Российский иммунологический журнал
2025, Т. 28, № 4, стр. 939-946

Краткие сообщения
Short communications

Russian Journal of Immunology / Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal
2025, Vol. 28, № 4, pp. 939-946

ИММУННЫЙ СТАТУС И ЭКСПРЕССИЯ МОЛЕКУЛ HLA-E, HLA-G И HLA-DR НА КОНВЕНЦИОНАЛЬНЫХ Т-ЛИМФОЦИТАХ У ПАЦИЕНТОВ СО МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ ДО И ПОСЛЕ АУТОЛОГИЧНОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КРОВЕТВОРНЫХ КЛЕТОК

Скачков И.П.[1, 2], Актанова А.А.[1, 2], Денисова В.В.[2], Пашкина Е.А.[1, 2]

[1] ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия
[2] ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия

Резюме. Множественная миелома (ММ) – это неизлечимое заболевание с частым рецидивирующим течением, одним из методов терапии которого является применение высокодозной химиотерапии (ВХТ) с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК). Одним из препятствий для достижения длительной ремиссии является опухолевое микроокружение, иммуносупрессивные эффекты которого реализуются в том числе за счет неклассических молекул HLA класса Ib – HLA-E и HLA-G. Эти молекулы взаимодействуют с ингибиторными рецепторами (NKG2A/CD94 для HLA-E; ILT2, ILT4, KIR2DL4 для HLA-G) на поверхности NK- и Т-лимфоцитов, блокируя их цитотоксическую активность и способствуя ускользанию опухоли от иммунного надзора. В отличие от них, классическая молекула HLA-DR играет противоположную роль, усиливая противоопухолевый иммунитет через активацию $CD4^+$Т-хелперов. В данной работе, при помощи метода проточной цитометрии, был проведен сравнительный анализ экспрессии молекул HLA-G/E/DR одновременно с исследованием основных популяций иммунокомпетентных клеток ($CD4^+$, $CD8^+$, NK-, NKT-клетки, В-лимфоциты, моноциты), у 10 пациентов с ММ до и после ВХТ с ауто-ТГСК и у 8 здоровых доноров. Результаты показали, что после терапии у пациентов наблюдалось значительное снижение общего пула Т-лимфоцитов, включая субпопуляции $CD8^+$ и $CD4^+HLA\text{-}G^+$ ($p < 0,05$), что отражает кумулятивный иммуносупрессивный эффект режима кондиционирования на основе мелфалана. Уменьшение количества $CD4^+HLA\text{-}G^+$ клеток,

Адрес для переписки:
Актанова Алина Александровна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»
630099, Россия, г. Новосибирск, ул. Ядринцевская, 14.
Тел.: 8 (383) 227-01-35.
E-mail: aktanova_al@mail.ru

Address for correspondence:
Alina A. Aktanova
Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology
14 Yadrintsevskaya St
Novosibirsk
630099 Russian Federation
Phone: +7 (383) 227-01-35.
E-mail: aktanova_al@mail.ru

Образец цитирования:
И.П. Скачков, А.А. Актанова, В.В. Денисова, Е.А. Пашкина «Иммунный статус и экспрессия молекул HLA-E, HLA-G и HLA-DR на конвенциональных Т-лимфоцитах у пациентов со множественной миеломой до и после аутологичной трансплантации стволовых кроветворных клеток» // Российский иммунологический журнал, 2025. Т. 28, № 4. С. 939-946.
doi: 10.46235/1028-7221-17253-ISA

© Скачков И.П. и соавт., 2025
Эта статья распространяется по лицензии Creative Commons Attribution 4.0

For citation:
I.P. Skachkov, A.A. Aktanova, V.V. Denisova, E.A. Pashkina "Immune status and expression of HLA-E, HLA-G and HLA-DR molecules on conventional T lymphocytes in patients with multiple myeloma before and after autologous hematopoietic stem cell transplantation", Russian Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskiy Zhurnal, 2025, Vol. 28, no. 4, pp. 939-946.
doi: 10.46235/1028-7221-17253-ISA

© Skachkov I.P. et al., 2025
The article can be used under the Creative Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-17253-ISA

