

ПРИМЕНЕНИЕ АКАДЕМИЧЕСКИХ Т-ЛИМФОЦИТОВ С ХИМЕРНЫМ АНТИГЕННЫМ РЕЦЕПТОРОМ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С РЕЦИДИВОМ / РЕФРАКТЕРНЫМ ТЕЧЕНИЕМ ОСТРОГО В-ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА/ЛИМФОМЫ

Алешина О.А.^{1*}, Котова Е.С.¹, Галстян Г.М.¹, Налбандян С.А.¹, Масчан М.А.², Боголюбова А.В.¹, Иванова Н.О.¹, Сердюк Я.В.¹, Баракова Д.А.¹, Теляшов М.А.¹, Першин Д.Е.², Малахова Е.А.², Казаченок А.С.², Музалевский Я.О.², Кузьмина Л.А.¹, Троицкая В.В.¹, Паровичникова Е.Н.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, г. Москва, Российская Федерация

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение. Долгосрочные показатели выживаемости у больных с рефрактерным течением / рецидивом острых В-лимфобластных лейкозов/лимфом (Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ) остаются неудовлетворительными. Терапия Т-лимфоцитами с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-Cells, CAR T) является новой опцией лечения этих больных.

Цель: оценить эффективность анти-CD19 и анти-CD19/22 CAR Т-клеточной терапии у 8 взрослых больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ.

Материалы и методы. В период с 1.01.2020 по 1.07.2024 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в пилотном исследовании «NRCH-CAR T-2020» в рамках «госпитального исключения» была проведена анти-CD19/анти-CD19/22 CAR Т-клеточная терапия у 8 взрослых больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ. Медиана возраста — 28 (19–37) лет. Соотношение мужчин и женщин 5:3. Медиана линий предшествующей терапии — 3 (2–7). У всех больных проводили лейкоцитаферез и лимфодеплецию флударабином (120 мг/м²) и циклофосфамидом (750 мг/м²) с –5 по –2 дни терапии. Профилактику синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) выполняли тоцилизумабом в день 0 перед введением CAR Т-лимфоцитов.

Результаты. У 8 больных было выполнено 11 введений академических анти-CD19 и анти-CD19/22 CAR Т-лимфоцитов. Шести больным были введены анти-CD19 CAR Т-клетки, двум больным — анти-CD19/CD22 CAR Т-клетки. У 6 больных была выполнена инфузия аутологичных CAR Т-клеток, у 2 больных — аллогенных CAR Т-клеток. Медиана введенных CAR Т-лимфоцитов — 0,625 (0,1–2,5) × 10⁶ CAR⁺ клеток/кг. Иммунные осложнения отмечены у 3 (37,5%) из 8 больных: СВЦ — у 2, с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром (ИКАНС) 3 степени и СВЦ 1-й степени — у 1 больного. У всех больных после введения CAR Т-клеток на 28-й день была достигнута полная ремиссия. Медиана периода наблюдения за больными составила 12 (2–42) мес. От рецидива и прогрессии В-ОЛЛ/ЛБЛ умерли 3 (37,5 %) больных. Под наблюдением находятся 5 (62,5 %) больных. Из них у 3 больных в полной ремиссии после CAR Т-терапии была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

Заключение. CAR Т-клеточная терапия является перспективным методом лечения больных с Р/Р В-ОЛЛ. Выполнение алло-ТГСК после CAR Т-клеточной терапии позволило достичь хороших результатов долгосрочной выживаемости.

Ключевые слова: острый В-лимфобластный лейкоз/лимфома, CAR-T, взрослые, СВЦ, ИКАНС

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: работа не имела спонсорской поддержки.

Для цитирования: Алешина О.А., Котова Е.С., Галстян Г.М., Налбандян С.А., Масчан М.А., Боголюбова А.В., Иванова Н.О., Сердюк Я.В., Баракова Д.А., Теляшов М.А., Першин Д.Е., Малахова Е.А., Казаченок А.С., Музалевский Я.О., Кузьмина Л.А., Троицкая В.В., Паровичникова Е.Н. Применение академических Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором у взрослых больных с рецидивом / рефрактерным течением острого В-лимфобластного лейкоза/лимфомы. Гематология и трансфузиология. 2025; 70(4):418–428. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-418-428>

USING ACADEMIC CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR T-CELLS IN ADULT PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY ACUTE B-LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA/LYMPHOMA

Aleshina O.A.^{1*}, Kotova E.S.¹, Galstyan G.M.¹, Nalbandyan S.A.¹, Maschan M.A.², Bogolyubova A.V.¹, Ivanova N.O.¹, Serdyuk Ya.V.¹, Barakova D.A.¹, Telyashov M.A.¹, Pershin D.E.², Malakhova E.A.², Kazachenok A.S.², Muzalevsky Ya.O.², Kuzmina L.A.¹, Troitskaya V.V.¹, Parovichnikova E.N.¹

¹ National Medical Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

² Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117997, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Long-term survival rates in patients with refractory/relapsed acute B-lymphoblastic leukemia/lymphoma (r/r B-ALL/LBL) remain extremely poor. The introduction of Chimeric Antigen Receptor T-cell (CAR T) therapy into clinical practice offers a new promising treatment option for this group of patients.

Aim: to evaluate the efficacy of anti-CD19 and anti-CD19/22 CAR T-cell therapy in 8 adult patients with r/r B-ALL/LBL.

Materials and methods. Between January 1, 2020 and July 1, 2024, as part of the NRCH-CAR T-2020 pilot study the National Medical Research Center for Hematology conducted anti-CD19/anti-CD19/22 CAR T cell therapy for 8 adult patients with refractory B-ALL/LBL under the hospital exemption rule. The median age was 28 (19–37) years. The male to female ratio was 5:3. The median number of previous treatment lines was 3 (2–7). All patients underwent leukocytapheresis and lymphodepletion with fludarabine (120 mg/m²) and cyclophosphamide (750 mg/m²) on days –5 to –2 of therapy. Cytokine release syndrome (CRS) prophylaxis was administered with tocilizumab on day 0 before CAR-T lymphocyte administration.

