

DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-106-117



# Новые перспективы в лечении пациентов с миелодиспластическим синдромом промежуточного-2 и высокого риска

Е.В. Морозова, Н.Ю. Цветков, М.В. Барабанщикова, К.С. Юровская, И.С. Моисеев

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022 Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8

**Контакты:** Елена Владиславовна Морозова [dr\\_morozova@mail.ru](mailto:dr_morozova@mail.ru)

В настоящее время терапевтическая тактика у пациентов с миелодиспластическим синдромом основана на проведении риск-адаптированной терапии с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, которая остается единственным радикальным методом лечения. Для пациентов, которым невозможно проведение трансплантации, остается актуальной проблема поиска новых методов лечения. Современные знания о патогенезе заболевания позволяют получить представления о ключевых путях, связанных с онкогенезом, и разработать новые эпигенетические методы лечения.

В обзоре рассмотрены терапевтические подходы, применяемые в настоящее время при лечении пациентов с миелодиспластическим синдромом групп низкого и высокого риска, а также продемонстрирована актуальность поиска новых методов таргетной и иммунотерапии. Освещены достижения в области таргетной терапии, в частности изучение биологии молекулы TIM3 и ее лигандов, новые данные клинических испытаний моноклональных антител против TIM3.

**Ключевые слова:** миелодиспластический синдром, гипометилирующие агенты, TIM3

**Для цитирования:** Морозова Е.В., Цветков Н.Ю., Барабанщикова М.В. и др. Новые перспективы в лечении пациентов с миелодиспластическим синдромом промежуточного-2 и высокого риска. Онкогематология 2022;17(4):106–117. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-106-117

## New perspectives in the treatment of patients with intermediate-2 and high-risk myelodysplastic syndrome

E. V. Morozova, N. Yu. Tsvetkov, M. V. Barabanshchikova, K. S. Yurovskaya, I. S. Moiseev

Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., Saint Petersburg 197022, Russia

**Contacts:** Elena Vladislavovna Morozova [dr\\_morozova@mail.ru](mailto:dr_morozova@mail.ru)

Currently, therapeutic tactics in patients with myelodysplastic syndrome is based on risk-adapted therapy followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, which remains the only radical method of treatment. For patients who cannot undergo transplantation, the problem of finding new methods of treatment remains urgent. Modern knowledge about the pathogenesis of the disease allows us to get an idea of the key pathways associated with oncogenesis and to develop new epigenetic methods of treatment.

**Aim.** To consider the therapeutic approaches currently used in the treatment of patients with myelodysplastic syndrome of low and high risk groups, as well as to demonstrate the relevance of the search for new methods of targeted and immunotherapy. In this review, we highlight the achievements in the field of targeted therapy, in particular, the study of the biology of the TIM3 molecule and its ligands, new data from clinical trials of anti-TIM3 monoclonal antibodies.

**Keywords:** myelodysplastic syndrome, hypomethylating agents, TIM3

**For citation:** Morozova E.V., Tsvetkov N.Yu., Barabanshchikova M.V. et al. New perspectives in the treatment of patients with intermediate-2 and high-risk myelodysplastic syndrome. Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(4):106–117. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-4-106-117

## Введение

Миелодиспластический синдром (МДС) представляет собой гетерогенную группу клональных заболеваний, в основе которых находится нарушение функции гемопоэтических стволовых клеток вследствие герминальных (особенно у детей и молодых взрослых) или соматических мутаций ряда генов и/или нарушения эпигенетической регуляции, а также неправильного функционирования микроокружения или иммунной системы противоопухолевого надзора [1].

## Основные клинические проблемы в лечении пациентов с миелодиспластическим синдромом

Ведение пациентов с МДС осложняется возрастом (в среднем 65–70 лет), наличием сопутствующей соматической патологии и плохой переносимостью программ системной полихимиотерапии. Кроме этого, при трансформации заболевания в острый миелоидный лейкоз (ОМЛ) прогноз значительно хуже, чем при первичном ОМЛ [2].