обладающих регуляторными свойствами и способных подавлять иммунный ответ, может свидетельствовать о частичном разрушении опухолевой ниши. При этом парадоксальное увеличение доли $CD8^+$T-лимфоцитов на фоне общей лимфопении, вероятно, связано с клональной экспансией антиген-специфичных популяций с фенотипом «истощенных» Т-клеток, что требует дальнейшего изучения. Полученные результаты подчеркивают дуалистическую роль HLA-молекул в патогенезе ММ: HLA-E/G выступают ключевыми медиаторами иммуносупрессии, тогда как HLA-DR потенцирует противоопухолевый ответ. Обнаруженный дисбаланс открывает новые перспективы для дальнейшего изучения роли молекул HLA в рамках опухолевого процесса, что может быть использовано для персонализированной терапии, включая таргетную блокаду рецепторов NKG2A/LILRB1 или молекул HLA Ib и разработку прогностических моделей на основе комплексного анализа HLA-G/E/DR-экспрессии.

Ключевые слова: множественная миелома, HLA-G, HLA-E, HLA-DR, высокодозная химиотерапия, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, иммуносупрессия, проточная цитометрия

IMMUNE STATUS AND EXPRESSION OF HLA-E, HLA-G AND HLA-DR MOLECULES ON CONVENTIONAL T LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH MULTIPLE MYELOMA BEFORE AND AFTER AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Skachkov I.P.[a, b], Aktanova A.A.[a, b], Denisova V.V.[b], Pashkina E.A.[a, b]

[a] *Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation*
[b] *Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation*

Abstract. Multiple myeloma (MM) is an incurable disease with common recurrence after treatment, including high-dose chemotherapy (HDC) followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT). Tumor microenvironment is a factor of achieving long-term remission. Its immunosuppressive effects are mediated due to non-classical HLA class Ib molecules, i.e., HLA-E and HLA-G. These molecules interact with inhibitory receptors (NKG2A/CD94 for HLA-E; ILT2, ILT4, KIR2DL4 for HLA-G) on the surface of NK and T lymphocytes, blocking their cytotoxic activity and facilitating tumor evasion from immune surveillance. In contrast, the classical HLA-DR molecule plays an opposite role, enhancing antitumor immunity through the activation of $CD4^+$T helpers. In this study, a comparative analysis of HLA-G/E/DR expression and counts of main immunocompetent cell populations ($CD4^+$, $CD8^+$, NK, NKT cells, B lymphocytes, monocytes) were performed by flow cytometry method in 10 patients with MM before and after HDC with auto-HSCT, and in 8 healthy volunteers. The results showed that, after therapy, the patients had a significant decrease of total $CD3^+$T lymphocyte counts, including $CD8^+$ and $CD4^+HLA\text{-}G^+$ subpopulations ($p < 0.05$), thus reflecting a cumulative immunosuppressive effect of melphalan-based conditioning. A decreased number of $CD4^+HLA\text{-}G^+$ cells, which have regulatory properties and are capable of suppressing the immune response, may indicate partial destruction of the tumor niche. At the same time, a paradoxically increased proportion of $CD8^+$T lymphocytes, along with general lymphopenia, may be associated with clonal expansion of antigen-specific populations with “exhausted” T cell phenotype which requires further study. The results obtained suggest a dualistic role of HLA molecules in pathogenesis of MM: HLA-E/G act as key mediators of immunosuppression, while HLA-DR potentiates antitumor response. The discovered imbalance opens up new prospects for further studies of a role of HLA molecules in the tumor process, which may be applied to personalized therapy, including targeted blockade of NKG2A/LILRB1 receptors or HLA Ib molecules, and development of prognostic models based on a comprehensive analysis of HLA-G/E/DR expression.

Keywords: multiple myeloma, HLA-G, HLA-E, HLA-DR, high-dose chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation autologous, immunosuppression, flow cytometry

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Новосибирской области (соглашение № МЛ-1 от 26 октября 2023 г.).