Results. 8 patients with r/r B-ALL underwent 11 infusions of academic anti-CD19 and anti-CD19/22 CART-lymphocytes. Six patients were infused with anti-CD19 CAR T-cells, 2 patients with anti-CD19/CD22 CAR T-cells. Six patients underwent infusion of autologous CAR T-cells, and 2 patients with allogeneic CAR T-cells. The median of infused CAR T-lymphocytes was 0.625 (0.1–2.5) × 10⁶ CAR⁺ cells/kg. Immune complications were noted in 3 of 8 patients (37.5 %): CRS in 2 patients, ICANS (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome) grade 3, and CRS grade 1 in 1 patient. All patients achieved complete remission by day 28 after CAR T-therapy. The median follow-up period was 12 months (2–42 months). Three patients (37.5 %) died from B-ALL/LBL relapse or progression. Five patients (62.5 %) are under observation. Three of these patients, who achieved complete remission after CAR T therapy, underwent allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT).

Conclusion. CAR T-cell therapy is a promising treatment option for patients with r/r B-ALL. Allo-HSCT after CAR T likely resulted in optimistic long-term survival outcomes.

Keywords: acute B-lymphoblastic leukemia/lymphoma, CAR-T, adults, CRS, ICANS

Conflict of Interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

For citation: Aleshina O.A., Kotova E.S., Galstyan G.M., Nalbandyan S.A., Maschan M.A., Bogolyubova A.V., Ivanova N.O., Serdyuk Ya.V., Barakova D.A., Telyashov M.A., Pershin D.E., Malakhova E.A., Kazachenok A.S., Muzalevsky Ya.O., Kuzmina L.A., Troitskaya V.V., Parovichnikova E.N. Using academic chimeric antigen receptor T-cells in adult patients with relapsed/refractory acute B-lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology (Gematologiya i transfuziologiya)*. 2025; 70(4):418–428 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2025-70-4-418-428>

Введение

За последние десятилетия показатель общей выживаемости у взрослых больных острым В-лимфобластным лейкозом/лимфомой (В-ОЛЛ/ЛБЛ) увеличился с 24 до 66% [1]. Достичь подобных результатов у этой группы больных стало возможным благодаря расширившимся представлениям о молекулярно-цитогенетических особенностях лейкемии, применению современных лабораторно-инструментальных методов диагностики заболевания как в дебюте, так и при оценке минимальной остаточной болезни (МОБ), внедрению в клиническую практику таргетных препаратов и иммунотерапии. Несмотря на это, рецидив В-ОЛЛ/ЛБЛ у взрослых больных развивается в 30–60% случаев [2]. Одной из эффективных терапевтических опций лечения больных с рецидивирующим/рефрактерным течением (Р/Р) В-ОЛЛ является применение Т-лимфоцитов с химерным антигенным рецептором (Chimeric Antigen Receptor T-Cells, CAR T) [3]. В клинической практике применяют как индустриальные CAR Т-клеточные продукты (анти-CD19), так и «академические» (специфичные к различным антигенам В-клеток, включая CD19, CD22, CD20 или их комбинации). Получены обнадеживающие результаты лечения Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ (табл. 1).

Текущие исследования применения CAR Т-клеточной терапии при Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ направлены на преодоление таких ограничений терапии, как потеря мишени (антиген-негативный рецидив) и непродолжительная персистенция CAR Т-клеток в организ-

ме [6–8]. Эти ограничения можно попытаться решить комбинацией мишеней; соответственно, для предотвращения «ускользания» опухолевых клеток разрабатываются бивалентные конструкции, нацеленные одновременно на два антигена В-клеток, например CD19 и CD22. Такой подход является безопасным и эффективным [9, 10].

Представлены данные метаанализа [11] применения CAR Т-клеточной терапии при Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ как у взрослых, так и у детей, которые включили 29 исследований с общим размером выборки 1367 участников. Возраст больных на момент включения составил 14,2 (0–30,4) года. Медиана продолжительности исследования составила 23,5 (от 1 до 60) месяца. В большинстве исследований использовали анти-CD19 CAR Т-клетки (25/29, 86,2%), в двух исследованиях сообщалось о применении анти-CD22 (6,9%), а в двух — анти-CD19/22 (6,9%). Доза CAR Т-клеток в этих исследованиях составила 1×10^6 CAR⁺ клеток/кг, хотя в трех исследованиях сообщалось о дозах всего лишь $0,2 \times 10^6$ CAR⁺ клеток/кг, а в одном — до 10×10^6 CAR⁺ клеток/кг. По данным этого метаанализа частота достижения МОБ-негативной ремиссии составила 70% (95% доверительный интервал (ДИ) [0,61–0,78%]).

Данные другого метаанализа, в который были включены больные различными В-клеточными CD19-позитивными В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями ($n = 3421$) из 46 исследований (включались исследования, в которых приняли

Таблица 1. Эффективность и безопасность анти-CD19 CAR Т-клеточной терапии Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ в рамках регистрационных клинических исследований

Table 1. Efficacy and safety of anti-CD19 CAR T therapy in R/R B-ALL in registration clinical trials

