

МИЕЛОИДНЫЕ ОПУХОЛИ

MYELOID TUMORS

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-152-161>

<https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-2-152-161>

Рецепторный репертуар НК-клеток при хроническом миелолейкозе

NK-Cell Receptor Repertoire in Chronic Myeloid Leukemia

Т.В. Читанова^{1,2}, *Р.А. Власик*^{1,2,3}, *Л.О. Хорджасов*^{2,4},
*А. Атаман*², *Н.С. Лучкина*², *А.Ю. Аронов*²,
Ю.Д. Матвиенко^{1,2}, *Н.Т. Сиordia*^{1,2}, *О.В. Кулемина*^{1,2},
Н.С. Лазорко^{1,2}, *Е.И. Сбитякова*^{1,2}, *Н.А. Шналиева*^{1,2},
*Е.Н. Точеная*², *Ю.А. Алексеева*^{1,2}, *П.А. Бутылин*²,
*С.В. Смирнов*², *Ю.А. Зарицкий*²,
*Ю.П. Мартынова*¹, *Е.Г. Ломаиа*^{1,2}

T.V. Chitanava^{1,2}, *R.A. Vlasik*^{1,2,3}, *L.O. Khordzhasov*^{2,4},
*A. Ataman*², *N.S. Luchkina*², *A.Yu. Aronov*²,
I.D. Matvienko^{1,2}, *N.T. Siordiya*^{1,2}, *O.V. Kulemina*^{1,2},
N.S. Lazorko^{1,2}, *E.I. Sbityakova*^{1,2}, *N.A. Shnalieva*^{1,2},
*E.N. Tochenaya*², *J.A. Alekseeva*^{1,2}, *P.A. Butylin*²,
*S.V. Smirnov*², *Yu.A. Zaritskiy*²,
*Yu.P. Martinova*¹, *E.G. Lomaia*^{1,2}

¹ ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Минздрава Краснодарского края, ул. Димитрова, д. 146, Краснодар, Российская Федерация, 350040

¹ Clinical Oncology Dispensary No. 1, 146 Dimitrova ul., Krasnodar, Russian Federation, 350040

² ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197341

² VA Almazov National Medical Research Center, 2 Akkuratova ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197341

³ ФБУН «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Пастера» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей благополучия человека, ул. Мира, д. 14, Санкт-Петербург, Российская Федерация, 197101

³ Saint-Petersburg Pasteur Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 14 Mira ul., Saint Petersburg, Russian Federation, 197101

⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», ул. Пехотная, д. 3, Москва, Российская Федерация, 123182

⁴ Moscow City Clinical Hospital No. 52, 3 Pekhotnaya ul., Moscow, Russian Federation, 123182

РЕФЕРАТ

ABSTRACT

АКТУАЛЬНОСТЬ. Ускользание лейкозных клеток от иммунного надзора представляется одним из актуальных направлений в изучении механизмов резистентности при хроническом миелолейкозе (ХМЛ).

BACKGROUND. Escape of leukemia cells from immune surveillance appears to be one of the most relevant areas in the study of resistance mechanisms in chronic myeloid leukemia (CML).

ЦЕЛЬ. Изучить особенности НК-клеточного иммунного ответа у пациентов с ХМЛ в хронической фазе (ХФ), получавших третью линию терапии ингибиторами тирозинкиназ (ИТК) 2-го поколения.

AIM. To study the characteristics of the NK-cell immune response in patients with chronic phase (CP) CML on third-line therapy with tyrosine kinase inhibitors (TKIs) of the second generation.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включено 40 пациентов с ХФ ХМЛ, получавших терапию третьей линии в ФГБУ «НМИЦ им В.А. Алмазова». Контрольную группу составили 20 здоровых доноров (ЗД). Количественную характеристику НК-, ТНК-клеток, экспрессию активирующих и ингибирующих рецепторов на НК-клетках оценивали с помощью проточной цитофлуориметрии. Гаплотипы KIR (Killer cell Immunoglobulin-like Receptors) изучали с помощью ПЦР, электрофореза продуктов ПЦР-амплификации.

MATERIALS & METHODS. The study enrolled 40 CML CP patients receiving third-line therapy at the VA Almazov National Medical Research Center. The control group consisted of 20 healthy subjects (HS). The quantitative characteristics of NK- and TNK-cells as well as the expression of activating and inhibitory receptors on NK-cells were assessed using flow cytometry. KIR (Killer cell Immunoglobulin-like Receptors) haplotypes were analyzed by PCR and electrophoresis of PCR amplification products.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с ХМЛ независимо от ответа на терапию достоверных различий в количественной характеристике NK-, TNK-клеток, активирующих и ингибирующих рецепторов на NK-клетках не получено. В то же время выявлены статистически значимые различия в количественной характеристике ингибирующих аллелей KIR и в экспрессии двух активирующих аллелей KIR (KIR2DS4, KIR3DS1) у ЗД и пациентов с ХМЛ ($p < 0,05$). При этом частота экспрессии не отличалась в группах с оптимальным ответом и с резистентностью к терапии ($p = 0,25$). Не наблюдалось значимых различий и в частоте гаплотипов KIR у ЗД и в двух группах пациентов. У большинства больных ХМЛ, как и у ЗД, установлен Vx-гаплотип KIR. Доля умерших была выше в группе с гаплотипом A (4/9; 45 %) по сравнению с Bx (4/31; 13 %) ($p = 0,008$). Медиана (диапазон) выживаемости без прогрессирования (ВБП) в подгруппе с гаплотипом A составила 76 (24–162) мес., в подгруппе Bx — 69 (3–179) мес.; медиана общей выживаемости (ОВ) — 69 (18–179) и 76 (24–159) мес. соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Статистически значимых различий в экспрессии как активирующих, так и ингибирующих рецепторов на NK-клетках в группах пациентов с ответом на ИТК в третьей линии, с резистентностью к терапии и у ЗД не получено. Показано, что NK-клеточный иммунный ответ не влиял на достижение полного цитогенетического ответа. Полученные результаты свидетельствуют о том, что оценка NK-клеточного иммунного ответа, гаплотипов KIR не является полезным инструментом в прогнозировании эффективности терапии у пациентов с ХФ ХМЛ. Однако ввиду неоднородности исследуемых групп прогностическая роль гаплотипов KIR в достижении ответа на лечение и их влияние на ОВ и ВБП требуют дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: NK-клетки, активирующие рецепторы, ингибирующие рецепторы, гаплотипы KIR, хронический миелолейкоз, резистентность.

Получено: 19 сентября 2025 г.

Принято в печать: 11 марта 2026 г.

Для переписки: Тамара Вангельевна Читанава, канд. мед. наук, ул. Димитрова, д. 146, Краснодар, Российская Федерация, 350040; тел.: +7(918)633-82-39; e-mail: chitanava.tamara@yandex.ru

Для цитирования: Читанава Т.В., Власик Р.А., Хорджасов Л.О. и др. Рецепторный репертуар NK-клеток при хроническом миелолейкозе. Клиническая онкогематология. 2026;19(2):152–61. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-152-161.

RESULTS. Irrespective of treatment response, CML patients showed no significant differences regarding either the quantitative characteristics of NK- and TNK-cells or activating and inhibitory receptors on NK-cells. However, in the quantitative characteristics of inhibitory KIR alleles as well as in the expression of two activating KIR alleles (KIR2DS4 and KIR3DS1), significant differences were identified in HS vs. CML patients ($p < 0.05$). At the same time, the expression rate was similar in the groups with optimal response and therapy resistance ($p = 0.25$). There were also no significant differences in the rate of KIR haplotypes in HS and two groups of patients. In most CML patients as well as in HS, Bx haplotype of KIR was identified. The percentage of deaths was higher in the group with A haplotype (4/9; 45 %) vs. Bx haplotype (4/31; 13 %) ($p = 0.008$). The median progression-free survival (PFS) in the A haplotype subgroup was 76 (range 24–162) months vs. 69 (range 3–179) months in the Bx haplotype subgroup; the median overall survival (OS) was 69 (18–179) months vs. 76 (24–159) months, respectively.