Введение

HLA-G и HLA-E относятся к семейству Ib класса HLA, которое в отличие от молекул HLA-IA (HLA-A, HLA-B и HLA-C) является неклассическим и характеризуется ограниченным полиморфизмом и небольшим количеством аллелей. Неклассические молекулы HLA-I играют роль в контроле над эффекторными цитотоксическими клетками путем связи с ингибиторными рецепторами на их поверхности. Так, молекула HLA-G способна связываться с четырьмя ингибиторными рецепторами, экспрессируемыми иммунными клетками: ILT2 на NK-клетках, Т- и В-лимфоцитах; ILT4 на миелоидных клетках; KIR2DL4 на NK-клетках и Т-лимфоцитах; и CD160 на NK-клетках и Т-лимфоцитах. В свою очередь, молекула HLA-E способна связываться с ингибиторным рецептором NKG2A/CD94, к которому имеет сродство в шесть раз выше, чем к активирующему рецептору NKG2C/CD94 [9], влияя тем самым на активность NK- и Т-клеток, экспрессирующих эти рецепторы. В физиологических условиях молекулы HLA-G и HLA-E играют критическую роль в иммунной толерантности, опосредуя защиту полуаллогенного плода от материнских NK-клеток через взаимодействие с ингибиторными рецепторами (LILRB1, NKG2A/CD94). В трансплантологии мембраносвязанная форма HLA-G, взаимодействуя с рецептором KIR2DL4, индуцирует иммуносупрессивный фенотип дендритных клеток, снижая риск отторжения аллотрансплантата [10]. Однако при онкологических патологиях неклассические молекулы HLA Ib становятся инструментом уклонения трансформированных клеток от иммунного надзора: их экспрессия блокирует распознавание и уничтожение злокачественных клеток, способствуя прогрессии заболевания. Особую клиническую значимость представляет выявленный «HLA-G/E-ассоциированный фенотип» при раке молочной железы, характеризующийся 3,5-кратным повышением риска прогрессии (HR = 3,52; 95% ДИ 2,17-5,71) и резистентностью к PD-1-таргетной терапии, демонстрируя наихудший клинический исход [6]. Еще одним опухолевым заболеванием, в патогенезе которого играют роль нарушения иммунного баланса, связанные с экспрессией молекул HLA-G и HLA-E, является множественная миелома (ММ), которая характеризуется бесконтрольной пролиферацией в костном мозге клона предшественников В-лимфоцитов, которые сохраняют способность к дифференцировке до плазматических клеток и в большинстве случаев продуцируют патологический моноклональный иммуноглобулин или его фрагменты. Заболеваемость ММ насчитывает до 10-15% среди опухолей системы крови. Современные терапевтические подходы, включая применение ингибиторов протеасом (бортезомиб, карфилзомиб) и иммуномодулирующих препаратов (леналидомид, помалидомид), а также проведение высокодозной химиотерапии (ВХТ) с последующей трансплантацией аутологичных гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК), позволили увеличить медиану общей выживаемости пациентов с ММ до 5-10 лет. Однако, несмотря на достижение ремиссии у большинства пациентов, прогрессирование заболевания остается неизбежным. ВХТ с последующей ауто-ТГСК остается ключевым терапевтическим подходом для пациентов с ММ, обеспечивая циторедукцию опухолевой массы за счет деплеции злокачественного клона, а также вызывая «иммунологическую перезагрузку» (immune reset) через индуцированную лимфопению, которая создает условия для периферической экспансии зрелых лимфоцитов [1]. Однако эффективность иммунологической перезагрузки при ауто-ТГСК может варьировать в зависимости от молекулярно-генетического профиля заболевания, особенно при наличии таких прогностически значимых аббераций, как транслокация t(4;14), ассоциированная с гиперэкспрессией гена MMSET (WHSC1) и FGFR3 [5], что усиливает пролиферацию и выживаемость опухолевых клонов, а также коррелирует с повышенной экспрессией молекулы HLA-E [13], что приводит к дисрегуляции взаимодействий между неопластическими плазматическими клетками и элементами костномозговой ниши, что способствует формированию иммуносупрессивного микроокружения [11]. В этом процессе ключевую роль играют молекулы HLA-E и HLA-G, которые поддерживают гипоксическое состояние через подавление VEGF-опосредованного ангиогенеза, создают порочный круг опухолевой персистенции за счет HIF-1α-зависимой регуляции своей экспрессии [7] и обеспечивают селективное преимущество злокачественных клонов через ингибирование цитотоксических NK-клеток, индукцию Treg-лимфоцитов путем трогоцитоза HLA-G с поверхности плазматических клеток, блокаду антиген-презентирующей функции [3]. В то время как неклассические молекулы HLA-G и HLA-E играют ключевую роль в иммуносупрессии через ингибирование врожденного иммунитета, классическая молекула HLA-DR (HLA класса II) выполняет принципиально иную функцию в патогенезе ММ. В отличие от иммуносупрессивных эффектов HLA-G/E,