Исследование Clinical trial	Зарегистрированный FDA препарат FDA-registered drug	Когорта Cohort	Эффективность Efficacy	Осложнения Complications
NCT02435849 [4]	Тисагенлеклейсел Tisagenlecleucel	Дети и молодые взрослые с Р/Р В-ОЛЛ Children and young adults with R/R B-ALL	ПО 81%, МОБ нег 95%, ОВ 76% (12 мес.), БСВ 50% (12 мес.) CR 81%, MRD neg 95%, OS 76% (12 mo), EFS 50% (12 mo)	СВЦ 77%, СВЦ ≥ 3-й степени 47%, ИКАНС 40% ИКАНС ≥ 3-й степени 13% CRS 77%, CRS ≥ 3 grade 47%, ICANS 40%, ICANS ≥ 3 grade 13%
NCT026140661 [3]	Брексукабтаген аутолейсел Brexucabtagene autoleucel	Взрослые с Р/Р В-ОЛЛ Adults with R/R B-ALL	ПО 70,9%, МОБ нег 97%, медиана ОВ 18,2 мес., медиана БРВ 14,6 мес. CR 70.9%, MRD neg 97%, median OS 18.2 mo, median RFS 14.6 mo	СВЦ 89%, СВЦ ≥ 3-й степени 24%, ИКАНС 60%, ИКАНС ≥ 3-й степени 25% CRS 89%, CRS ≥ 3 grade 24%, ICANS 60%, ICANS ≥ 3 grade 25%
NCT02614066 [5]	Обекабтаген аутолейсел Obecabtagene autoleucel	Взрослые с Р/Р В-ОЛЛ Adults with R/R B-ALL	ПО 77%, медиана ОВ 15,6 мес., медиана БСВ 11,9 мес. CR 77%, median OS 15.6 mo, median EFS 11.9 mo	СВЦ ≥ 3-й степени 2,4%, ИКАНС ≥ 3-й степени 7,1% CRS ≥ 3 grade 2.4%, ICANS 3 grade 7.1%

Примечания: FDA — Food and Drug Administration, Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств; Р/Р — рефрактерность/рецидив; В-ОЛЛ — острый В-лимфобластный лейкоз; ПО — полный ответ; МОБ нег — минимальная остаточная болезнь не выявляется; ОВ — общая выживаемость; БСВ — бессобытийная выживаемость; БРВ — безрецидивная выживаемость; СВЦ — синдром высвобождения цитокинов; ИКАНС — иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром.

Notes: FDA — Food and Drug Administration; R/R — refractory/relapse; B-ALL — acute B-lymphoblastic leukemia; CR — complete response; MRD neg — minimal residual disease is not detected; OS — overall survival; EFS — event-free survival; RFS — relapse-free survival; CRS — cytokine release syndrome; ICANS — Immune effector cell-associated neurotoxicity; mo — month.

участие 10 больных или более), также показали высокую частоту достижения МОБ-негативной ремиссии при Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ [12]. Частота достижения полной ремиссии составила 80% (95% ДИ [66–89%], I^2 : 64%), МОБ-негативной ремиссии — 73% (95% ДИ [60–83%], I^2 : 77%), общая выживаемость в течение 1 года составила 57% (95% ДИ [45–68%], I^2 : 67%). В этом же исследовании было показано, что частота полного ответа при неходжкинских лимфомах меньше и составила 51% (95% ДИ [45–57%], I^2 : 75%), а выживаемость в течение 12 месяцев — 59% (95% ДИ [46–72%], I^2 : 92%).

Таким образом, применение CAR T-клеточной терапии для лечения Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ является перспективным методом, учитывая, что двухлетняя выживаемость при лечении по существующим стандартным методам в таких ситуациях не превышает 20% [13]. В настоящее время в клинической практике применяют как индустриальные, так и «академические» анти-CD19 CAR T-клеточные продукты [14]. Профиль эффективности и токсичности у разных препаратов в целом сопоставим [6, 7, 14].

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России анти-CD19/анти-CD19/22 CAR T-клеточную терапию начали применять с 2020 г. Сначала клеточный продукт производился в ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России. В 2023 г. стало возможным применение разработанного в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России анти-CD19 CAR T-клеточного продукта для лечения взрослых больных с Р/Р В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями [15].

Цель настоящей работы — оценить эффективность анти-CD19 и анти-CD19/22 CAR T-клеточной терапии у 8 взрослых больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ.

Материалы и методы

В рамках пилотного исследования «NRCH-CAR T-2020», одобренного локальным этическим комитетом (протокол № 146 от 25.11.2019), с 2020 по 2024 г. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в рамках «госпитального исключения» была проведена анти-CD19 и анти-CD19/22 CAR T-клеточная терапия у 8 взрослых больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ, которые не имели альтернативных вариантов эффективного и безопасного лечения. Медиана возраста была 28 (19–37) лет. Соотношение мужчин и женщин составило 5:3. В исследование были включены 2 больных с *BCR::ABL1*-позитивным В-ОЛЛ: у одного больного был изолированный нейрорецидив, у второго — комбинированный рецидив (персистенция молекулярного транскрипта и экстрамедулярное вовлечение кожи, желудка). Кроме того, CAR T-клеточная терапия была выполнена 6 больным с *BCR::ABL1*-негативным В-ОЛЛ/ЛБЛ: 2 больных с первично-рефрактерным

течением заболевания (у одного больного в костном мозге бластные клетки составили 24%, у другого — персистенция МОБ после 1 курса иммунотерапии), у 2 больных было только экстрамедулярное поражение (у 1 больного — мягкотканное образование верхней трети правого бедра, у второй — поражение матки с придатками, мочевого пузыря, прямой кишки, параректальной клетчатки, мочеочника, молочных желез), у одного больного был диагностирован комбинированный рецидив (персистенция МОБ и поражение костей свода черепа) и у одного больного — костномозговой рецидив (в миелограмме 92% бластных клеток). Медиана линий предшествующей терапии у больных, включенных в анализ, составила 3 (2–7). Все больные при верификации диагноза в качестве первой линии терапии получали стандартные химиотерапевтические программы лечения. При развитии рецидива заболевания больным проводили разные противорецидивные курсы: 5 больных получили терапию блинатумомабом, 1 — ритуксимабом, 1 — инотузумабом озогамидином, двое — ингибиторами тирозинкиназ 1–2-го поколений. Кроме этого, у 4 больных была выполнена трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), и одному больному ранее уже проводили анти-CD19 CAR T-клеточную терапию.