CONCLUSION. No significant differences were revealed in the expression of activating and inhibitory receptors on NK-cells in both groups of patients with response to TKI third-line therapy and therapy resistance compared to HS. This study demonstrated that NK-cell immune response had no effect on complete cytogenetic response. The results of the study suggest that the assessment of NK-cell immune response and KIR haplotypes cannot be regarded as a valuable tool for predicting the treatment efficacy in CML CP patients. However, due to heterogeneity of the groups under this study, further research is necessary to understand the prognostic value of KIR haplotypes in achieving response to therapy as well as their effect on OS and PFS.

KEYWORDS: NK-cells, activating receptors, inhibitory receptors, KIR haplotypes, chronic myeloid leukemia.

Received: September 19, 2025

Accepted: March 11, 2026

For correspondence: Tamara Vangelevna Chitanava, MD, PhD, 146 Dimitrova ul., Krasnodar, Russian Federation, 350040; Tel.: +7(918)633-82-39; e-mail: chitanava.tamara@yandex.ru

For citation: Chitanava T.V., Vlasik R.A., Khordzhasov L.O., et al. NK-Cell Receptor Repertoire in Chronic Myeloid Leukemia. Clinical oncohematology. 2026;19(2):152–61. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-2-152-161.

ВВЕДЕНИЕ

Широкое внедрение ингибиторов VCR-ABL-тирозинкиназы (ИТК) позволило достичь значительных успехов в лечении хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ). Вместе с тем около 40 % пациентов в хронической фазе (ХФ) не отвечают на первую линию терапии, а 50–60 % из них нуждаются в смене ИТК, в основном, из-за развития резистентности. Большинство пациентов в ХФ ХМЛ после неудачи применения двух ИТК получают еще один ИТК, эффективность которого

в третьей линии составляет не более 20–30 % [1–6]. В настоящее время продолжается активное изучение как механизмов резистентности к ИТК, так и предикторов неудачи таргетной терапии.

Одна из наиболее актуальных тем для исследования в рамках поиска причин резистентности при ХМЛ — изучение механизмов ускользания лейкозных клеток от иммунного ответа [7]. Естественные киллеры (НК) являются важным звеном противоопухолевого иммунного ответа. Нарушения НК-клеточной цитотоксичности могут служить одной из причин развития резистентности опухолевого клона. Способность НК-клеток отли-

чать инфицированные и злокачественно трансформированные клетки от нормальных зависит от экспрессии на их поверхности ингибирующих и активирующих рецепторов [8]. Активирующие рецепторы цитотоксичности (NKp30, NKp46, NKG2D) при взаимодействии с лигандами на клетках-мишенях вызывают активацию NK-опосредованного цитолиза. Ингибирующими рецепторами цитолитической активности NK являются иммуноглобулиноподобные рецепторы киллерных клеток (Killer cell Immunoglobulin-like Receptors, KIR). Соотношение генов, кодирующих данные рецепторы, определяется унаследованным гаплотипом: гомозиготным AA или гетерозиготным Bx [8–10].

Немногочисленные публикации по изучению NK-клеточного ответа при ХМЛ приводят довольно противоречивые результаты. В работах по изучению ингибирующих рецепторов CD158b (KIR) и NKG2A у пациентов с ХМЛ, получавших первую линию терапии дазатинибом, установлено, что уровень их экспрессии был выше в группе с резистентным течением болезни в сравнении с пациентами с оптимальным ответом на ИТК. Анализ экспрессии NK-рецепторов у больных ХМЛ, получавших иматиниб в первой линии, показал повышение активирующих рецепторов NK-клеток (NKp30, NKp46, NKp80 и NKG2D). Сходные результаты получены в отношении популяций клеток в фракции iTNK (инвариантные TNK). Так, у пациентов, принимающих иматиниб, увеличивается количество перфорин- и CD95-позитивных NK-клеток по сравнению с пациентами, принимающими интерферон- α . Кроме того, отмечается, что в ХФ ХМЛ при лечении иматинибом количество TNK-клеток, которые представляют собой субпопуляцию лимфоцитов, экспрессирующих как Т-клеточные антигены, так и маркеры NK-клеток, с активной экспрессией 3 и более KIR увеличивается более чем в 2 раза в сравнении с таковым при впервые выявленном ХМЛ [11–14].

В доступной литературе не представлены данные о взаимосвязи гаплотипа Bx или A рецепторов KIR с возможностью достижения оптимального ответа (БЦО — большой цитогенетический ответ, ПЦО — полный цитогенетический ответ) в первой или последующих линиях терапии ХФ ХМЛ.

Цель данного ретроспективно-проспективного исследования — оценить прогностическую значимость NK-клеточного иммунного ответа в третьей линии терапии ИТК второго поколения у пациентов в ХФ ХМЛ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Участники исследования

Настоящая научно-исследовательская работа проводилась в рамках грантового соглашения, была одобрена на заседании этического комитета и предполагала анализ данных пациентов, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ. Основные критерии включения:

- возраст ≥ 18 лет;
- ХМЛ в первой ХФ (критерии ELN 2013 г.) [15];
- лечение доступными ИТК в третьей линии вне клинических исследований по любой причине отмены предшествующих ИТК;

- наличие доступных для исследования образцов периферических мононуклеаров, биобанкированных на момент начала терапии ИТК в третьей линии;
- длительность наблюдения от начала терапии ИТК в третьей линии ≥ 6 мес.

Критерии исключения:

- фаза акселерации (ФА) или бластного криза (БК) в анамнезе;
- предшествующая трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК);
- наличие ПЦО или уровень $BCR::ABL < 1\%$ по международной шкале (IS) на момент начала терапии ИТК в третьей линии.

В исследование включено 40 пациентов, получавших ИТК 2-го поколения в третьей линии: 20 — с оптимальным ответом (БЦО и/или ПЦО), из них 11 (55 %) мужчин, 20 — с резистентностью к терапии ИТК в третьей линии (7 мужчин, 35 %). Контрольную группу составили 20 здоровых доноров (ЗД), большинство мужчины ($n = 18$; 90 %). На момент начала терапии ИТК третьей линии медиана возраста пациентов с ХМЛ составляла 53 года (диапазон 26–70 лет). Медиана возраста ЗД на момент забора биообразцов была 32 года (диапазон 23–59 лет). По данным различных источников, различия в количественной характеристике NK-клеток у ЗД разных возрастных групп не наблюдалось [16, 17].

Терапией первой линии у большинства пациентов ($n = 38$; 95 %) был иматиниб. В качестве терапии второй линии применялись ИТК: nilотиниб, дазатиниб, иматиниб и бозутиниб у 23 (57,5 %), 13 (32,5 %), 1 (2,5 %) и 3 (7,5 %) больных соответственно. Медиана времени от момента постановки диагноза ХМЛ, начала первой и второй линий терапии до начала терапии ИТК третьей линии составила 61,5 (диапазон 7–316 мес.), 50 (диапазон 7–156 мес.) и 16 мес. (диапазон 2,5–96 мес.) соответственно. В качестве третьей линии терапии ИТК применялись бозутиниб, nilотиниб, дазатиниб у 5 (12,5 %), 13 (32,5 %) и 22 (55 %) пациентов соответственно. Пациенты с ХМЛ были разделены на две группы в зависимости от наилучшей глубины цитогенетического ответа на ИТК в третьей линии: достигшие или не достигшие БЦО (уровень Ph-позитивных клеток 0–35 %). У пациентов с БЦО, которые начали получать лечение третьей линии, оценивалось достижение ПЦО (уровень Ph-позитивных клеток 0 %). Характеристика групп пациентов до начала третьей линии представлена в табл. 1.