Неэффективный гемопоэз при МДС приводит к развитию анемии, тромбоцитопении и нейтропении. Анемия — наиболее распространенная форма цитопении у этой группы пациентов. Зависимость от трансфузий эритроцитов приводит к перегрузке железом, которая может развиваться сравнительно рано в связи со сниженной выработкой гепсидина в печени [3]. Тяжесть симптомов, связанных с повреждением органов-мишеней, в том числе сердечной недостаточности, может зависеть не только от концентрации железа в тканях, но и от продолжительности воздействия свободных ионов железа в плазме, способных вызвать оксидативный стресс. Кроме того, высокий уровень железа в плазме приводит к изменениям фенотипа атеросклеротических бляшек за счет накопления железа макрофагами, которые начинают более интенсивно вырабатывать активные формы кислорода [4]. В результате развивающегося оксидативного стресса происходит снижение уровня холестерина и накопление липополисахаридов низкой плотности, что способствует образованию пенистых клеток, прогрессированию воспаления, активации апоптоза и в конечном итоге дестабилизации атеросклеротических бляшек [5].

Нейтропения связана с высоким риском инфекционных осложнений, которые наиболее часто становятся причиной смерти пациентов с МДС [6, 7]. Кроме этого, нейтропения может усугубляться по мере проведения химиотерапии, в том числе на фоне лечения низкими дозами цитарабина. Применение колониестимулирующих факторов, как правило, малоэффективно и рассматривается только у пациентов, получающих химиотерапию [8].

Тромбоцитопения у пациентов с МДС также относится к неблагоприятным прогностическим факторам. Смертельные исходы, связанные с кровотечениями при МДС, составляют от 9 до 13 % случаев. Уровень

тромбоцитов при постановке диагноза учитывается при оценке риска с помощью прогностических шкал IPSS-R (пересмотренная Международная прогностическая шкала) и WIPSS (прогностическая шкала, основанная на классификации Всемирной организации здравоохранения) [9]. Кроме этого, снижение количества тромбоцитов более чем на 25 % в течение 6 мес после постановки диагноза также ассоциировано с неблагоприятным прогнозом заболевания [10]. При МДС также описаны функциональные дефекты тромбоцитов, хотя имеющихся данных пока недостаточно для однозначной оценки их клинической значимости [11].

## Алгоритмы терапии пациентов с миелодиспластическим синдромом

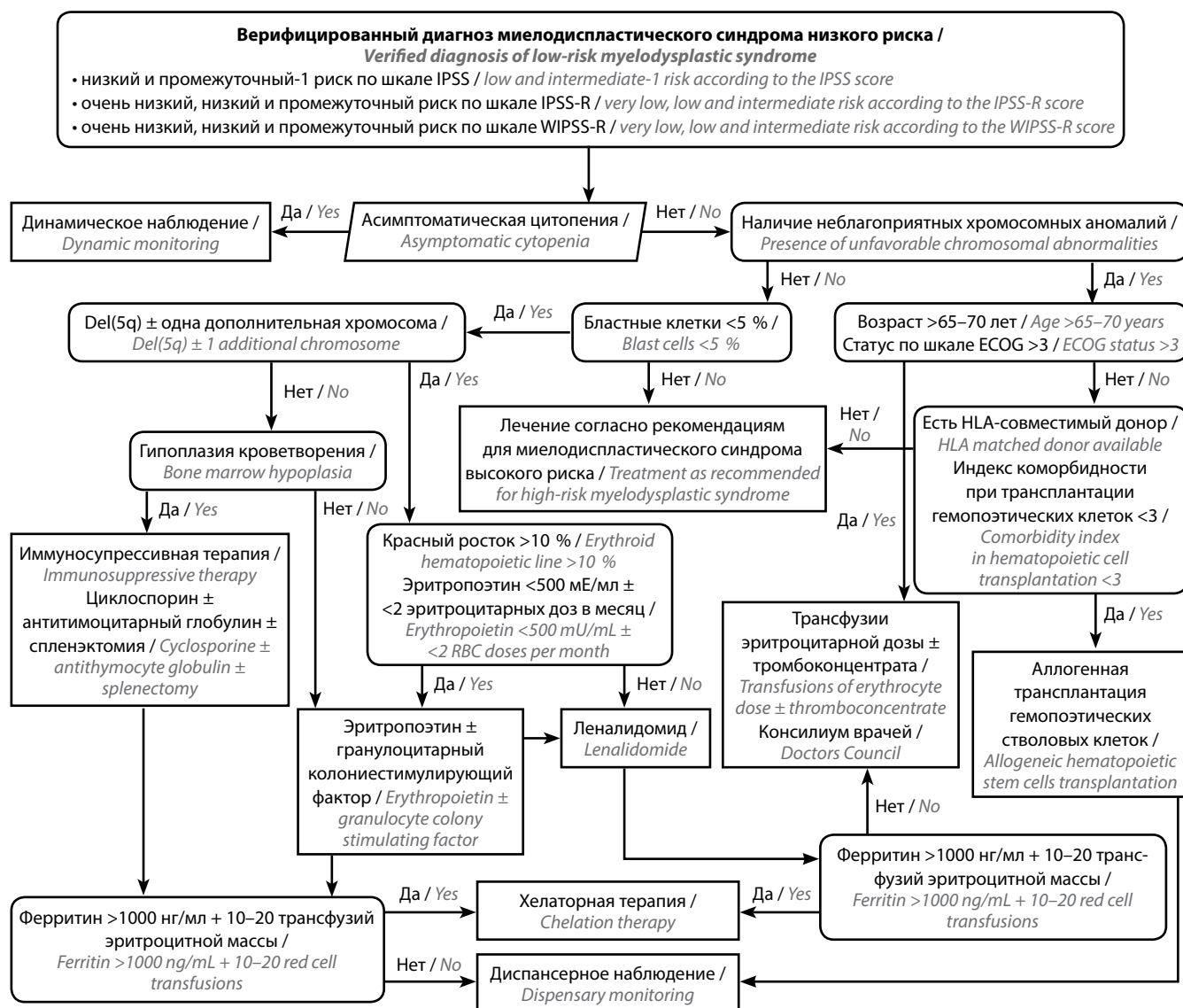
В настоящее время спектр терапевтических возможностей у пациентов с МДС ограничен и включает поддержку ростовыми факторами, применение иммуносупрессивной (циклоsporин А) и иммуномодулирующей (леналидомид) терапии, гипометилирующих агентов (ГМА) (5-азациитидин и децитабин), а также выполнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК).