снижение экспрессии HLA-DR на антиген-презентирующих клетках приводит к нарушению презентации опухолевых антигенов, дефициту активации $CD4^+$Т-хелперов, формированию иммунологически «холодного» микроокружения [2], когда увеличение экспрессии, наоборот, ассоциируется с усилением противоопухолевого иммунного ответа. Так, у пациентов с плоскоклеточным раком гортани высокая экспрессия HLA-DR на опухолевых клетках коррелировала со снижением частоты рецидивов и улучшением общей выживаемости, при этом микроокружение таких опухолей характеризовалось значительной инфильтрацией Т-лимфоцитов [8]. Несмотря на ключевую роль HLA-молекул в иммунном ответе при ММ, до настоящего времени отсутствовали комплексные исследования, оценивающие координированную экспрессию иммуносупрессивных (HLA-E, HLA-G) и иммунорегуляторных (HLA-DR) молекул на иммунокомпетентных клетках. Настоящая работа впервые предоставляет системный анализ этой триады HLA-маркеров, что в дальнейшем позволит раскрыть их взаимосвязь уклонения опухоли от иммунного надзора и клиническими исходами. Цель настоящей работы – определение изменений в соотношении субпопуляций лимфоцитов, в том числе экспрессирующих HLA-E, HLA-G и HLA-DR, а также основных популяций иммунокомпетентных клеток у пациентов с ММ после проведения высокодозной химиотерапии и аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Материалы и методы

В исследовании приняли участие пациенты с ММ (n = 10; средний возраст 62,2±2,7 года), которым в период с сентября 2024 г. по январь 2025 г. на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии» были выполнены ВХТ и ауто-ТГСК. Критерии включения лиц в исследование: пациенты мужского и женского пола с диагнозом «ММ» в возрасте от 18 до 65 лет, заболевание, которых соответствовало II или III клинической стадии по системе Durie–Salmon, а также наличие полной или очень хорошей частичной ремиссии на момент включения в исследование. Контрольную группу составили условно здоровые доноры (n = 8; средний возраст 44,6±4,7 года) после подписания добровольного информирования согласия. Критерии включения участников в контрольную группу: здоровые доноры мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет, не имеющие в анамнезе аутоиммунных заболеваний, онкологических патологий, а также хронических или рецидивирующих вирусных инфекций. Мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) у пациентов проводили с использованием циклофосфамида (2-4 г/м^2) с последующей инфузией гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (5 мкг/кг/день) в течение 4-5 дней до достижения концентрации $CD34^+CD45^+$ клеток в периферической крови (ПК) не менее 10^4/мл. Режим кондиционирования включал введение мелфалана в дозе 140-200 мг/м^2, адаптированной с учетом сопутствующих заболеваний. После ауто-ТГСК все пациенты получали поддерживающую терапию бортезомибом или леналидомидом. Забор образцов крови осуществляли после подписания информированного согласия. Оценку субпопуляций Т-лимфоцитов, экспрессирующих HLA-E, HLA-G и HLA-DR, а также NK-, NKT-клеток, В-лимфоцитов и моноцитов проводили в образцах периферической крови пациентов в два этапа: до начала кондиционирования (в среднем за 7 дней до ауто-ТГСК) и после процедуры в день выхода из лейкопении (лейкоциты $> 1 \times 10^9$/л, в среднем на 14-й день). Относительное содержание клеточных популяций ($CD4^+$, $CD4^+$HLA-E^+, $CD4^+$HLA-G^+, $CD4^+$HLA- DR^+, $CD8^+$, $CD8^+$HLA-E^+, $CD8^+$HLA-G^+, $CD8^+$HLA-DR^+, В-клетки, NK/NKT-клетки, моноциты) анализировали методом проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител: анти-CD19 (APC), анти-CD4 (APC/Cy7), анти-CD45 (PE/Cy7), анти-CD14 (PerCP), анти-CD3 (FITC) + анти-CD16/56 (PE), анти-CD8a (PE/Cy7), анти-HLA-G (PE), анти-HLA-E (PerCP/Cy5,5), анти-HLA-DR (APC) (BioLegend, США). Клетки инкубировали с антителами в темноте при комнатной температуре в течение 20 минут, после чего промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) с добавлением 0,5% фетальной бычьей сыворотки (FCS, Hyclone, США). Данные регистрировали на проточном цитофлуориметре LongCyte™ (модель C3140, Challenbio, Китай) с последующим анализом в программе ModelFlower. Статистическую обработку выполняли в GraphPad Prism 10.4.1 (США) с применением критериев Манна–Уитни и Уилкоксона. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом (25-75-й процентили). Уровень статистической значимости установлен при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наши данные демонстрируют снижение пула Т-лимфоцитов, включая $CD8^+$ и $CD4^+$HLA-G^+ субпопуляции (рис. 1A-B), у пациентов с ММ после ауто-ТГСК, что отражает кумулятивный