Характеристика ответов на лечение у пациентов непосредственно перед началом терапии ИТК в третьей линии представлена в табл. 2.

Определение критериев фаз ХМЛ и ответов на терапию соответствовало национальным рекомендациям и рекомендациям Европейской сети по изучению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN, 2020) [18, 19]. При отсутствии результатов цитогенетического исследования уровень транскрипта гена $BCR::ABL < 1\%$ расценивался как признак наличия ПЦО.

Контрольную группу составили 20 ЗД из базы станции переливания крови ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, подписавших согласие на биобанкирование образцов периферической крови.

Таблица 1. Результаты предшествующей терапии ИТК первой и второй линией у больных ХФ ХМЛ

Показатель	Пациенты с 3-й линией ИТК, n		
	БЦО достигнут (n = 20)	БЦО не достигнут (n = 20)	Всего (n = 40)
Медиана (диапазон) длительности терапии 1-й линии, мес.	36 (2–87)	12 (2–145)	18 (2–145)
Медиана (диапазон) длительности терапии 2-й линии, мес.	16 (5–96)	11 (2–80)	14 (2–96)
Наилучший ответ на ИТК в первых двух линиях			
Нет ПГО	0 (0 %)	1 (5 %)	1 (2,5 %)
ПГО без ЦО	5 (25 %)	11 (55 %)	16 (40,0 %)
Мин/мЦО	2 (10 %)	1 (5 %)	3 (7,5 %)
ЧЦО	4 (20 %)	2 (10 %)	6 (15,0 %)
ПЦО	6 (30 %)	3 (15 %)	9 (22,5 %)
БМО	3 (15 %)	2 (10 %)	5 (12,5 %)
МО ≥ 4	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Медиана (диапазон) времени до наилучшего ответа, мес.	8 (3–61,5)	3 (1–16)	5 (1–61,5)
Мутации в гене <i>BCR::ABL</i>	8/14* (40 %)	12/20 (60 %)	20/34 (59 %)
	G250E — 2 E355A — 1 F311L — 1 F317L + L248V — 1 T315I + Y253H — 1 L248V — 1 F359C — 1	D363Y — 1 E255V — 1 Q252H — 1 M351T — 1 Q252H + E255K + F317L — 1 Y253H — 1 G250E — 1 T315I — 4 F317L — 1	

БМО — большой молекулярный ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; мин/мЦО — минимальный/малый цитогенетический ответ; МО ≥ 4 — глубокий молекулярный ответ; ПГО — полный гематологический ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ХФ — хроническая фаза; ЦО — цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ.

* У 6 пациентов мутационный статус не исследовался.

Таблица 2. Глубина ответа у пациентов с ХФ ХМЛ перед началом терапии ИТК в третьей линии

Наилучший ответ	Пациенты	
	Пациенты с БЦО на терапию ИТК в 3-й линии (n = 20), n	с резистентностью к терапии ИТК в 3-й линии (n = 20), n
Отсутствие ПГО	3 (15 %)	8 (40 %)
ПГО без ЦО	8 (40 %)	11 (55 %)
Мин/мЦО	2 (16 %)	1 (5 %)
ЧЦО	7 (35 %)	0 (0 %)

БЦО — большой цитогенетический ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; мин/мЦО — минимальный/малый цитогенетический ответ; ПГО — полный гематологический ответ; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ХФ — хроническая фаза; ЦО — цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ.

Лабораторные методы исследования НК-клеток

Поскольку большая часть образцов пациентов, проходивших третью линию терапии в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ, была биобанкирована в виде мононуклеаров периферической крови (peripheral blood mononuclear cell, PBMC), было решено выполнить иммунофенотипирование НК-клеток именно из имеющихся доступных образцов PBMC. По данным литературы, валидность результатов исследования НК-клеток из замороженных образцов полностью соответствует таковому из свежeweделенных мононуклеаров [20–21].

Проточная цитофлуориметрия

Данный метод применялся для иммунофенотипирования НК- и ТНК-клеток, полученных из фракции периферических мононуклеаров, с целью оценить экспрессию их активирующих и ингибирующих рецепторов. Иммунофенотипический анализ проводился на

проточном цитометре BD FACSCalibur (BD Biosciences, США). Прибор регулярно проходил процедуры настройки компенсаций с помощью калибровочных частиц, калибровочные процедуры, сервисное обслуживание, внутренний и внешний контроль качества. Пробоподготовка осуществлялась по стандартному протоколу: инкубация клеток PBMC с моноклональными антителами в течение 15 мин при комнатной температуре, отмывка раствором Cell Wash. Для оценки экспрессии NK-, ТНК-клеток, активирующего рецептора NKp46 (CD335), ингибирующего рецептора KIR (CD158 e1/e2) использовалась панель с применением моноклональных антител производства Becton Dickinson (США) и Beckman (США) (табл. 3). Анализ проводился с помощью программного обеспечения Cell Quest. Целевым значением при сборе клеток было 100 000 событий. Термины «dim» (слабая), «bright» (яркая), «moderate» (умеренная) применялись для описания интенсивности экспрессии маркера по сравнению с нормальными лимфоцитами. Вследствие того, что NKp46 и KIR были мечены одним флуорохромом, для оценки их экспрессии использовались 2 пробирки PBMC от одного пациента или донора, в каждую из пробирок добавлялись 3 одинаковых антитела (CD16+56, CD45, CD3), а также в первую пробирку добавлялся KIR (CD158 e1/e2), во вторую — NKp46 (CD335).

Стратегия гейтирования была спроектирована на основании результатов различных исследований [22–24].

Оценка гаплотипов KIR

Выделение ДНК. Выделяли ДНК из цельной крови пациентов и 3Д (вакутейнер с ЭДТА) с помощью набора Extract DNABlood («Евроген», Россия, #BC111M).

Таблица 3. Панель используемых моноклональных антител

	Флюорохром			
	FITC	PerCP5.5	PE	APC
Антитела	CD3	CD45	CD16+56	KIR (CD158)
	CD3	CD45	CD16+56	NKp46 (CD335)

APC — аллофикоцианин; FITC — изотиоцианат флюоресцеина; PE — фикоэритрин; PerCP5.5 — перидинин хлорофилл протеинцианин 5.5.

