибиторных рецепторов PD-1, TIM-3 и др. в ответ на длительную антигенную стимуляцию в

условиях опухолевого микроокружения [12]. Ингибиторные рецепторы являются привлекательной мишенью для таргетной терапии при многих неоплазиях, однако в лечении ММ в настоящее время не используются.

Научный и клинический интерес представляют возможные альтернативные пути индукции дисфункциональных состояний Т-клеток, помимо активации через Т-клеточный рецептор, в частности недостаточно изучена роль клеток и цитокинов миелоидного ряда. В литературе есть указания на возможное участие популяций МС в поддержании Т-клеточного истощения [4, 10], однако данных в настоящее время недостаточно. В свою очередь, одним из ключевых цитокинов, потенцирующих генерацию и экспансию МС, является гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [2, 6]. Согласно данным публикаций, помимо стимуляции супрессорных популяций, Г-КСФ обладает способностью «переключать» дифференцировку Т-хелперов в

сторону Th2, также снижая противоопухолевый иммунный ответ [13]. При этом отсутствуют данные о возможном участии Г-КСФ в изменениях функционального состояния Т-лимфоцитов и экспрессии ингибиторных рецепторов.

Следует отметить, что препараты Г-КСФ широко используют в лечении нейтропений различного генеза, а также для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток. **Целью нашей работы** было исследовать возможное влияние стимуляции препаратами Г-КСФ на индукцию экспрессии PD-1 и TIM-3 Т-клетками больных ММ.

Материалы и методы

В исследование после подписания информированного согласия были включены 40 больных ММ, находившихся на стационарном лечении в отделении гематологии Клиники иммунопатологии НИИФКИ. Медиана возраста пациентов составила 52 года (37-65 лет). Распределение по полу: 22 женщины, 18 мужчин. У 27 больных диагностирован IgG-вариант ММ, у четырех — IgA, у семи — миелома Бенс-Джонса, у двух — нет данных. Стадия заболевания по Durie-Salmon: II — у 14 больных, III — у 26 больных. У всех пациентов на момент обследования был зарегистрирован полный или частичный ответ. Подкожные инъекции препарата Г-КСФ (5 мкг/кг/день) проводили в течение 4-5 дней после инфузии циклофосфида (2-4 г/м²) или очередного курса индукционной терапии до достижения в периферической крови (ПК) концентрации 10⁴ CD34⁺CD45⁺ гемопоэтических клеток-предшественников/мл.

Содержание CD4⁺PD-1⁺, CD4⁺TIM-3⁺, CD8⁺PD-1⁺, CD8⁺TIM-3⁺Т-клеток, Lin⁺HLA-DR⁺CD33⁺CD66b⁺Г-МС, CD14⁺HLA-DR⁺М-МС оценивали в ПК пациентов перед началом курса инъекций Г-КСФ (n = 33), после курса Г-КСФ в первый день сепарации гемопоэтических клеток-предшественников (n = 28) и через 3-6 мес. перед началом кондиционирования высокодозным мелфаланом (n = 40). Образцы ПК получали при проведении стандартных диагностических процедур.

Лизис эритроцитов проводили раствором Lysing Buffer (BD Biosciences, США). Методом проточной цитометрии оценивали относительное содержание Т-клеток, экспрессирующих PD-1 или TIM-3, и МС, используя анти-CD4 (Per-CP), анти-CD8 (FITC), анти-PD-1 (APC), анти-TIM-3 (PE), anti-Human Lineage Cocktail 1 (FITC), анти-CD33 (PerCP-Cy 5.5), анти-HLA-DR (FITC, PerCP), анти-CD66b (APC), анти-CD14 (FITC) моноклональные антитела (BD Biosciences или BioLegend, США).

Исследование проводили на проточном цитометре FACS Canto II (BD Biosciences, США).

Анализ проводили после накопления не менее 30 000 событий в регионе CD8⁺Т-клеток.