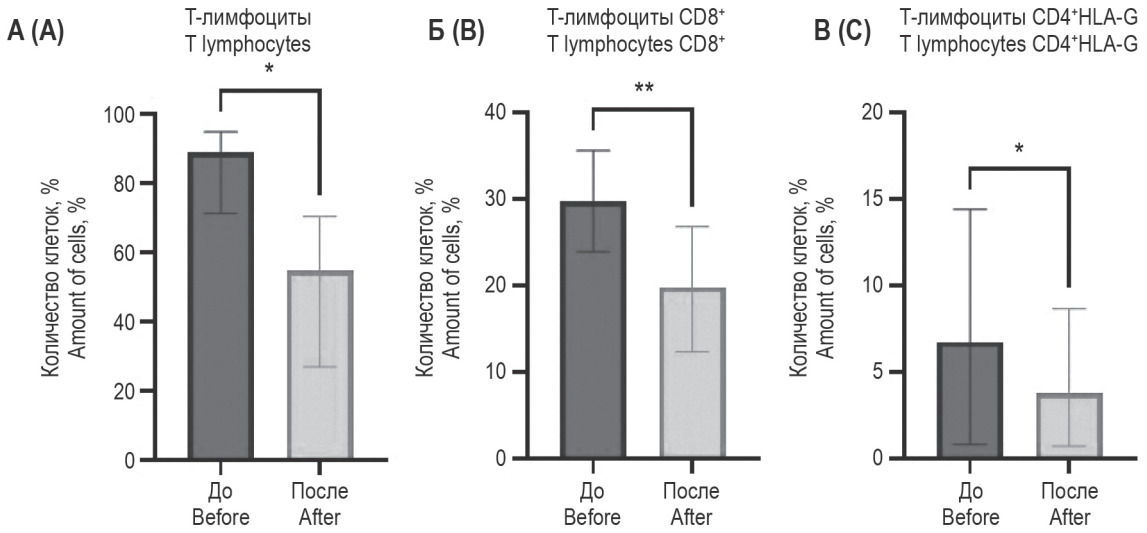

Рисунок 1. Относительное количество CD3⁺Т-лимфоцитов (А), CD8⁺Т-лимфоцитов (Б), CD4⁺HLA-G⁺Т-лимфоцитов (В) за 7 дней до аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) и на 14-й день после ауто-ТГСК

Примечание. Критерий Уилкоксона, данные представлены в виде медианы с интерквартильным размахом – Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$). * – статистически значимые различия (p < 0,05).

Figure 1. Relative number of CD3⁺T lymphocytes (A), CD8⁺T lymphocytes (B), CD4⁺HLA-G⁺T lymphocytes (C) 7 days before autologous hematopoietic stem cell transplantation (auto-HSCT) and on day 14 after auto-HSCT

Note. Wilcoxon test, data are presented as median with interquartile range – Me ($Q_{0.25}$-$Q_{0.75}$). *, statistically significant differences (p < 0.05).

иммуносупрессивный эффект высокодозной химиотерапии и кондиционирования мелфаланом. Особый интерес представляет деплеция $CD4^+HLA\text{-}G^+$ клеток (рис. 1В), которые формируют толерантную нишу для опухоли, являясь регуляторными клетка и в норме экспрессируя LILRB1/2 и TGF-β [14].