Таблица 4. Результаты терапии ИТК в третьей линии и экспрессия активирующих и ингибирующих рецепторов NK-клеток в разных группах больных ХФ ХМЛ ($n = 40$)

Показатель	Пациенты с БЦО на терапию ИТК в 3-й линии ($n = 20$), n	Пациенты с резистентностью к терапии ИТК в 3-й линии ($n = 20$), n
Наилучший ответ на ИТК в 3-й линии		
Нет ПГО	—	3 (15 %)
ПГО без ЦО	—	15 (75 %)
Мин/мЦО	—	2 (10 %)
ЧЦО	5 (25 %)	—
ПЦО	5 (25 %)	—
БМО	10 (50 %)	—
Медиана (диапазон) времени до наилучшего ответа, мес.	7 (2–45)	8 (3–28)
Отмена терапии 3-й линии	12 (60 %)	20 (100 %)
Медиана (диапазон) длительности терапии ИТК в 3-й линии в целом в группе, мес.	35 (5–119,5)	12 (1–28)
Прогрессирование в ФА/БК при терапии ИТК в 3-й линии	0 (0 %)	6 (30 %)
Летальный исход при терапии ИТК в 3-й линии		
ХМЛ	0 (0 %)	5/8 (62,5 %)
Другая причина	0 (0 %)	2/8 (25 %)
Осложнения аллотГСК	0 (0 %)	1/8 (12,5 %)
Содержание клеток, %		
Медиана (диапазон) NK-клеток	0,7 (0,2–8,0)	6,7 (0,6–24)
Медиана (диапазон) ТНК-клеток	0,2 (0,1–5,3)	4,5 (1,6–23)
Медиана (диапазон) NK-клеток с экспрессией NKp46	—	0,5 (0–46)
Медиана (диапазон) NK-клеток с экспрессией KIR	—	0,3 (0–15)

аллотГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; БК — бластный криз; БМО — большой молекулярный ответ; БЦО — большой цитогенетический ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; мин/мЦО — минимальный/малый цитогенетический ответ; ПГО — полный гематологический ответ; ПЦО — полный цитогенетический ответ; ФА — фаза акселерации; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ХФ — хроническая фаза; ЦО — цитогенетический ответ; ЧЦО — частичный цитогенетический ответ.

ПЦР-набор для определения гаплотипов KIR (Miltenyi Biotec, Германия, #130-092-584). Набор состоял из 24 планшеток (по 3 ряда) и 24 буферов. В 22-ю лунку закапывали 25 мкл буфера в качестве негативного контроля. Затем 25 мкл ДНК пациента добавляли в 575 мкл буфера. Из образца (буфер + ДНК) раскапывали по 25 мкл в каждую лунку с 1-й по 21-ю. Затем на приборе Bio-RadT100, согласно протоколу в инструкции к ПЦР

KIR, выставляли программу (95 °C — 60 с, 94 °C — 20 с, 63 °C — 20 с, 72 °C — 90 с), всего 28 циклов.

Электрофорез в агарозном геле. Электрофорез проводили в 1% агарозном геле на 1x TAE с бромистым этидием, камеру для горизонтального электрофореза заполняли 1x TAE. Перед введением в лунки образцы смешивали с буфером для нанесения. Режим электрофореза: 120 В, 40 мА, 60 мин. Для определения длины фрагментов использовали маркер длин фрагментов ДНК 1 kВ ladder («Евроген», Россия, #NL001). Результаты оценивались согласно инструкции к ПЦР-набору. Оценка гаплотипов осуществлялась в программе для ЭВМ (<http://www.allelefreqencies.net/kir.asp>), разработанной в 2009 г. командой ученых Ливерпульского университета под руководством D. Middleton и F. Gonzelez [25].

Статистический анализ

Для оценки типа распределения количественных переменных использовался *W*-критерий Шапиро—Уилка. Во всех случаях распределение переменных было отличным от нормального. Непрерывные переменные представлены в виде медианы и диапазона, категориальные переменные — в виде абсолютных значений и доли (%). Общая выживаемость (ОВ) определялась как время от начала третьей линии терапии ИТК до смерти или последнего визита пациента. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) рассчитывалась как время от начала терапии ИТК третьей линии до прогрессирования заболевания (ФА или БК) или до последнего визита у пациентов без прогрессирования, остающихся под наблюдением (в зависимости от того, какое событие произошло раньше). Вероятность достижения ОВ и ВБП рассчитывали по методу Каплана—Мейера. Характеристика NK-, ТНК-клеток, NK-клеток с экспрессией KIR и NKp46 сравнивалась в 3 группах и оценивалась с помощью критерия Краскела—Уоллиса. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Экспрессия активирующих и ингибирующих рецепторов NK-клеток в контрольной группе и в разных группах больных ХФ ХМЛ

Чтобы установить, коррелирует ли количество NK-клеток и экспрессия активирующих и ингибирующих лигандов на NK-клетках с эффективностью ИТК в третьей линии, соответствующие исследования проводились в двух группах пациентов с достигнутым и недостигнутым БЦО ($Ph+ 0–35\%$) на ИТК в третьей линии, а также в группе ЗД.

Характеристика пациентов с терапией ИТК в третьей линии, включая оценку экспрессии NK-клеток, представлена в табл. 4.

В группе ЗД количество NK-клеток в среднем составляло 8,6 % (диапазон 1–17 %), ТНК-клеток — 5 % (диапазон 0,1–14 %), NK-клеток с экспрессией NKp46 — 0,5 % (диапазон 0–1,6 %), NK-клеток с экспрессией KIR — 0,5 % (диапазон 0–2,5 %).

В трех исследуемых группах статистически значимых различий в количественной характеристике NK-клеток не было, однако наблюдалась тенденция

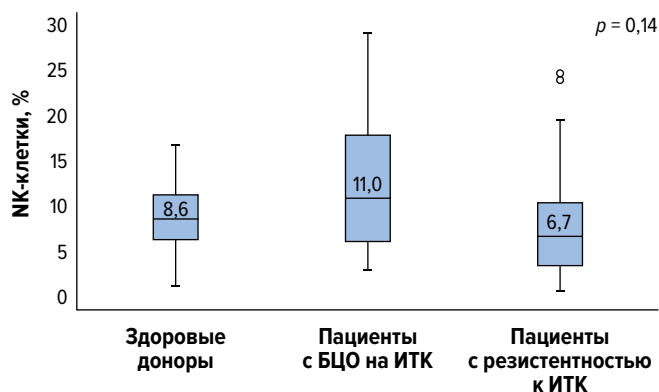


Рис. 1. Содержание НК-клеток у здоровых доноров, пациентов с БЦО и пациентов с резистентностью к терапии ИТК в третьей линии

БЦО — большой цитогенетический ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

Fig. 1. NK-cell count in healthy subjects vs. responders with MCR and non-responders to TKI third-line therapy

БЦО — major cytogenetic response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

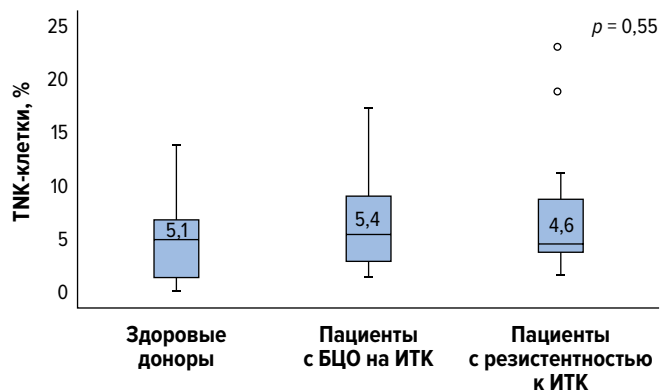


Рис. 2. Содержание TNK-клеток у здоровых доноров, пациентов с БЦО и пациентов с резистентностью к терапии ИТК в третьей линии

БЦО — большой цитогенетический ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

Fig. 2. TNK-cell count in healthy subjects vs. responders with MCR and non-responders to TKI third-line therapy

БЦО — major cytogenetic response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

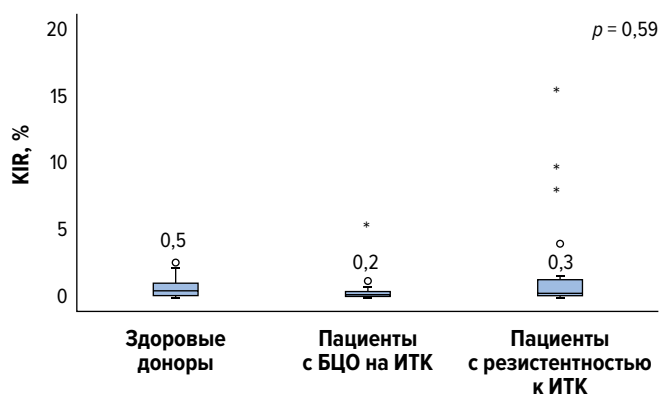


Рис. 3. Содержание НК-клеток с экспрессией KIR у здоровых доноров, пациентов с БЦО и пациентов с резистентностью к терапии ИТК в третьей линии