Всем больным после подписания информированного согласия проводили лейкоцитаферез, далее лимфодеплецию по программе флударабин (120 мг/м^2) и циклофосфамид (750 мг/м^2) с –5 по –2 дни терапии. Профилактику синдрома высвобождения цитокинов (СВЦ) проводили тоцилизумабом в дозе 8 мг/кг. Введение препарата осуществлялось в течение 1 часа в день 0 перед введением CAR T-лимфоцитов. Инфузию анти-CD19 или анти-CD19/22 CAR T-клеточных продуктов в первую неделю наблюдения проводили в отделении реанимации и интенсивной терапии. В июне 2025 г. выполнили оценку эффективности и безопасности применения CAR T-клеточной терапии.

Результаты

В период с 1.01.2020 г. по 1.07.2024 г. 8 больным с Р/Р В-ОЛЛ было выполнено введение академических анти-CD19 и анти-CD19/22 CAR T-лимфоцитов. Шестерым больным были введены анти-CD19 CAR T-лимфоциты, двум — анти-CD19/CD22 CAR T-лимфоциты. Шестерым (75%) больным была выполнена инфузия аутологичных CAR T-клеток, двоим (25%) больным, перенесшим алло-ТГСК, — аллогенных CAR T-клеток, которые были произведены из T-клеток доноров гемопоэтических стволовых клеток, при этом у всех больных была 100% донорская химера. Медиана введенных CAR T-лимфоцитов составила $0,625 \times 10^6$ ($(0,1–2,5) \times 10^6$) CAR^+ клеток/кг. У всех больных после введения CAR T-клеток на 28-й день была достигнута полная ремиссия, в том числе МОБ-негативная ремиссия. Иммуноосложнения были отмечены у 3 (37,5%) из 8 больных:

СВЦ — в 25% случаев (СВЦ 2-й степени — у 1 больного, СВЦ 3-й степени — у 1), с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром (ИКАНС) 3-й степени в сочетании с СВЦ 1-й степени — у 1 (12,5%) больного. Для лечения СВЦ 1-й степени у больного с комбинированным рецидивом (персистенция МОБ и поражение костей свода черепа) после алло-ТГСК применили тоцилизумаб; у больного с костномозговым рецидивом, у которого перед введением CAR T-клеток было 92% бластных клеток в костном мозге, для лечения СВЦ 3-й степени выполнили введения тоцилизумаба и применили экстракорпоральную сорбцию цитокинов. Для лечения ИКАНС 3-й степени и СВЦ 1-й степени у больного с изолированным нейрорецидивом *BCR::ABLI*-позитивного В-ОЛЛ была использована терапия дексаметазоном. У всех больных иммунные реакции после введения CAR T-клеток были купированы. Не было ни одного летального исхода от осложнений CAR T-клеточной терапии. Ни у одного больного, которому было выполнено введение аллогенных CAR T-клеточных продуктов, не было отмечено проявлений реакции «трансплантат против хозяина».

Медиана периода наблюдения за больными составила 12 (2–42) мес. От рецидива и/или прогрессии основного заболевания умерли 3 (37,5%) из 8 больных — у всех развился рецидив с медианой 2 мес. после терапии. Под наблюдением находятся 5 (62,5%) больных. Трех из 5 больных в полной ремиссии с медианой наблюдения 2 месяца после CAR T-клеточной терапии была выполнена алло-ТГСК. Двум больным с *BCR::ABLI*-позитивным В-ОЛЛ повторную алло-ТГСК не выполняли: одному с учетом изолированной нейролейкемии, у второго больного из-за противопоказания (цирроз печени). Оба этих больных после введения анти-CD19 CAR T-клеточного продукта не получают терапию ингибиторами тирозинкиназ. Характеристика больных, которые получили CAR T-лимфоциты с различными костимулирующими доменами, приведена в таблицах 2 и 3.

Обсуждение

CAR T-клеточная терапия является перспективным методом лечения Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ. Согласно данным опубликованных исследований показатели долгосрочной выживаемости сопоставимы с данными, которые были получены в представленном анализе [4, 5]. Несмотря на оптимистичные данные применения CAR T-клеточной терапии у больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ, у части из них не удается достичь ремиссии заболевания, а у некоторых развиваются рецидивы заболевания после этой терапии. В исследовании X. Zhang и соавт. [6], в которое были включены 254 больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ, получивших CD19 CAR T-клетки, выявлены факторы, ассоциированные с худшими показателями долгосрочной выживаемости: женский пол, наличие более 20% бластных клеток в костном мозге,

наличие мутации *TP53* и комплексных нарушений кариотипа, предшествующая терапия блинатумомабом [6]. Исследовательскими группами было установлено, что последующая анти-CD19 CAR T-клеточная терапия менее эффективна только у тех больных, которые не достигли полной ремиссии заболевания при лечении блинатумомабом [16]. V. Ceolin и соавт. [17] показали, что предшествующая терапия как инотузумабом озогамидином, так и инотузумабом озогамидином и блинатумомабом не ассоциирована с худшим ответом на анти-CD19 CAR T-клеточную терапию. В настоящем исследовании, несмотря на небольшую группу больных, также не установлено значимых различий между предшествующей иммунотерапией и частотой достижения ремиссии при проведении анти-CD19, анти-CD19/CD22 CAR T-клеточной терапии у больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ, несмотря на то что выборка больных очень небольшая [18].

Установлено, что вероятность развития тяжелых иммунных осложнений (СВЦ 3–4-й степеней и ИКАНС 3–4-й степеней) выше у больных, у которых в миелограмме было более 5% бластных клеток [6]. В настоящем исследовании у одного больного, у которого в костном мозге было 92% бластных клеток, развился СВЦ 3-й степени; у другого же больного СВЦ не было, несмотря на то что у него в миелограмме было 24% бластных клеток [19]. У больных с МОБ, вовлечением костей свода черепа и нейролейкемией было отмечено развитие СВЦ 2-й степени и сочетание СВЦ 1 степени и ИКАНС 3-й степени соответственно.