Статистическую обработку данных проводили в GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, Inc, США.). Для оценки значимости различий использовали U-критерий Манна-Уитни. Для оценки корреляционных взаимосвязей использовали коэффициент корреляции Спирмана. Данные в тексте представлены в виде медианы и интерквартильного диапазона. Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$ (двустороннем).

Результаты и обсуждение

Относительное содержание Г-МС и М-МС было значимо выше у больных ММ после курса Г-КСФ по сравнению с начальной точкой: 3,40% (0,48-6,0%) против 0,03% (0,02-0,09%); $p_U < 0,0001$, и 6,21% (3,61-15,70%) против 2,58% (1,45-6,94%); $p_U = 0,0016$ соответственно; данные приведены в виде доли от моноклеарных клеток. Через 3-6 мес. содержание Г-МС и М-МС составило 0,03% (0,01-0,05%) и 2,35% (1,20-5,27%) соответственно, не отличаясь от значений перед курсом инъекций Г-КСФ и снижаясь относительно показателей после Г-КСФ ($p_U < 0,0001$ и $p_U = 0,0001$ соответственно).

После курса Г-КСФ было отмечено увеличение содержания CD4⁺PD-1⁺Т-клеток по сравнению со значениями перед исследованием: 7,06 (4,03-10,58%) против 4,89% (3,02-6,69%); $p_U = 0,011$ (рис. 1А). Через 3-6 мес. после курса Г-КСФ содержание этой популяции не отличалось от исходных значений: 5,34% (3,57-9,09%). Относительное количество CD4⁺TIM-3⁺, CD8⁺PD-1⁺, CD8⁺TIM-3⁺Т-клеток не изменялось после курса Г-КСФ, при этом выявлено значимое постепенное увеличение CD8⁺PD-1⁺, CD8⁺TIM-3⁺Т-клеток ко времени проведения кондиционирования (рис. 1Б, В, Г).

Не было выявлено значимых корреляционных связей между содержанием популяций МС и Т-клеток, экспрессирующих PD-1 и TIM-3, после курса Г-КСФ (табл. 1).

Несмотря на известные иммуномодулирующие эффекты, клиническое применение Г-КСФ считается безопасным и существенно не влияет на прогрессирование опухолевых заболеваний. Увеличение содержания Г-МС и М-МС в ответ на стимуляцию Г-КСФ *in vivo* ожидаемо и было описано ранее [7, 11]. Обращает на себя внимание «транзиторность» эффекта этого цитокина на экспансию популяций МС.

Интерес представляет изолированное увеличение содержания CD4⁺PD-1⁺Т-клеток после курса Г-КСФ. В отдельных публикациях было описано прямое и опосредованное стимулирую-