### Низкий риск

На рис. 1 представлен алгоритм ведения пациентов с МДС низкого риска [8].

Пациентам с МДС низкого риска, у которых на момент постановки диагноза не выявлено клинически значимой цитопении, показано динамическое наблюдение. Лечение не способно предотвратить клональную эволюцию и требуется только в том случае, если в ходе наблюдения выявлено прогрессирование заболевания. При выборе оптимального метода лечения в группе низкого риска наиболее важны 2 параметра. В первую очередь это плазменный уровень эндогенного эритропоэтина, который является предиктором клинического ответа на эритропоэзстимулирующие агенты (ЭСА) [12]. При уровне эндогенного эритропоэтина <100 Ед/л вероятность ответа на ЭСА составляет около 70 %, в то время как при уровне эндогенного эритропоэтина >500 Ед/л применение ЭСА обычно не оправдано, поскольку частота ответов не превышает 10 %. Вторым фактором, оказывающим влияние на выбор терапии, — выявление 5q-синдрома. В этом случае значительно выше вероятность ответа на терапию леналидомидом, применение которого позволяет достичь независимости от трансфузий у 65–70 % и добиться цитогенетической ремиссии у 30–40 % пациентов [13, 14].

Для пациентов с МДС низкого риска, у которых выявлена не только анемия, но и другие тяжелые цитопении, оптимальная тактика лечения пока не ясна. Несмотря на то что уровень нейтрофилов можно скорректировать за счет применения ростовых факторов, пока не получено данных, свидетельствующих о том, что повышение уровня нейтрофилов на фоне стимуляции снижает число инфекционных эпизодов и улучшает



**Рис. 1.** Алгоритм ведения пациентов с миелодиспластическим синдромом низкого риска [8]. Здесь и на рис. 2: IPSS – Международная прогностическая шкала; IPSS-R – пересмотренная Международная прогностическая шкала; WIPSS – прогностическая шкала, основанная на классификации Всемирной организации здравоохранения; ECOG – Восточная объединенная онкологическая группа

**Fig. 1.** Management algorithm for patients with low risk myelodysplastic syndrome [8]. Here and in fig. 2: IPSS – International Prognostic Scoring System; IPSS-R – International Prognostic Scoring System Revised; WIPSS – a predictive score based on the World Health Organization classification; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

показатели выживаемости [15]. В то же время показано, что тромбопоэстимулирующие агенты (эльтромбопаг или ромиплостим) могут снизить потребность в переливании тромбоцитов и риск развития клинически значимых кровотечений у части пациентов с тяжелой тромбоцитопенией [16–19]. Согласно Национальным клиническим рекомендациям пациентам с МДС низкого риска с тромбоцитопенией без неблагоприятных аномалий кариотипа рекомендуется рассмотреть возможность назначения тромбопоэстимулирующих агентов в целях повышения количества тромбоцитов, снижения зависимости от трансфузий тромбоцитов и уменьшения проявлений геморрагического синдрома [8]. У пациентов групп низкого и промежуточного-1 риска может также рассматриваться

возможность применения иммуносупрессивной терапии (циклоsporин А, такролимус или антилимфоцитарный глобулин).