Известно, что выполнение алло-ТГСК как у взрослых, так и у педиатрических больных с Р/Р В-ОЛЛ/ЛБЛ после анти-CD19 CAR T-клеточной терапии значительно улучшило показатели общей и безрецидивной выживаемости [6, 20]. Нерешенным остается вопрос о необходимости выполнения алло-ТГСК у больных с изолированной нейролейкемией и экстрамедуллярным поражением без вовлечения костного мозга. Кроме того, не определен оптимальный временной интервал выполнения алло-ТГСК у больных, получивших CAR T-клеточную терапию. В рамках настоящего исследования выполнение алло-ТГСК было запланировано в течение 2 месяцев от момента достижения ремиссии после проведения анти-CD19 CAR T-клеточной терапии. Такие сроки были определены с учетом полученных данных о развитии рецидива заболевания у больных, которым в течение первых двух месяцев после введения CAR T-лимфоцитов не была выполнена алло-ТГСК. В первой когорте взрослых больных В-ОЛЛ, которым была выполнена CAR T-клеточная терапия, была показана возможность достижения ремиссии тогда, когда другие методы терапии уже не оказывали эффекта. Однако развивающаяся токсичность и рецидивы заболеваний после CAR T-клеточной терапии являются новым вызовом для гематологов, биологов и всей мультидисциплинарной команды врачей, которые занимаются внедрением данной терапии в реальную клиническую практику.

Таблица 2. Данные больных, которым проводили CAR T-клеточную терапию (4-1BB домен)
Table 2. Data of the CAR T-cell treated patients (4-1BB domain)

Характеристики больных Patient characteristics	Больной № 1 Patient № 1	Больной № 2 Patient № 2	Больной № 3 Patient № 3	Больной № 4 Patient № 4
Пол / Sex	Мужской / Male	Женский / Female	Женский / Female	Мужской / Male
Возраст, годы Age, years	19	21	33	32
Число линий терапии Number of therapy lines	4	7	2	6
Предшествующая иммунотерапия Previous immunotherapy	Блинатумомаб Blinatumomab	Блинатумомаб и анти-CD19 CAR-T Blinatumomab and anti-CD19 CAR-T	-	Блинатумомаб Blinatumomab
Предшествующая алло-ТТСК и CAR T терапия Previous allo-HSCT and CAR T-therapy	-	Родственная HLA-идентичная HLA-identical related	-	Родственная HLA-гаплоидентичная HLA-haploidentical related
Показание к CAR T-клеточной терапии Indication for CAR T-cell therapy	Костномозговой рецидив Ph-нег В-ОЛЛ Bone marrow relapse Ph- B-ALL	Экстрamedулярный рецидив Ph-нег В-ЛБЛ Extramedullary relapse of Ph-BCL	Экстрamedулярный рецидив Ph-нег В-ЛБЛ Extramedullary relapse of Ph-BCL	Нейролейкемия, Ph-поз В-ОЛЛ Neuroleukemia Ph+ B-ALL
CAR T	Аутоанти-CD19/CD22 Autoanti-CD19/CD22	Аутоанти-CD19/CD22 Autoanti-CD19/CD22	Аутоанти-CD19 Autoanti-CD19	Аллоанти-CD19 Alloanti-CD19
Количество CAR T-клеток, 10 ⁶ /кг Number of CAR T cells, 10 ⁶ /kg	0,2	0,75	0,2	0,5
Степень СВЦ, лечение CRS grade, treatment	3, ТЦЗ, сорбция цитокинов 3, TCZ, cytokine sorption	Нет / No	Нет / No	1
Степень ИКАНС, лечение ICANS grade, treatment	Нет / No	Нет / No	Нет / No	3 Дексаметазон 3, Dexamethasone
Алло-ТТСК после CAR T Allo-HSCT after CAR T	Родственная HLA-гаплоидентичная HLA-haploidentical related	Родственная HLA-гаплоидентичная HLA-haploidentical related	Нет / No	Нет / No
Продолжительность ПР, мес. Duration of CR, mo	2,5	2	1,5	42
Настоящий статус Current status	Рецидив — умер Relapse — death	Рецидив — умер Relapse — death	Рецидив — умер Relapse — death	Жив Alive

Примечания: CAR T — Т-лимфоциты с химерным антигенным рецептором; СВЦ — синдром высвобождения цитокинов; ИКАНС — с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром; алло-ТТСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ПР — полная ремиссия; HLA — главный комплекс гистосовместимости; Ph — Philadelphia-хромосома; Ph-пол — Ph-позитивный В-ОЛЛ; Ph-нег — Ph-негативный В-ОЛЛ; В-ОЛЛ — острый В-лимфобластный лейкоз; В-ЛБЛ — В-лимфобластная лимфома; ИТК — ингибитор тирозинкиназ; МОБ-поз — позитивная минимальная остаточная болезнь; ТЦЗ — тоцилизумаб.

Notes: CAR T — Chimeric Antigen Receptor T-cell; CRS — cytokine release syndrome; ICANS — immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; Allo-HSCT — allogeneic stem cell transplantation; CR — complete remission; HLA — human leukocyte antigen; Ph — Philadelphia chromosome; Ph-pos — Ph-positive B-ALL; Ph-neg — Ph-negative B-ALL; B-ALL — B-cell acute lymphoblastic leukemia; BCL — B-cell lymphoblastic lymphoma; ITK — tyrosine kinase inhibitor; MRD pos — minimal residual disease is detected; TCZ — tocilizumab.