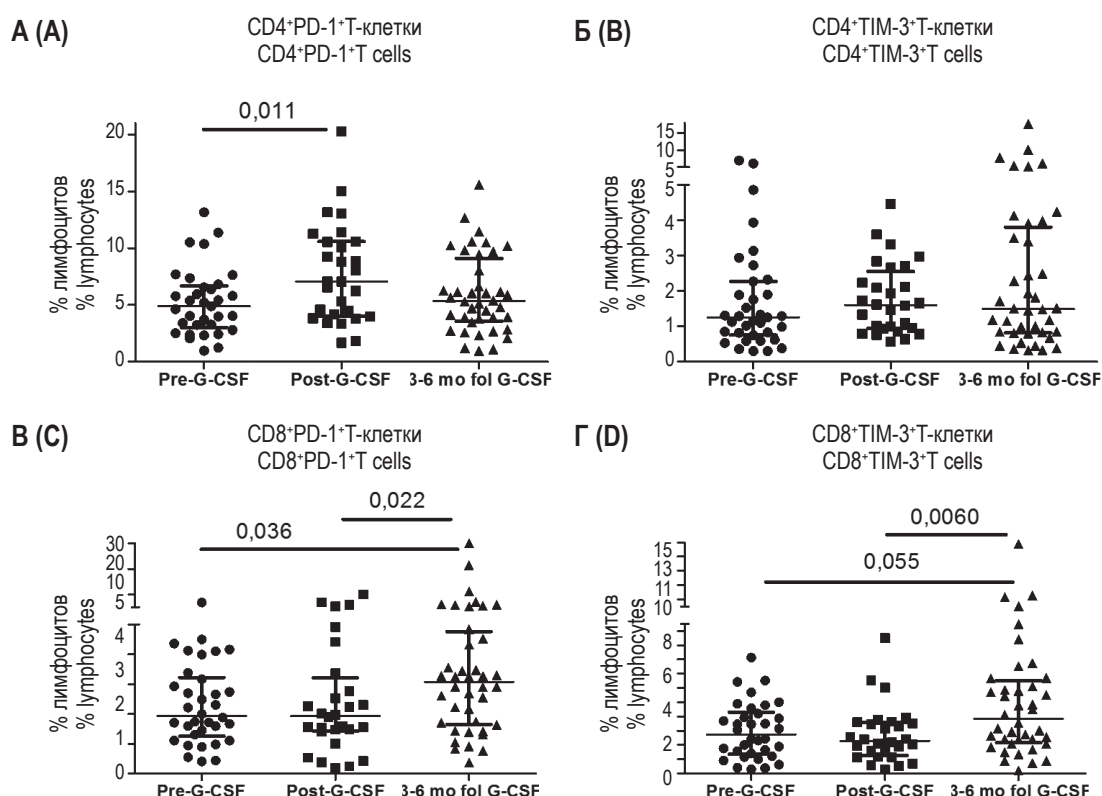


Рисунок 1. Относительное содержание Т-клеток, экспрессирующих PD-1 и TIM-3, до и после мобилизации препаратами гранулоцитарного колониестимулирующего фактора больных множественной миеломой
Примечание. Представлены индивидуальные значения, медиана, интерквартильный диапазон. Значимость различий между группами оценена по U-критерию Манна–Уитни.

Figure 1. Relative counts of T cells expressing PD-1 and TIM-3 in patients with multiple myeloma receiving granulocyte colony-stimulating factor drugs

Note. Data are presented as individual values, median, interquartile range. P values are assessed with the Mann–Whitney U test.

ТАБЛИЦА 1. КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ МЕЖДУ СОДЕРЖАНИЕМ ЦИРКУЛИРУЮЩИХ ПОПУЛЯЦИЙ МИЕЛОИДНЫХ СУПРЕССОРНЫХ КЛЕТОК И Т-ЛИМФОЦИТОВ, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХ PD-1 И TIM-3 У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ

TABLE 1. CORRELATION ANALYSIS BETWEEN CIRCULATING MYELOID-DERIVED SUPPRESSOR CELLS AND PD-1⁺ AND TIM-3⁺T CELLS IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS

Популяции Т-клеток T cell subsets	Г-МС*, % G-MDSCs, %	М-МС**, % M-MDSCs, %
CD4 ⁺ PD-1 ⁺ , %	$r_s = 0,067$, $p = 0,75$, $n = 26$	$r_s = 0,070$, $p = 0,74$, $n = 26$
CD4 ⁺ TIM-3 ⁺ , %	$r_s = 0,28$, $p = 0,17$, $n = 26$	$r_s = 0,064$, $p = 0,76$, $n = 26$
CD8 ⁺ PD-1 ⁺ , %	$r_s = 0,38$, $p = 0,056$, $n = 26$	$r_s = 0,15$, $p = 0,45$, $n = 26$
CD8 ⁺ TIM-3 ⁺ , %	$r_s = 0,14$, $p = 0,50$, $n = 26$	$r_s = -0,032$, $p = 0,88$, $n = 26$

Примечание. * Г-МС – гранулоцитарные миелоидные супрессорные клетки; ** М-МС – моноцитарные миелоидные супрессорные клетки.