### Высокий риск

На рис. 2 представлен алгоритм ведения пациентов с МДС высокого риска [8].

К этой прогностически неблагоприятной группе относятся пациенты подгрупп промежуточного-2, высокого и очень высокого риска по шкале IPSS-R. Пациенты группы высокого риска имеют низкие показатели общей выживаемости (0,4–1,2 года) и относительно высокий риск трансформации в ОМЛ (25 % случаев эволюционируют в ОМЛ в течение 0,2–1,1 года). Кроме этого, в группе высокого риска по шкале IPSS при

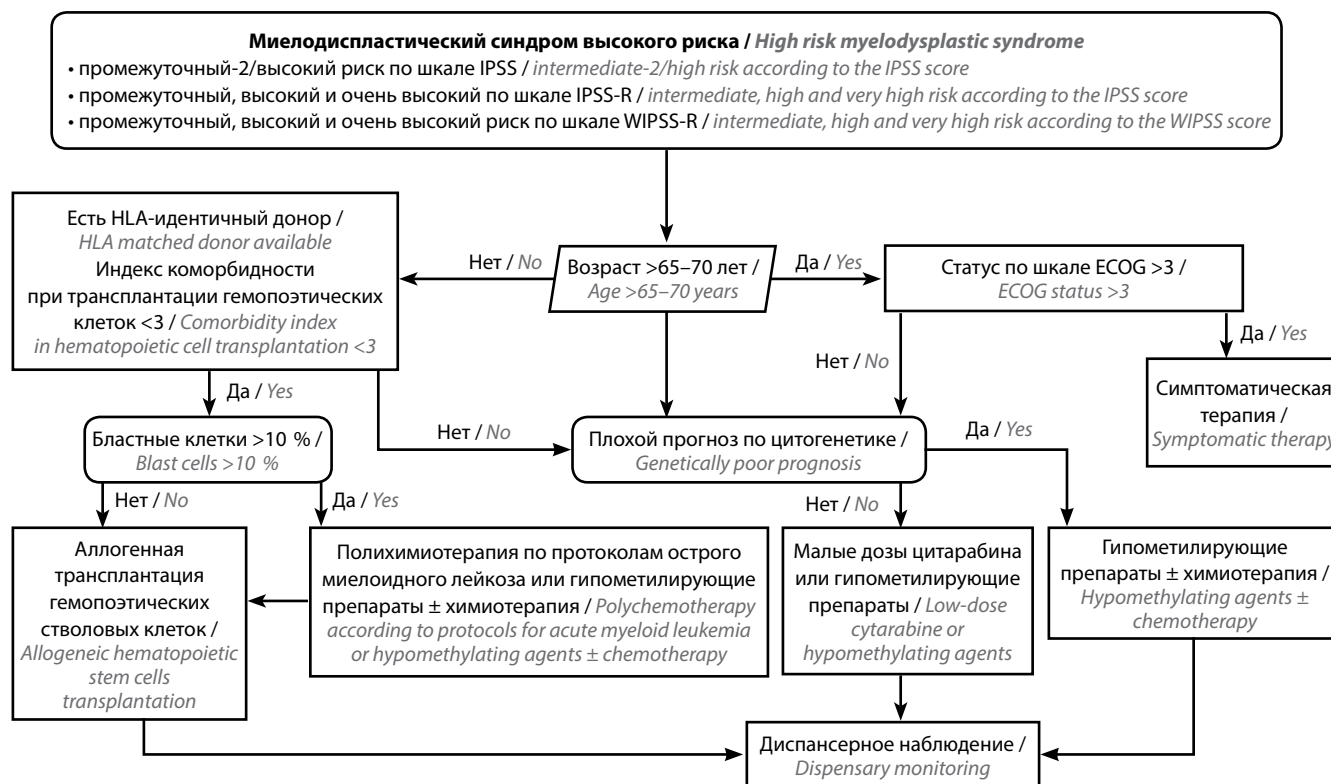


Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов с миелодиспластическим синдромом высокого риска [8]

Fig. 2. Management algorithm for patients with high risk myelodysplastic syndrome [8]

определении показаний для выбора терапии учитываются возраст (<60–65 лет) и наличие тяжелых сопутствующих заболеваний. Пациентам с МДС без избытка бластных клеток группы промежуточного-1 риска по шкале IPSS и группы промежуточного-2 риска по шкале IPSS-R показана алло-ТГСК в более молодом возрасте (40–50 лет) при условии резистентности к проводимой терапии и при выраженной зависимости от трансфузий гемокомпонентов. Алло-ТГСК является единственным куративным методом лечения МДС. К сожалению, с учетом медианы возраста пациентов большая часть из них не подлежит трансплантации из-за возрастного ценза и/или коморбидности. На рис. 3 показана общая выживаемость пациентов с МДС групп различного риска по шкале IPSS, которым была выполнена трансплантация [20, 21].