Снижение их числа может отражать не только эффект терапии, но и свидетельствовать о нарушении механизмов HLA-G-опосредованного подавления противоопухолевого иммунного ответа [4]. Увеличение доли NK-клеток при одновременном снижении NKT-популяции (рис. 2А, Б) свидетельствует о переключении иммунного ответа на врожденные механизмы цитотоксичности, характерные для фенотипа «иммунного истощения» при ММ.

При этом парадоксальное увеличение $CD8^+$Т-клеток (рис. 3А), несмотря на общую лимфопению, может отражать клональную экспансию антиген-специфичных популяций с фенотипом exhausted T cells, что требует дальнейшего подтверждения. Примечательно, что полученные нами данные о преобладании $CD8^+$Т-лимфоцитов у пациентов с ММ (рис. 3А) согласуются с современной концепцией хронической антиген-индуцированной Т-клеточной дисфункции [15].

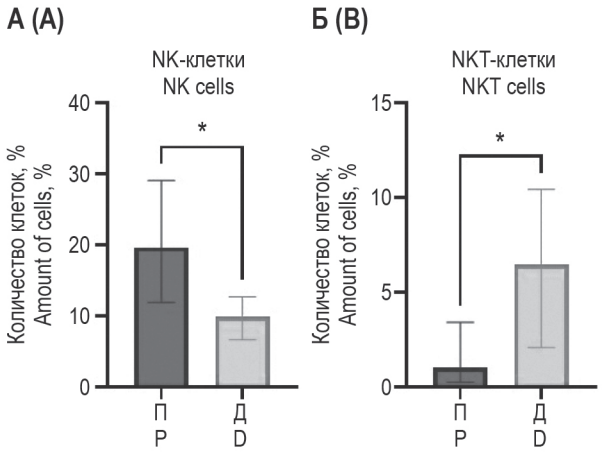

Рисунок 2. Относительное количество NK-клеток (А) и NKT-клеток (Б) у пациентов с множественной миеломой за 7 дней до ауто-ТГСК в сравнении с условно здоровыми донорами

Примечание. Критерий Манна–Уитни, данные представлены в виде Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$), где П – пациенты, Д – доноры. * – статистически значимые различия (p < 0,05).

Figure 2. Relative number of NK cells (A) and NKT cells (B) in patients with multiple myeloma 7 days before auto-HSCT compared to conditionally healthy donors

Note. Mann–Whitney test, data are presented as Me ($Q_{0.25}$-$Q_{0.75}$), where P – patients, D – donors. *, statistically significant differences (p < 0.05).

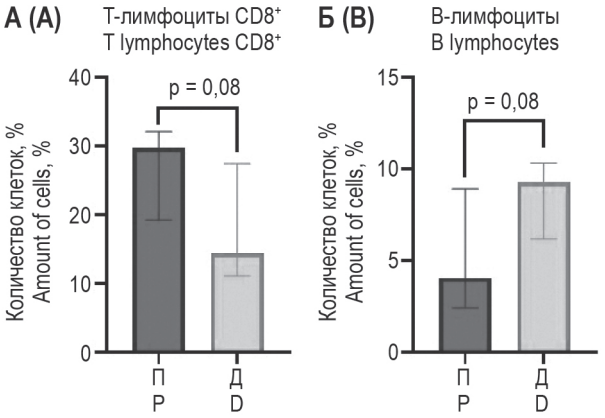

Рисунок 3. Относительное количество CD8⁺Т-лимфоцитов (А) и В-лимфоцитов (Б) у пациентов с множественной миеломой за 7 дней до ауто-ТГСК в сравнении с условно здоровыми донорами

Примечание. Критерий Манна–Уитни, данные представлены в виде Me ($Q_{0,25}$-$Q_{0,75}$), где П – пациенты, Д – доноры. p = 0,08 – критерий значимости на уровне тенденции.

Figure 3. Relative number of CD8⁺T lymphocytes (A) and B lymphocytes (B) in patients with multiple myeloma 7 days before auto-HSCT in comparison with conditionally healthy donors

Note. Mann–Whitney test, data are presented as Me ($Q_{0.25}$-$Q_{0.75}$), where P – patients, D – donors. p = 0.08, significance criterion at the trend level.