Таблица 3. Данные больных, которым проводили CAR T-клеточную терапию (CD28 домен)
Table 3. Data of the CAR T-cell treated patients (CD28 domain)

Характеристики больных Patient characteristics	Больной № 5 Patient № 5		Больной № 6 Patient № 6		Больной № 7 Patient № 7		Больной № 8 Patient № 8	
	Пол / Sex	Мужской / Male	Мужской / Male	Мужской / Male	Мужской / Male	Мужской / Male	Женский / Female	Женский / Female
Возраст, годы Age, years		19	37	33	32			
Число линий терапии Number of therapy lines		2	6	2	6			
Предшествующая иммунотерапия Previous immunotherapy		Блинатумомаб Blinatumomab	Блинатумомаб, ИТК Blinatumomab, ITK	Ритуксимаб Rituximab	Инотузумаб Inotuzumab	озогамицин ozogamicin		
Предшествующая алло-ТГСК и CAR T-терапия Previous allo-HSCT and CAR T therapy		Родственная HLA-гаплоидентичная Related HLA-haploidentical	Неродственная HLA-идентичная Unrelated HLA-identical	-	-	-		
Показание к CAR T-клеточной терапии Indication for CAR T-cell therapy		МОБ-поз, поражение костей свода черепа при Rh-нег В-ОЛЛ MRD pos, cranial vault bone lesions with Ph-neg B-ALL	МОБ-поз, поражение кожи, желудка Rh-поз В-ОЛЛ MRD pos, skin and stomach lesions Ph-pos B-ALL	Рефрактерный Rh-нег В-ОЛЛ Refractory Ph-neg B-ALL	Рефрактерный Rh-нег В-ОЛЛ Refractory Ph-neg B-ALL	Рефрактерный Rh-нег В-ОЛЛ Refractory Ph-neg B-ALL		
CART		Аллоанти-CD19 Alloanti-CD19	Аутоанти-CD19 Autoanti-CD19	Аутоанти-CD19 Autoanti-CD19	Аутоанти-CD19 Autoanti-CD19	Аутоанти-CD19 Autoanti-CD19		
Количество CAR T-клеток, 10⁶/кг Number of CAR T cells, 10 ⁶ /kg		0,15	0,5	0,5	0,5	0,5	2	2
Степень СВЦ, лечение CRS grade, treatment		2, ТЦЗ 2, TCZ	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Нет / No
Степень ИКАНС, лечение ICANS grade, treatment		Нет / No	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Нет / No
Алло-ТГСК после CAR T Allo-HSCT after CAR T		Родственная HLA-гаплоидентичная Related HLA-haploidentical	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Нет / No	Нет / No
Продолжительность ПР, мес. Duration of CR, mo		24	23	15	12			
Настоящий статус Current status		Жив / Alive	Жив / Alive	Жив / Alive	Жив / Alive	Жив / Alive	Жив / Alive	Жив / Alive

Примечания: CAR-T — T-лимфоциты с химерным антигенным рецептором; СВЦ — синдром высвобождения цитокинов; ИКАНС — с иммунными клетками ассоциированный нейротоксический синдром; алло-ТГСК — трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток; ПР — полная ремиссия; HLA — главный комплекс гистосовместимости; Rh — филадельфийская хромосома; Rh-пол — Rh-положительный В-ОЛЛ; Rh-нег — Rh-негативный В-ОЛЛ; В-ОЛЛ — острый В-лимфобластный лейкоз; В-ЛБЛ — В-лимфобластная лимфома; ИТК — ингибитор тирозинкиназ; МОБ поз — позитивная минимальная остаточная болезнь; ТЦЗ — тоцилизумаб.

Notes: CAR-T — Chimeric Antigen Receptor T-cell; CRS — cytokine release syndrome; ICANS — Immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome; Allo-HSCT — allogeneic stem cell transplantation; CR — complete remission; HLA — human leukocyte antigen; Ph — Philadelphia chromosome; Ph-pos — Ph-positive B-ALL; Ph-neg — Ph-negative B-ALL; B-ALL — B-cell acute lymphoblastic leukemia; BCL — B-cell lymphoblastic lymphoma; ITK — tyrosine kinase inhibitor; MRD pos — minimal residual disease is detected; TCZ — tocilizumab.

Литература

1. Jabbour E., Short N.J., Jain N., et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. *J Hematol Oncol.* 2023;16(1):22. DOI: 10.1186/s13045-023-01409-5.
2. Gökbuğet N., Boissel N. Chiaretti, S., et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood.* 2024;143(19):1903–30. DOI: 10.1182/blood.2023023568.
3. Frey N.V. Approval of brexucabtagene autoleucl for adults with relapsed and refractory acute lymphocytic leukemia. *Blood.* 2022;140(1):11–5. DOI: 10.1182/blood.2021014892.
4. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.
5. Roddie C., Sandhu K., Tholouli E. Obecabtagene Autoleucl in Adults with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 2024;391:2219–223. DOI: 10.1056/NEJMoa2406526.
6. Zhang X., Yang J., Li J., et al. Factors associated with treatment response to CD19 CAR-T therapy among a large cohort of B cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Immunol Immunother.* 2022;71(3):689–703. DOI: 10.1007/s00262-021-03009-z.
7. Pasquini M.C, Hu Z.H., Curran K., et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(21):5414–24. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003092.
8. Rafiq S., Brentjens R.J., Rivière I. CAR T-cell therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia: an update on clinical trials and new advances. *Exp Rev Hematol.* 2020;13(10):1081–93. DOI: 10.1080/17474086.2020.1819785.
9. Shah N.N., Johnson B.D., Schneider D., et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial. *Nat Med.* 2020:1569–75. DOI: 10.1038/s41591-020-1081-3.
10. Dai H., Wu Z., Jia H., et al. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):30. DOI: 10.1186/s13045-020-00856-8.
11. Willyanto S.E., Alimsjah Y.A., Tanjung K., et al. Comprehensive analysis of the efficacy and safety of CAR T-cell therapy in patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2024;56(1):2349796. DOI: 10.1080/07853890.2024.2349796.
12. Montagna, E., de Campos N.S.P., Porto V.A., et al. CD19 CAR T cells for B cell malignancies: a systematic review and meta-analysis focused on clinical impacts of CAR structural domains, manufacturing conditions, cellular product, doses, patient's age, and tumor types. *BMC Cancer.* 2024;24:1037. DOI: 10.1186/s12885-024-12651-6.
13. Fielding A.K., Richards S.M., Chopra R., et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood.* 2007;109(3):944–50. DOI: 10.1182/blood-2006-05-018192.
14. Cao L.Y., Zhao Y., Chen Y., et al. CAR-T cell therapy clinical trials: global progress, challenges, and future directions from ClinicalTrials.gov insights. *Front Immunol.* 2025;16:1583116. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1583116.
15. <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovanij/536-11.11.2024.html>
16. Myers R.M., Taraseviciute A., Steinberg S.M., et al. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *J Clin Oncol.* 2022;40(9):932–44. DOI: 10.1200/JCO.21.01405.
17. Ceolin V., Brivio E., van Tinteren H., et al. Outcome of chimeric antigen receptor T-cell therapy following treatment with inotuzumab ozogamicin in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2023;37(1):53–60. DOI: 10.1038/s41375-022-01740-9.