БЦО — большой цитогенетический ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

Fig. 3. The count of NK-cells with KIR expression in healthy subjects vs. responders with MCR and non-responders to TKI third-line therapy

БЦО — major cytogenetic response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

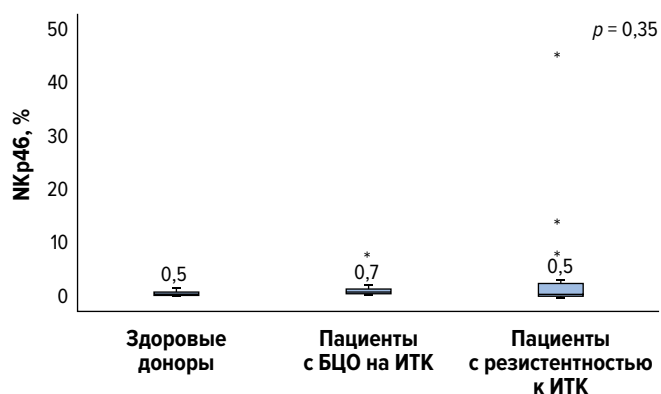


Рис. 4. Содержание НК-клеток с экспрессией NKp46 у здоровых доноров, пациентов с БЦО и пациентов с резистентностью к терапии ИТК в третьей линии

БЦО — большой цитогенетический ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназ.

Fig. 4. The count of NK-cells with NKp46 expression in healthy subjects vs. responders with MCR and non-responders to TKI third-line therapy

БЦО — major cytogenetic response; ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

к увеличению количества НК-клеток у пациентов с оптимальным ответом (рис. 1).

В трех исследуемых группах не получено различий в количественной характеристике TNK-клеток (рис. 2), НК-клеток с экспрессией KIR (рис. 3) и НК-клеток с экспрессией NKp46 (рис. 4).

Оценка гаплотипов KIR и их влияние на ОВ, ВБП и ПЦО у больных ХФ ХМЛ

Пациенты двух групп и ЗД относились к одной этнической популяции, что является одним из значимых факторов для сравнительной оценки гаплотипов KIR. В табл. 5 представлены данные по активирующим и ингибирующим аллелям, гаплотипам KIR у ЗД и пациентов с ХФ ХМЛ.

Количество ингибирующих аллелей KIR у ЗД оказалось статистически значимо больше, чем у пациентов

с оптимальным ответом и без него ($p < 0,05$). Из ингибирующих аллелей KIR статистически значимое различие наблюдалось в экспрессии аллеля KIR3DL2 ($p < 0,05$), причем у пациентов с ХМЛ экспрессия не зависела от ответа на терапию: при оптимальном ответе — у 19/20 пациентов (95 %), при резистентности — у 17/20 (85 %) ($p = 0,25$). Обнаружены также значимые различия в экспрессии двух активирующих аллелей KIR (KIR2DS4, KIR3DS1) у ЗД и пациентов с ХМЛ ($p < 0,05$).

Статистически значимых различий в гаплотипах KIR в группах ЗД и пациентов с ХМЛ не наблюдалось. У большинства пациентов с ХМЛ, как и у ЗД, выявлен Вх-гаплотип KIR.

Число летальных исходов было одинаковым в группах пациентов с гаплотипом А (4/9; 45 %) и гаплотипом Вх (4/31; 13 %). При этом в подгруппе

Таблица 5. Характеристика KIR у здоровых доноров и в разных группах больных ХФ ХМЛ

KIR	Здоровые доноры (n = 20), n	Пациенты с БЦО на терапию ИТК в 3-й линии (n = 20), n	Пациенты с резистентностью к терапии ИТК в 3-й линии (n = 20), n	p
Активирующие аллели				
KIR2DS1	6 (30 %)	8 (40 %)	9 (45 %)	0,61
KIR2DS2	10 (20 %)	13 (65 %)	8 (40 %)	0,28
KIR2DS3	3 (15 %)	6 (30 %)	6 (30 %)	0,45
KIR2DS4	13 (65 %)	19 (95 %)	11 (55 %)	0,02
KIR2DS5	1 (5 %)	5 (25 %)	4 (20 %)	0,21
KIR3DS1	2 (10 %)	9 (45 %)	6 (30 %)	0,04
Ингибирующие аллели				
KIR2DL1	20 (100 %)	19 (95 %)	18 (90 %)	0,35
KIR2DL2	10 (50 %)	13 (65 %)	9 (45 %)	0,42
KIR2DL3	19 (95 %)	16 (80 %)	16 (80 %)	0,31
KIR2DL4	18 (90 %)	20 (100 %)	19 (95 %)	0,58
KIR2DL5	8 (40 %)	9 (45 %)	5 (25 %)	0,39
KIR3DL1	6 (30 %)	11 (55 %)	12 (60 %)	0,13
KIR3DL2	9 (45 %)	19 (95 %)	17 (85 %)	0,01
KIR3DL3	20 (100 %)	18 (90 %)	19 (95 %)	0,35
Количество активирующих аллелей				
0	2 (10 %)	1 (5 %)	1 (5 %)	0,76
1	8 (40 %)	3 (15 %)	7 (35 %)	0,19
≥ 2	10 (50 %)	16 (80 %)	12 (60 %)	0,14
Количество ингибирующих аллелей				
6	17 (85 %)	10 (50 %)	3 (65 %)	0,01
7	2 (10 %)	8 (40 %)	5 (25 %)	0,09
8	1 (5 %)	2 (10 %)	2 (10 %)	0,83
Генотипы (гаплотипы)				
AA	4 (20 %)	3 (15 %)	6 (30 %)	0,50
Bx	16 (80 %)	17 (85 %)	14 (70 %)	1,00

БЦО — большой цитогенетический ответ; ИТК — ингибиторы тирозинкиназы; ХМЛ — хронический миелолейкоз; ХФ — хроническая фаза.

гаплотипа А все 4 пациента умерли от ХМЛ, тогда как в подгруппе гаплотипа Bx только у 2 пациентов отмечалось прогрессирование ХМЛ, а в других 2 случаях смерть пациентов была обусловлена другими причинами (сердечно-сосудистым заболеванием и COVID-19 соответственно). ОВ пациентов с разными гаплотипами KIR представлена на рис. 5.

Медиана ОВ в подгруппе с гаплотипом Bx составила 69 мес. (диапазон 18–179 мес.), с гаплотипом А — 76 мес. (диапазон 24–159 мес.). Медиана ВБП в подгруппе с гаплотипом А была 76 мес. (диапазон 24–162 мес.), в подгруппе Bx — 69 мес. (диапазон 3–179 мес.). ВБП пациентов с разными гаплотипами KIR представлена на рис. 6.

Число случаев прогрессирования основного заболевания в группе пациентов с гаплотипом А составило 4/4 (100 %), в подгруппе с гаплотипом Bx — 2/4 (50 %), другие 2 события являются летальными исходами по иным причинам (сердечно-сосудистое заболевание и COVID-19 соответственно).