Также у пациентов наблюдается низкое количество В-лимфоцитов на уровне тенденции по сравнению с группой доноров (рис. 3Б).

Заключение

Дисрегуляция иммунного микроокружения при ММ обусловлена динамическим взаимодействием между опухолевыми клетками и компонентами иммунной системы, где молекулы HLA класса Ib (HLA-E, HLA-G) и класса II (HLA-DR) выступают ключевыми иммунорегуляторными элементами. Их дуалистическая роль – подавление эффекторных функций NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов с одной стороны, и потенцирование антиген-презентирующей способности дендритных клеток – с другой, подчеркивает сложность иммунного ответа при ММ. Детальная характеристика паттернов экспрессии этих молекул на различных субпопуляциях иммунокомпетентных клеток не только в периферической крови, но и в костномозговой нише может раскрыть новые аспекты иммуносупрессии и резистентности к терапии. Интеграция данных мультипараметрического проточного цитометрического анализа и транскриптомного анализа позволит не только идентифицировать прогностические биомаркеры, но и разработать персонализированные стратегии, направленные на восстановление иммунного надзора – включая, например, блокаду иммунных чекпоинтов и таргетное редактирование HLA-сигнальных путей.

Список литературы / References

1. Баторов Е.В., Сергеевичева В.В., Аристова Т.А., Сизикова С.А., Ушакова Г.Ю., Гилевич А.В., Шевела Е.Я., Останин А.А., Черных Е.Р. Экспрессия ингибиторных сигнальных молекул PD-1 И TIM-3 Т-лимфоцитами в раннем посттрансплантационном периоде у больных множественной миеломой // Гематология и трансфузиология, 2021. Т. 66, № 4. С. 499-511. [Batorov E.V., Sergeevicheva V.V., Aristova T.A., Sizikova S.A., Ushakova G.Y., Gilevich A.V., Shevela E.A., Ostanin A.A., Chernykh E.R. Expression of PD-1 and TIM-3 inhibitory checkpoint molecules by T lymphocytes in early post-transplant period in multiple myeloma patients. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology, 2021, Vol. 66, no. 4, pp. 499-511.* (In Russ.)]

2. Accolla R.S., Ramia E., Tedeschi A., Forlani G. CIITA-driven MHC class II expressing tumor cells as antigen presenting cell performers: toward the construction of an optimal anti-tumor vaccine. *Front. Immunol., 2019, Vol. 10, 1806.* doi: 10.3389/fimmu.2019.01806.

3. Brown R., Kabani K., Favaloro J., Yang S., Ho P.J., Gibson J., Fromm P., Suen H., Woodland N., Nassif N., Hart D., Joshua D. CD86⁺ or HLA-G⁺ can be transferred via trogocytosis from myeloma cells to T cells and are associated with poor prognosis. *Blood, 2012, Vol. 120, no. 10, pp. 2055-2063.*

4. Brown Ross D., Kabani K., Yang S., Aklilu E., Joy P., Gibson J., Joshua D.E. HLA-G and CD86 Expression on malignant plasma cells convey a poor prognosis and immunoregulate T cells in patients with myeloma. *Blood, 2010, Vol. 116, no. 21, 983.* doi: 10.1182/blood.V116.21.983.983.

5. Cardona-Benavides I.J., de Ramón C., Gutiérrez N.C. Genetic abnormalities in multiple myeloma: prognostic and therapeutic implications. *Cells. 2021, Vol. 10, no. 2, 336.* doi: 10.3390/cells10020336.

6. de Kruijf E.M., Sajet A., van Nes J.G., Natanov R., Putter H., Smit V.T., Liefers G.J., van den Elsen P.J., van de Velde C.J., Kuppen P.J. HLA-E and HLA-G expression in classical HLA class I-negative tumors is of prognostic value for clinical outcome of early breast cancer patients. *J. Immunol., 2010, Vol. 185, no. 12, pp. 7452-7459.*

7. Garziera M., Scarabel L., Toffoli G. Hypoxic modulation of HLA-G expression through the metabolic sensor HIF-1 in human cancer cells. *J. Immunol. Res., 2017, Vol. 2017, 4587520.* doi: 10.1155/2017/4587520.