Note. * G-MDSCs, granulocyte myeloid-derived suppressor cells; ** M-MDSCs, monocyte myeloid-derived suppressor cells.

шее действие Г-КСФ на различные популяции CD4⁺Т-клеток (Th2, Th17, Treg) [13]. В нашем исследовании *in vivo* нельзя исключить влияния Г-КСФ-стимулированных МС на экспансию CD4⁺PD-1⁺Т-клеток, тем не менее не удалось выявить прямых корреляционных взаимосвязей между содержанием популяций МС и Т-клеток. С другой стороны, Zhao и соавт. была описана блокада протеинкиназы, ассоциированной с зета-цепью-70 (Zeta-chain-associated protein kinase 70, ZAP-70), участвующей в проведении сигнала от Т-клеточного рецептора, в CD4⁺Т-клетках после мобилизации препаратами Г-КСФ [14]. На этом же механизме основаны ингибиторные эффекты при стимуляции рецептора PD-1 на Т-лимфоцитах [9]. Патогенетическое и клиническое значение клеток миелоидного ряда и ассоциированных с ними растворимых факторов нуждается в дальнейшем изучении.

Не относящееся к задачам данного исследования и описанное в ходе работы увеличение содержания CD8⁺Т-клеток, экспрессирующих ингибиторные рецепторы, к моменту кондиционирования и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, по-видимому, связано с проводимой после мобилизации поддерживающей терапией и согласуется с данными литературы [1, 3, 5].

Заключение

Таким образом, мобилизация гемопоэтических стволовых клеток препаратами Г-КСФ у больных ММ сопровождается транзиторным увеличением популяций МС и CD4⁺PD-1⁺Т-клеток. При этом содержание CD4⁺TIM-3⁺, CD8⁺PD-1⁺, CD8⁺TIM-3⁺Т-клеток на фоне курса Г-КСФ не изменялось.