В отношении достижения ПЦО на ИТК в третьей линии в зависимости от гаплотипов KIR статисти-

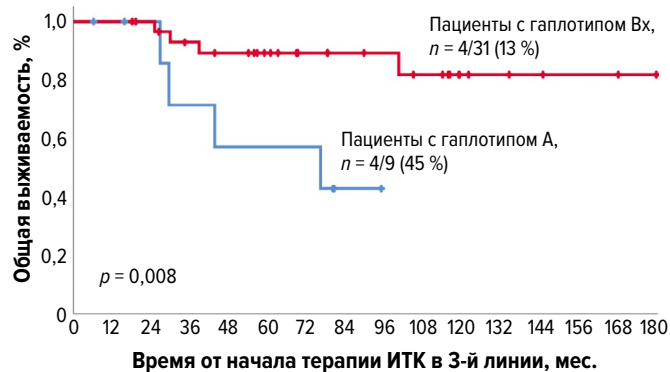


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов с гаплотипами А и Bx KIR при терапии ИТК в третьей линии ИТК — ингибиторы тирозинкиназы.

Fig. 5. Overall survival of patients with A and Bx haplotypes of KIR on TKI third-line therapy ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

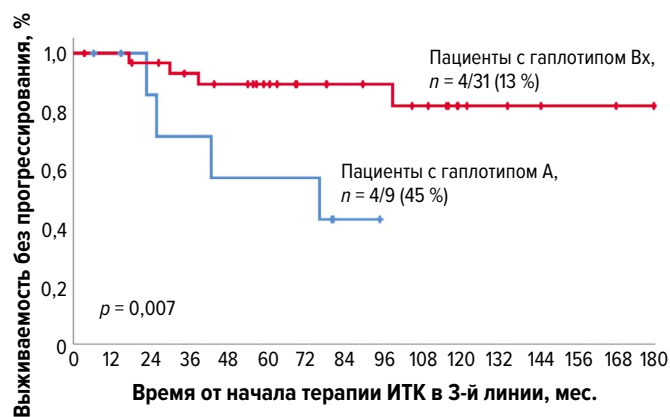


Рис. 6. Выживаемость без прогрессирования пациентов с гаплотипами А и Bx KIR при терапии ИТК в третьей линии ИТК — ингибиторы тирозинкиназы.

Fig. 6. Progression-free survival of patients with A and Bx haplotypes of KIR on TKI third-line therapy ИТК — tyrosine kinase inhibitors.

чески значимых различий не выявлено ($p = 0,096$). Всего ПЦО в двух группах был получен в 15 (37,5 %) из 40 случаев. В группе с гаплотипом А у 1/9 пациентов (11 %) достигнут ПЦО/МО2, с гаплотипом Bx — у 14/31 (45 %). Вероятность достижения ПЦО у пациентов с разными гаплотипами KIR представлена на рис. 7.

В группе пациентов с гаплотипом А вероятность достижения ПЦО к 6, 12 и 24 мес. не различалась и составила 12 %, с гаплотипом Bx — 34, 54 и 61 % соответственно. Медиана времени до достижения ПЦО в группе с гаплотипом Bx была 12 мес. (диапазон 5–20 мес.).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании не выявлена связь количества NK-, ТНК-клеток, экспрессии KIR или NKp46 с эффективностью терапии ИТК. Полученные нами результаты не согласуются с выводами G. Vinotto и соавт. [11], в которой представлены разнородные данные по количественной оценке активирующих и инги-

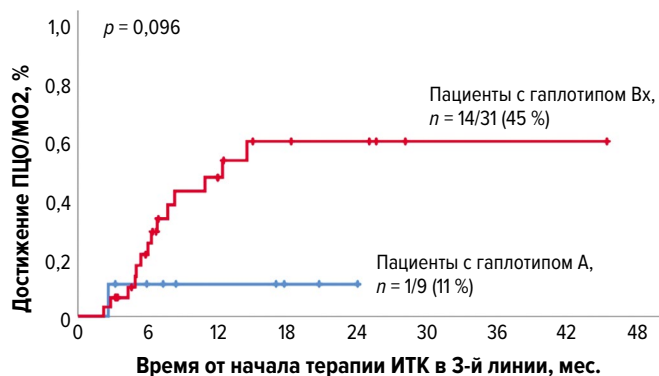


Рис. 7. Достижение ПЦО/МО2 при терапии ИТК в третьей линии у пациентов с гаплотипами А и Вх КИР
ИТК — ингибиторы тирозинкиназ; МО2 — молекулярный ответ 2; ПЦО — полный цитогенетический ответ.

Fig. 7. CCR/MR2 achieved on TKI third-line therapy in patients with A and Bx haplotypes of KIR

ИТК — tyrosine kinase inhibitors; МО2 — molecular response 2; ПЦО — complete cytogenetic response.

бирующих рецепторов НК-клеток. Так, у пациентов, получавших предварительную терапию иматинибом, экспрессия активирующих НКр46-рецепторов была значимо больше, нежели в группе с предшествующей терапией дазатинибом. В то же время в группе пациентов, получавших ранее дазатиниб, больше экспрессируется ингибирующих КИР, в особенности КИР2DL1. Вместе с тем экспрессия как ингибирующих, так и активирующих рецепторов не связана с ответом на терапию [21]. В статье J.S. Almeida и соавт., наоборот, показана значимость количественной характеристики ТНК-клеток у пациентов, получавших ИТК, в основном второго поколения. В частности, при достижении БМО и более глубокого ответа у пациентов наблюдается низкая экспрессия активирующих рецепторов ТНК-клеток, в частности НКр44 [26].

В нашем исследовании как у ЗД, так и у большинства пациентов с оптимальным ответом на терапию или резистентностью к ней преобладал гаплотип Вх. Медиана ОБ и ВБП у пациентов с гаплотипом Вх была значимо выше, чем у пациентов с гаплотипом А. Может ли это говорить о неблагоприятном прогнозе гаплотипа А при ХМЛ? В литературе встречаются несколько иные результаты. Так, в статье G. La Nasa и соавт. представлены данные о благоприятном прогнозе ОБ у пациентов с гаплотипом А [27].

В нашем исследовании получены статистически значимые различия в частоте активирующих аллелей КИР2DS4, КИР3DS1 ($p < 0,05$) у больных ХМЛ в сравнении с ЗД. Однако внутри группы в зависимости от ответа на терапию различий не выявлено. Кроме того, отмечалась гиперэкспрессия ингибирующего аллеля КИР3DL2 ($p < 0,05$) у пациентов с ХМЛ в сравнении с ЗД. Согласно данным нашей работы, у ЗД чаще, чем у пациентов с оптимальным ответом и резистентностью к терапии ($p < 0,05$), наблюдалась экспрессия более 6 ингибирующих аллелей КИР.

В литературе встречаются исследования, в которых оценивается влияние КИР на возможность достижения полного молекулярного ответа (\geq БМО) через 2 года терапии ИТК 2-го поколения в первой линии; оценка

проводилась в сравнении с группой ЗД: КИР2DL4 ($p = 0,032$), КИР2DS4 ($p < 0,001$), КИР3DL1 ($p = 0,003$), КИР3DL2 ($p = 0,021$). Гиперэкспрессия данных аллелей ассоциировалась с достижением глубокого молекулярного ответа [28]. В нашем исследовании пациенты с гиперэкспрессией аллеля КИР3DL2 достигали ПЦО статистически значимо чаще в сравнении с группой без экспрессии КИР3DL2 ($p < 0,05$). Таким образом, экспрессия аллеля КИР3DL2 может рассматриваться как фактор благоприятного прогноза достижения ПЦО/МО2 на ИТК в третьей линии у пациентов с ХМЛ [29].