8. Heng Y., Zhu X., Wu Q., Lin H., Ding X., Tao L., Lu L. High expression of tumor HLA-DR predicts better prognosis and response to anti-PD-1 therapy in laryngeal squamous cell carcinoma. *Transl. Oncol., 2023, Vol. 33, 101678.* doi: 10.1016/j.tranon.2023.101678.

9. Kaiser B.K., Pizarro J.C., Kerns J., Strong R.K. Structural basis for NKG2A/CD94 recognition of HLA-E. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2008, Vol. 105, no. 18, pp. 6696-6701.*

10. Le Maoult J., Rouas-Freiss N., Le Discorde M., Moreau P., Carosella E.D. HLA-G in organ transplantation. *Pathol. Biol. (Paris), 2004, Vol. 52, no. 2, pp. 97-103.* (In French)

11. Lv J., Sun H., Gong L., Wei X., He Y., Yu Z., Liu L., Yi S., Sui W., Xu Y., Deng S., An G., Yao Z., Qiu L., Hao M. Aberrant metabolic processes promote the immunosuppressive microenvironment in multiple myeloma. *Front. Immunol., 2022, Vol. 13, 1077768.* doi: 10.3389/fimmu.2022.1077768.

12. Mendonça de Pontes R., Flores-Montero J., Sanoja-Flores L., Puig N., Pessoa de Magalhães R.J., Corral-Mateos A., Salgado A.B., García-Sánchez O., Pérez-Morán J., Mateos M.V., Burgos L., Paiva B., Te Marvelde J., van der Velden V.H.J, Aguilar C., Bárez A., García-Mateo A., Labrador J., Leoz P., Aguilera-Sanz C., Durie B., van Dongen J.J.M., Maiolino A., Sobral da Costa E., Orfao A. B-cell regeneration profile and minimal residual disease status in bone marrow of treated multiple myeloma patients. *Cancers, 2021, Vol. 13, no. 7, 1704.* doi: 10.3390/cancers13071704.

13. Ozga M., Zhao Q., Huric L., Miller C., Rosko A., Khan A., Umyarova E., Benson D., Cottini F. Concomitant $1q^+$ and t(4;14) influences disease characteristics, immune system, and prognosis in double-hit multiple myeloma. *Blood Cancer J., 2023, Vol. 13, no. 1, 167.* doi: 10.1038/s41408-023-00943-2.

14. Pankratz S., Bittner S., Herrmann A.M., Schuhmann M.K., Ruck T., Meuth S.G., Wiendl H. Human $CD4^+$ HLA-G^+ regulatory T cells are potent suppressors of graft-versus-host disease in vivo. *FASEB J., 2014, Vol. 28, no. 8, pp. 435-445.*

15. Żyłka K., Kubicki T., Gil L., Dytfeld D. T-cell exhaustion in multiple myeloma. *Expert Rev. Hematol., 2024, Vol, 17, no. 7, pp. 295-312.*

Авторы:

Скачков И.П. *— студент ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ; лаборант-исследователь лаборатории регуляции иммунного ответа ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии», г. Новосибирск, Россия*

Актанова А.А. *— младший научный сотрудник лаборатории клинической иммунопатологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»; ассистент кафедры клинической иммунологии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия*

Authors:

Skachkov I.P., *Student, Novosibirsk State Medical University; Junior Researcher, Laboratory of Regulation of the Immune Response, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation*

Aktanova A.A., *Junior Researcher, Laboratory of Clinical Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; Assistant Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation*

Денисова В.В. *— к.м.н., врач-гематолог, заведующая отделением гематологии с блоком трансплантологии костного мозга Клиники иммунопатологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия*

Пашкина Е.А. *— к.б.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией регуляции иммуного ответа ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фундаментальной и клинической иммунологии»; доцент ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Новосибирск, Россия*

Denisova V.V., *PhD (Medicine), Head, Hematology Department with the Bone Marrow Transplantation, Clinic of Immunopathology, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology, Novosibirsk, Russian Federation*

Pashkina E.A., *PhD (Biology), Senior Researcher, Head, Laboratory of Immune Response Regulation, Research Institute of Fundamental and Clinical Immunology; Associate Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation*

Поступила 30.04.2025
Отправлена на доработку 06.05.2025
Принята к печати 22.06.2025

Received 30.04.2025
Revision received 06.05.2025
Accepted 22.06.2025