Список литературы / References

1. Busch A., Zeh D., Janzen V., Mügge L.O., Wolf D., Fingerhut L., Hahn-Ast C., Maurer O., Brossart P., von Lilienfeld-Toal M. Treatment with lenalidomide induces immunoactivating and counter-regulatory immunosuppressive changes in myeloma patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 2014, Vol. 177, no 2, pp. 439-453.
2. Condamine T., Mastio J., Gabrilovich D.I. Transcriptional regulation of myeloid-derived suppressor cells. *J. Leukoc. Biol.*, 2015, Vol. 98, no 6, pp. 913-922.
3. Fostier K., Caers J., Meuleman N., Broos K., Corthals J., Thielemans K., Schots R., de Keersmaecker B. Impact of lenalidomide maintenance on the immune environment of multiple myeloma patients with low tumor burden after autologous stem cell transplantation. *Oncotarget*, 2018, Vol. 9, no. 29, pp. 20476-20489.
4. He Z.N., Zhang C.Y., Zhao Y.W., He S.L., Li Y., Shi B.L., Hu J.Q., Qi R.Z., Hua B.J. Regulation of T cells by myeloid-derived suppressor cells: emerging immunosuppressor in lung cancer. *Discov. Oncol.*, 2023, Vol. 14, no. 1, 185. doi: 10.1007/s12672-023-00793-1.
5. Krämer I., Engelhardt M., Fichtner S., Neuber B., Medenhoff S., Bertsch U., Hillengass J., Raab M.S., Hose D., Ho A.D., Goldschmidt H., Hundemer M. Lenalidomide enhances myeloma-specific T-cell responses *in vivo* and *in vitro*. *Oncoimmunology*, 2016, Vol. 5, no. 5, e1139662. doi: 10.1080/2162402X.2016.1139662.
6. Li W., Zhang X., Chen Y., Xie Y., Liu J., Feng Q., Wang Y., Yuan W., Ma J. G-CSF is a key modulator of MDSC and could be a potential therapeutic target in colitis-associated colorectal cancers. *Protein Cell*, 2016, Vol. 7, no 2, pp. 130-140.
7. Lv M., Zhao X.S., Hu Y., Chang Y.J., Zhao X.Y., Kong Y., Zhang X.H., Xu L.P., Liu K.Y., Huang X.J. Monocytic and promyelocytic myeloid-derived suppressor cells may contribute to G-CSF-induced immune tolerance in haplo-identical allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Hematol.*, 2015, Vol. 90, no. 1, pp. E9-E16.
8. Ostrand-Rosenberg S., Fenselau C. Myeloid-derived suppressor cells: immune-suppressive cells that impair antitumor immunity and are sculpted by their environment. *J. Immunol.*, 2018, Vol. 200, no 2, pp. 422-431.
9. Sheppard K.A., Fitz L.J., Lee J.M., Benander C., George J.A., Wooters J., Qiu Y., Jussif J.M., Carter L.L., Wood C.R., Chaudhary D. PD-1 inhibits T-cell receptor induced phosphorylation of the ZAP70/CD3zeta signalosome and downstream signaling to PKCtheta. *FEBS Lett.*, 2004, Vol. 574, no. 1-3, pp. 37-41.
10. Tao J., Han D., Gao S., Zhang W., Yu H., Liu P., Fu R., Li L., Shao Z. CD8⁺ T cells exhaustion induced by myeloid-derived suppressor cells in myelodysplastic syndromes patients might be through TIM3/Gal-9 pathway. *J. Cell. Mol. Med.*, 2020, Vol. 24, no 1, pp. 1046-1058.
11. Tyrinova T., Batorov E., Aristova T., Ushakova G., Sizikova S., Denisova V., Chernykh E. Decreased circulating myeloid-derived suppressor cell count at the engraftment is one of the risk factors for multiple myeloma relapse after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Heliyon*, 2024, Vol. 10, no 5, e26362. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e26362.
12. Wherry E.J., Kurachi M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat. Rev. Immunol.*, 2015, Vol. 15, no 8, pp. 486-499.

13. Yang J.Z., Zhang J.Q., Sun L.X. Mechanisms for T cell tolerance induced with granulocyte colony-stimulating factor. *Mol. Immunol.*, 2016, Vol. 70, pp. 56-62.
14. Zhao S., Gu Z., Wang L., Guan L., Wang F., Yang N., Luo L., Gao Z., Song Y., Wang L., Liu D., Gao C. G-CSF inhibits LFA-1-mediated CD4⁺ T cell functions by inhibiting Lck and ZAP-70. *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, no. 31, pp. 51578-51590.

Авторы:

Баторов Е.В. — к.м.н., старший научный сотрудник
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Аристова Т.А. — врач-гематолог ФГБНУ «Научно-
исследовательский институт фундаментальной
и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия

Денисова В.В. — к.м.н., заведующая отделением
гематологии с БТКМ, врач-гематолог ФГБНУ
«Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Ушакова Г.Ю. — к.м.н., врач-гематолог
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
фундаментальной и клинической иммунологии»,
г. Новосибирск, Россия

Authors:

Batorov E.V., PhD (Medicine), Senior Research Associate,
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology,
Novosibirsk, Russian Federation

Aristova T.A., Hematologist, Research Institute of Fundamental
and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation

Denisova V.V., PhD (Medicine), Head, Department
of Hematology and BMT, Hematologist, Research Institute
of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk,
Russian Federation

Ushakova G.Yu., PhD (Medicine), Hematologist, Research
Institute of Fundamental and Clinical Immunology,
Novosibirsk, Russian Federation

Поступила 28.03.2024
Отправлена на доработку 02.04.2024
Принята к печати 06.04.2024

Received 28.03.2024
Revision received 02.04.2024
Accepted 06.04.2024