В работе A. Kreuzman и соавт. [30] показано, что у пациентов во второй линии терапии ИТК, получавших ранее дазатиниб, увеличена экспрессия КИР2DL2, КИР2DL5, КИР2DS1, КИР2DS2, КИР3DS2, но отсутствуют КИР2DL1 и КИР2DL3. При этом у пациентов с резистентностью к терапии ИТК второй линии наблюдается повышенная экспрессия КИР2DL2, КИР2DL5, КИР2DS1, КИР3DS1, сниженная — КИР2DS3, КИР2DL1 и КИР3DL1 [30].

В исследовании L. Vigón и соавт. изучалась экспрессия разных рецепторов на поверхности НК-клеток у ЗД и пациентов с различным ответом на терапию [31]. Было обнаружено, что у пациентов в ремиссии без лечения уровень экспрессии КИР2DL5 повышен в 1,6 раза в сравнении с группой ЗД. В исследовании H. Ureshino и соавт. определен только один ингибирующий аллель КИР (КИР3DL1), связанный с увеличением риска прогрессирования заболевания после достижения ремиссии без терапии. В остальном значимых различий в гаплотипах, аллельной нагрузке у пациентов с глубоким молекулярным ответом в отсутствие лечения и с прогрессированием ХМЛ, а также в группе ЗД не обнаружено [32].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящей публикации статистически значимых различий в экспрессии как активирующих, так и ингибирующих рецепторов на НК-клетках в группах пациентов с оптимальным ответом на ИТК в третьей линии и с резистентностью к терапии, а также у здоровых доноров не выявлено.

Было показано, что у большинства пациентов с ХМЛ и у здоровых доноров наблюдается гаплотип Вх рецепторов КИР. Оказалось, что показатели как ОБ, так и ВБП были статически значимо выше в группе пациентов с гаплотипом Вх ($p < 0,05$). Однако ввиду неоднородности исследуемых групп прогностическая роль гаплотипов КИР в достижении ответа на лечение и их влияние на ОБ и ВБП требуют дальнейшего изучения.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что оценка НК-клеточного иммунного ответа, гаплотипов КИР не является полезным инструментом в прогнозировании эффективности терапии у пациентов с ХФ ХМЛ.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: Е.Г. Ломаиа, Т.В. Читанава.

Сбор и обработка данных: Т.В. Читанава, Р.А. Власик, А. Атаман, Л.О. Хорджасов, Н.С. Лучкина, А.Ю. Аронов, Ю.Д. Матвиенко.

Предоставление материалов исследования:

Т.В. Читанава, Р.А. Власик, Л.О. Хорджасов, А. Атаман, Н.С. Лучкина, А.Ю. Аронов, Ю.Д. Матвиенко, Н.Т. Сиордия, О.В. Кулемина, Н.С. Лазорко, Е.И. Сбитякова, Н.А. Шналиева, Е.Н. Точеная, Ю.А. Алексеева, П.А. Бутылин, С.В. Смирнов, Е.Г. Ломаиа.

Анализ и интерпретация данных: Е.Г. Ломаиа, Т.В. Читанава, А. Атаман, Р.А. Власик, Л.О. Хорджасов, Ю.Д. Матвиенко.

Подготовка рукописи: Е.Г. Ломаиа, Т.В. Читанава, Ю.Д. Матвиенко, А. Атаман, Р.А. Власик, Л.О. Хорджасов, П.А. Бутылин.

Окончательное одобрение рукописи: все авторы.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:

Concept and design: E.G. Lomaia, T.V. Chitanava.

Data collection and processing: T.V. Chitanava, R.A. Vlasik, A. Ataman, L.O. Khordzhasov, N.S. Luchkina, A.Yu. Aronov, I.D. Matvienko.

Research materials provision: T.V. Chitanava, R.A. Vlasik, L.O. Khordzhasov, A. Ataman, N.S. Luchkina, A.Yu. Aronov, I.D. Matvienko, N.T. Siordiya, O.V. Kulemina, N.S. Lazorko, E.I. Sbityakova, N.A. Shnalieva, E.N. Tochenaya, J.A. Alekseeva, P.A. Butylin, S.V. Smirnov, E.G. Lomaia.

Data analysis and interpretation: E.G. Lomaia, T.V. Chitanava, A. Ataman, R.A. Vlasik, L.O. Khordzhasov, I.D. Matvienko.

Manuscript writing: E.G. Lomaia, T.V. Chitanava, I.D. Matvienko, A. Ataman, R.A. Vlasik, L.O. Khordzhasov, P.A. Butylin.

Final approval of manuscript: all authors.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. От всех пациентов получено письменное информированное согласие на публикацию.

CONSENT FOR PUBLICATION. Written informed consent for publication was obtained from all patients.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» МЗ РФ 12.12.2022 г. (протокол № 040112-22).

ETHICS APPROVAL. This study was approved by the local Ethics Committee of the VA Almazov National Medical Research Center 12.12.2022 (protocol #040112-22).