References

1. Jabbour E., Short N.J., Jain N., et al. The evolution of acute lymphoblastic leukemia research and therapy at MD Anderson over four decades. *J Hematol Oncol.* 2023;16(1):22. DOI: 10.1186/s13045-023-01409-5.
2. Gökbuğet N., Boissel N. Chiaretti, S., et al. Management of ALL in adults: 2024 ELN recommendations from a European expert panel. *Blood.* 2024;143(19):1903–30. DOI: 10.1182/blood.2023023568.
3. Frey N.V. Approval of brexucabtagene autoleucl for adults with relapsed and refractory acute lymphocytic leukemia. *Blood.* 2022;140(1):11–5. DOI: 10.1182/blood.2021014892.
4. Maude S.L., Laetsch T.W., Buechner J., et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med.* 2018;378(5):439–48. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866.
5. Roddie C., Sandhu K., Tholouli E. Obecabtagene Autoleucl in Adults with B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia. 2024;391:2219–23. DOI: 10.1056/NEJMoa2406526.
6. Zhang X., Yang J., Li J., et al. Factors associated with treatment response to CD19 CAR-T therapy among a large cohort of B cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Immunol Immunother.* 2022;71(3):689–703. DOI: 10.1007/s00262-021-03009-z.
7. Pasquini M.C, Hu Z.H., Curran K., et al. Real-world evidence of tisagenlecleucel for pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Blood Adv.* 2020;4(21):5414–24. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003092.
8. Rafiq S., Brentjens R.J., Rivière I. CAR T-cell therapy for B-cell acute lymphoblastic leukemia: an update on clinical trials and new advances. *Exp Rev Hematol.* 2020;13(10):1081–93. DOI: 10.1080/17474086.2020.1819785.
9. Shah N.N., Johnson B.D., Schneider D., et al. Bispecific anti-CD20, anti-CD19 CAR T cells for relapsed B cell malignancies: a phase 1 dose escalation and expansion trial. *Nat Med.* 2020:1569–75. DOI: 10.1038/s41591-020-1081-3.
10. Dai H., Wu Z., Jia H., et al. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):30. DOI: 10.1186/s13045-020-00856-8.
11. Willyanto S.E., Alimsjah Y.A., Tanjung K., et al. Comprehensive analysis of the efficacy and safety of CAR T-cell therapy in patients with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2024;56(1):2349796. DOI: 10.1080/07853890.2024.2349796.
12. Montagna, E., de Campos N.S.P., Porto V.A., et al. CD19 CAR T cells for B cell malignancies: a systematic review and meta-analysis focused on clinical impacts of CAR structural domains, manufacturing conditions, cellular product, doses, patient's age, and tumor types. *BMC Cancer.* 2024;24:1037. DOI: 10.1186/s12885-024-12651-6.
13. Fielding A.K., Richards S.M., Chopra R., et al. Outcome of 609 adults after relapse of acute lymphoblastic leukemia (ALL); an MRC UKALL12/ECOG 2993 study. *Blood.* 2007;109(3):944–50. DOI: 10.1182/blood-2006-05-018192.
14. Cao L.Y., Zhao Y., Chen Y., et al. CAR-T cell therapy clinical trials: global progress, challenges, and future directions from ClinicalTrials.gov insights. *Front Immunol.* 2025;16:1583116. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1583116.
15. <https://clinline.ru/reestr-klinicheskikh-issledovanij/536-11.11.2024.html>
16. Myers R.M., Taraseviciute A., Steinberg S.M., et al. Blinatumomab Nonresponse and High-Disease Burden Are Associated With Inferior Outcomes After CD19-CAR for B-ALL. *J Clin Oncol.* 2022;40(9):932–44. DOI: 10.1200/JCO.21.01405.
17. Ceolin V., Brivio E., van Tinteren H., et al. Outcome of chimeric antigen receptor T-cell therapy following treatment with inotuzumab ozogamicin in children with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 2023;37(1):53–60. DOI: 10.1038/s41375-022-01740-9.

18. Гаврилина О.А., Галстян Г.М., Щекина А.Е. Терапия Т-клетками с химерным антигенным рецептором взрослых больных В-клеточными лимфопрлиферативными заболеваниями. Гематология и трансфузиология. 2022;67(1):8–28. DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28.

19. Щекина А.Е., Галстян Г.М., Гаврилина О.А. и др. Экстракорпоральная сорбция цитокинов при синдроме высвобождения цитокинов у больного острым лимфобластным лейкозом после терапии Т-клетками с химерным антигенным рецептором. Клиническое наблюдение. Терапевтический архив. 2021;93(7):811–17. DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200931.

20. Малахова Е.А., Першин Д.Е., Ведмедская В.А. и др. Сравнительная характеристика клеточного состава и функциональных свойств анти-CD19-биомедицинских клеточных продуктов, произведенных с помощью платформ CliniMACS Prodigy и G-Rex. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2024;23(2):128–39. DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-128-139.

Информация об авторах

Алешина Ольга Александровна*, кандидат медицинских наук, заведующая отделом клеточной и иммунной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Котова Екатерина Сергеевна, кандидат медицинских наук, гематолог дневного стационара онкологии и химиотерапии гемобластозов и депрессии кроветворения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: 2017e.s.kotova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>

Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, заведующий отделом реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Боголюбова Аполлиналия Васильевна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией трансляционной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-6341>

Налбандян Сирануш Ашотовна, анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: siranushik1995@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3009-156X>

18. Gavrilina O.A., Galstyan G.M., Shchekina A.E. Chimeric antigen receptor T-cell therapy for adult patients with B-cell lymphoproliferative diseases. Gematologiya I Transfuziologiya. 2022;67(1):8–28 (In Russian). DOI: 10.35754/0234-5730-2022-67-1-8-28.

19. Shchekina A.E., Galstyan G.M., Gavrilina O.A., et al. Extracorporeal sorption of cytokines in cytokine release syndrome in a patient with acute lymphoblastic leukemia after therapy with chimeric antigen receptor T cells. Therapevticheskiy Arkhiv. 2021;93(7):811–7 (In Russian). DOI: 10.26442/00403660.2021.07.200931.

20. Malakhova E.A., Pershin D.E., Vedmedskaia V.A., et al. Comparative characterization of the cell composition and functional properties of anti-CD19 biomedical cell products manufactured using the CliniMACS Prodigy and G-Rex platforms. Voprosy Gematologii/Onkologii I Immunopatologii v Peditrii. 2024;23(2):128–39 (In Russian). DOI: 10.24287/1726-1708-2024-23-2-128-139.

Information about the authors

Olga A. Aleshina*, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of Cellular and Immune Therapy, hematologist, Department of Hematology and Chemotherapy of Acute Leukemia and Lymphomas, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: dr.gavrilina@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9969-8482>

Ekaterina S. Kotova, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, day patient department for oncology and chemotherapy of hemoblastosis and hematopoietic depression, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: 2017e.s.kotova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7968-1923>

Gennadiy M. Galstyan, Dr. Sci. (Med.), Head of the Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: gengalst@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8818-8949>

Apollinariya V. Bogolyubova, Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Translational Immunology, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: apollinariya.bogolyubova@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8664-6341>

Siranush A. Nalbandyan, Physician, Resuscitation and Intensive Care Department, National Medical Research Center for Hematology, e-mail: siranushik1995@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3009-156X>

Масчан Михаил Александрович, доктор медицинских наук, заместитель генерального директора, директор Института молекулярной и экспериментальной медицины ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mmaschan@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>.

Иванова Наталия Олеговна, молекулярный биолог лаборатории трансляционной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ivanova.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4725-6391>

Сердюк Яна Викторовна, научный сотрудник лаборатории трансляционной иммунологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: serdyuk.ya.v@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1573-7614>

Баракова Динара Алибековна, начальник отдела технологического контроля ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: barakova.d@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5985-3992>

Теляшов Максим Александрович, трансфузиолог отделения забора гемопоэтических стволовых клеток, обработки и хранения костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: ticktackkk@icloud.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7053-703>

Першин Дмитрий Евгеньевич, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией трансплантационной иммунологии и иммунотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: dimprsh@icloud.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

Малахова Екатерина Андреевна, младший научный сотрудник лаборатории генно-инженерных технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: mallahovka@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7334-0706>

Казаченок Алексей Сергеевич, врач лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: alexeykazachenok@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0497-9175>

Michail M. Maschan, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director, Director of the Institute of Molecular and Experimental Medicine, National Scientific and Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev,
e-mail: mmaschan@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1735-0093>

Natalia O. Ivanova, Molecular biologist, Laboratory of Translational Immunology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: ivanova.n@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4725-6391>

Yana V. Serdyuk, Researcher, Laboratory of Translational Immunology, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: serdyuk.ya.v@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1573-7614>

Dinara A. Barakova, Head of the Technological control Department, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: barakova.d@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-5985-3992>

Maksim A. Telyashov, Transfusiologist, Department for the Collection of Hematopoietic Stem Cells, Processing and Storage of Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cells, National Medical Research Centre for Hematology,
e-mail: ticktackkk@icloud.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7053-7039>

Dmitry E. Pershin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Immunotherapy, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: dimprsh@icloud.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6148-7209>

Ekaterina A. Malakhova, Junior Researcher, Laboratory of Genetic Engineering Technologies, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: mallahovka@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7334-0706>

Alex S. Kazachenok, Laboratory diagnostics physician, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: alexeykazachenok@gmail.com
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0497-9175>

Музалевский Яков Олегович, врач лабораторной диагностики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: Yakov.Muzalevsky@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3513-8299>

Кузьмина Лариса Анатольевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии гемобластозов и трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Троицкая Вера Витальевна, доктор медицинских наук, первый заместитель директора по лечебной работе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Паровичникова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, член-корр. РАН, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

* **Автор, ответственный за переписку**

Поступила: 01.10.2025

Принята к печати: 13.11.2025

Yakov O. Muzalevskii, Laboratory diagnostics physician, Dmitriy Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology,
e-mail: Yakov.Muzalevsky@dgoi.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3513-8299>

Larisa A. Kuzmina, Cand. Sci. (Med.), Head of the Department of chemotherapy for hemoblastosis and bone marrow and hemopoietic stem cell transplantation, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: kuzlara@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6201-6276>

Vera V. Troitskaya, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director General for Medicine, National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: troitskaya.v@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4827-8947>

Elena N. Parovichnikova, Dr. Sci. (Med.), Corresponding Member of the RAS, CEO the National Medical Research Center for Hematology,
e-mail: parovichnikova.e@blood.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

* **Corresponding author**

Received 01 Oct 2025

Accepted 13 Nov 2025