ORCID

Т.В. Читанава — <https://orcid.org/0000-0002-9390-9154>

Р.А. Власик — <https://orcid.org/0000-0003-1843-6964>

Ю.Д. Матвиенко — <https://orcid.org/0000-0002-3655-1707>

Н.Т. Сиордия — <https://orcid.org/0000-0001-7081-4999>

О.В. Кулемина — <https://orcid.org/0000-0002-0867-3547>

Н.С. Лазорко — <https://orcid.org/0000-0002-7199-3252>

Е.И. Сбитякова — <https://orcid.org/0009-0007-9943-4093>

Н.А. Шналиева — <https://orcid.org/0000-0003-2876-0434>

Ю.А. Алексеева — <https://orcid.org/0000-0003-4453-5616>

Ю.П. Мартынова — <https://orcid.org/0009-0006-2045-7026>

Е.Г. Ломаиа — <https://orcid.org/0000-0003-3290-7961>

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Deininger M, O'Brien SG, Guilhot F, et al. International randomized study of interferon vs STI571 (IRIS) 8-year follow up: sustained survival and low risk for progression or events in patients with newly diagnosed chronic myeloid leukemia in chronic phase (CML-CP) treated with imatinib. *Blood*. 2009;114(22):1126. doi: 10.1182/blood.V114.22.1126.1126.
- Hehlmann R, Lauseker M, Saussele S, et al. Assessment of imatinib as first-line treatment of chronic myeloid leukemia: 10-year survival results of the randomized CML study IV and impact of non-CML determinants. *Leukemia*. 2017;31(11):2398–406. doi: 10.1038/leu.2017.253.
- Garg RJ, Kantarjian H, O'Brien S, et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. *Blood*. 2009;114(20):4361–8. doi: 10.1182/blood-2009-05-221531.
- Giles FJ, Abruzzese E, Rosti G, et al. Nilotinib is active in chronic and accelerated phase chronic myeloid leukemia following failure of imatinib and dasatinib therapy. *Leukemia*. 2010;24(7):1299–301. doi: 10.1038/leu.2010.110.
- Ribeiro BF, Miranda EC, Albuquerque DM, et al. Treatment with dasatinib or nilotinib in chronic myeloid leukemia patients who failed to respond to two previously administered tyrosine kinase inhibitors—a single center experience. *Clinics (Sao Paulo)*. 2015;70(8):550–5. doi: 10.6061/clinics/2015(08)04.
- Лазорко Н.С., Ломаиа Е.Г., Романова Е.Г. и др. Ингибиторы тирозинкиназ второго поколения и их токсичность у больных в хронической фазе хронического миелолейкоза. *Клиническая онкогематология*. 2015;8(3):302–8. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308. [Lazorko N.S., Lomaia E.G., Romanova E.G., et al. Second Generation Tyrosine Kinase Inhibitors and Their Toxicity in Treatment of Patients in Chronic Phase of Chronic Myeloid Leukemia. *Clinical oncohematology*. 2015;8(3):302–8. doi: 10.21320/2500-2139-2015-8-3-302-308. (In Russ)]
- Ali S, Sergeant R, O'Brien SG, et al. Dasatinib may overcome the negative prognostic impact of KIR2DS1 in newly diagnosed patients with chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2012;120(3):697–8. doi: 10.1182/blood-2012-04-421016.
- Vivier E, Raulet DH, Moretta A, et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. *Science*. 2011;331(6013):44–9. doi: 10.1126/science.1198687.
- Chiorean EG, Dylla SJ, Olsen K, et al. BCR/ABL alters the function of NK cells and the acquisition of killer immunoglobulin-like receptors (KIRs). *Blood*. 2003;101(9):3527–33. doi: 10.1182/blood-2002-04-1172.
- Farag SS, Fehniger TA, Ruggeri L, et al. Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus-leukemia effect. *Blood*. 2002;100(6):1935–47. doi: 10.1182/blood-2002-02-0350.
- Binotto G, Frison L, Boscaro E, et al. Comparative analysis of NK receptor and T-cell receptor repertoires in patients with chronic myeloid leukemia treated with different tyrosine kinase inhibitors. *Blood*. 2014;124(21):5508. doi: 10.1182/blood.V124.21.5508.5508.
- Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331(6024):1565–70. doi: 10.1126/science.1203486.
- Rossignol A, Levescot A, Jacomet F, et al. Evidence for BCR-ABL-dependent dysfunctions of iNKT cells from chronic myeloid leukemia patients. *Eur J Immunol*. 2012;42(7):1870–5. doi: 10.1002/eji.201142043.
- Jacomet F, Cayssials E, Barbarin A, et al. The Hypothesis of the Human iNKT/Innate CD8(+) T-Cell Axis Applied to Cancer: Evidence for a Deficiency in Chronic Myeloid Leukemia. *Front Immunol*. 2017;7:688. doi: 10.3389/fimmu.2016.00688.
- Vaccarani M, Deininger MW, Rosti G, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872–84. doi: 10.1182/blood-2013-05-501569.
- Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Алексеева И.А. и др. Показатели клеточного иммунитета у условно здоровых лиц в зависимости от возраста

- и индекса массы тела. Вопросы питания. 2016;85(S2):247. [Trushina E.N., Mustafina O.K., Alekseeva I.A., et al. Cellular immunity indicators in relatively healthy subjects depending on age and body mass index. *Voprosy pitaniya*. 2016;85(S2):247. (In Russ)]
17. Chidrawar SM, Khan N, Chan YL, et al. Ageing is associated with a decline in peripheral blood CD56bright NK cells. *Immun Ageing*. 2006;3:10. doi: 10.1186/1742-4933-3-10.
18. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России», Некоммерческое партнерство содействия развитию гематологии и трансплантологии костного мозга «Национальное гематологическое общество». Клинические рекомендации «Хронический миелолейкоз». М., 2020. (электронный документ) Доступно по: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/hronicheskij_mielolejkoz.pdf. Ссылка активна на 08.12.2025. [All-Russia National Society "Russian Oncology Association", Non-Commercial Partnership for Hematology and Bone Marrow Transplantation Support "National Society of Hematologists". Clinical Guidelines "Chronic Myeloid Leukemia". Moscow, 2020. (Internet) Available from: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/hronicheskij_mielolejkoz.pdf. Accessed 08.12.2025. (In Russ)]
19. Hochhaus A, Baccarani M, Silver RT, et al. European LeukemiaNet 2020 recommendations for treating chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2020;34(4):966–84. doi: 10.1038/s41375-020-0776-2.
20. Kotsakis A, Harasymczuk M, Schilling B, et al. Myeloid-derived suppressor cell measurements in fresh and cryopreserved blood samples. *J Immunol Methods*. 2012;381(1–2):14–22. doi: 10.1016/j.jim.2012.04.004.
21. Szmania S, Lapteva N, Garg TK, et al. Expanded natural killer (NK) cells for immunotherapy: fresh and made to order. *Blood*. 2012;120(21):1912. doi: 10.1182/blood.V120.21.1912.1912.
22. Bayigga L, Nabatanzi R, Sekiziyivu PN, et al. High CD56+CD16- natural killer (NK) cells among suboptimal immune responders after four years of suppressive antiretroviral therapy in an African adult HIV treatment cohort. *BMC Immunol*. 2014;15:2. doi: 10.1186/1471-2172-15-2.
23. Frutoso M, Mair F, Prlic M. OMIP-070: NKp46-Based 27-Color Phenotyping to Define Natural Killer Cells Isolated From Human Tumor Tissues. *Cytometry A*. 2020;97(10):1052–6. doi: 10.1002/cyto.a.24230
24. Björklund AT, Schaffer M, Fauriat C, et al. NK cells expressing inhibitory KIR for non-self-ligands remain tolerant in HLA-matched sibling stem cell transplantation. *Blood*. 2010;115(13):2686–94. doi: 10.1182/blood-2009-07-229740.
25. Middleton D, Gonzelez F. The extensive polymorphism of KIR genes. *Immunology*. 2010;129(1):8–19. doi: 10.1111/j.1365-2567.2009.03208.x.
26. Almeida JS, Couceiro P, López-Seijas N, et al. NKT-like (CD3+ CD56+) cells in chronic myeloid leukemia patients treated with tyrosine kinase inhibitors. *Front Immunol*. 2019;10:2493. doi: 10.3389/fimmu.2019.02493.
27. La Nasa G, Caocci G, Littera R, et al. Homozygosity for killer immunoglobulin-like receptor haplotype A predicts complete molecular response to treatment with tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia patients. *Exp Hematol*. 2013;41(5):424–31. doi: 10.1016/j.exphem.2013.01.008.
28. Ureshino H, Shindo T, Kojima H, et al. Allelic polymorphisms of KIRs and HLAs predict favorable responses to tyrosine kinase inhibitors in CML. *Cancer Immunol Res*. 2018;6(6):745–74. doi: 10.1158/2326-6066.CIR-17-0462.
29. Читанова Т.В. Факторы прогноза эффективности терапии ингибиторами тирозинкиназ второго поколения в третьей линии терапии хронической фазы хронического миелоидного лейкоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2025. [Chitanava T.V. Faktory prognoza effektivnosti terapii ingibitorami tirozinkinaz vtorogo pokoleniya v tretej linii terapii khronicheskoi fazy khronicheskogo mieloidnogo leikoz. (Prognostic factors of the efficacy of third-line therapy with 2nd generation tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic phase of chronic myeloid leukemia.) (dissertation) Saint-Petersburg; 2025. (In Russ)]
30. Kreutzman A, Jaatinen T, Greco D, et al. Killer-cell immunoglobulin-like receptor gene profile predicts good molecular response to dasatinib therapy in chronic myeloid leukemia. *Exp Hematol*. 2012;40(11):906–13.e1. doi: 10.1016/j.exphem.2012.07.007.
31. Vigón L, Luna A, Galán M, et al. Identification of immunological parameters as predictive biomarkers of relapse in patients with chronic myeloid leukemia on treatment-free remission. *J Clin Med*. 2020;10(1):42. doi: 10.3390/jcm10010042.
32. Ureshino H, Ueda Y, Fujisawa S, et al. KIR3DL1-HLA-Bw status in CML is associated with achievement of TFR: the POKSTIC trial, a multicenter observational study. *Blood Neoplasia*. 2024;1(1):100001. doi: 10.1016/j.bneo.2024.100001.