При выявлении противопоказаний к проведению алло-ТГСК в качестве оптимальной показана терапия ГМА (5-азациитидином и децитабином). Гиперметилирование генов-супрессоров опухолей было использовано в качестве важного патогенетического механизма при МДС. Аналог пиримидинового нуклеозида 5-азациитидин, который ингибирует ДНК-метилтрансферазы, стал первым терапевтическим средством для увеличения выживаемости пациентов с МДС [22]. ГМА останавливают гиперметилирование генов, вовлеченных в патогенез МДС и ОМЛ, таких как p15 (INK4B) [23, 24]. Кроме этого, анализ глобального статуса метилирования в клеточных линиях показывает, что 5-аза-

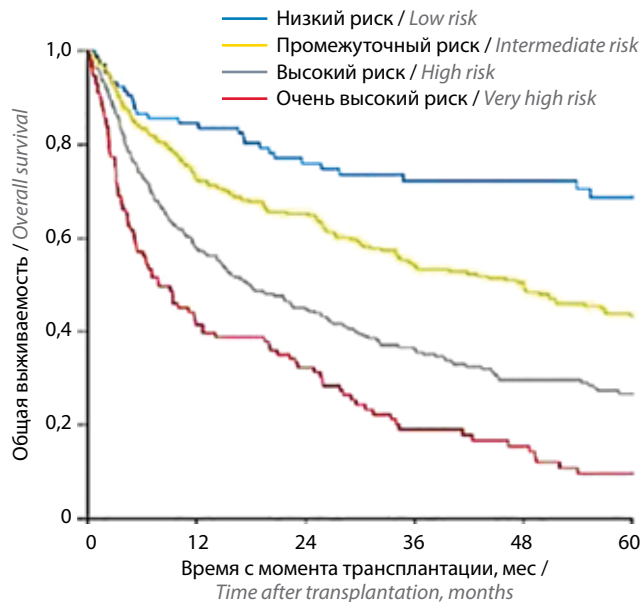
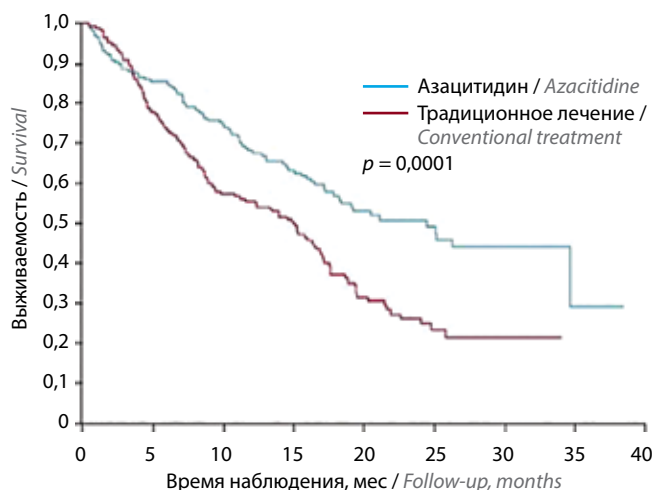


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с миелодиспластическим синдромом, которым была выполнена трансплантация, в разных группах риска по Международной прогностической шкале (IPSS) [20, 21]  
Fig. 3. Overall survival of patients with myelodysplastic syndrome received transplantation in different risk groups according to the International Prognostic Scoring System (IPSS) [20, 21]

цитидин и децитабин деметилируют многие гены *in vitro* [25, 26]. Использование 5-азациитидина может быть предпочтительнее по сравнению с терапией децитабином, поскольку результаты рандомизированного исследования





**Рис. 4.** Выживаемость пациентов с миелодиспластическим синдромом, получавших азацитидин и традиционное лечение [27]  
**Fig. 4.** Survival of patients with myelodysplastic syndrome treated with azacitidine and conventional treatment [27]

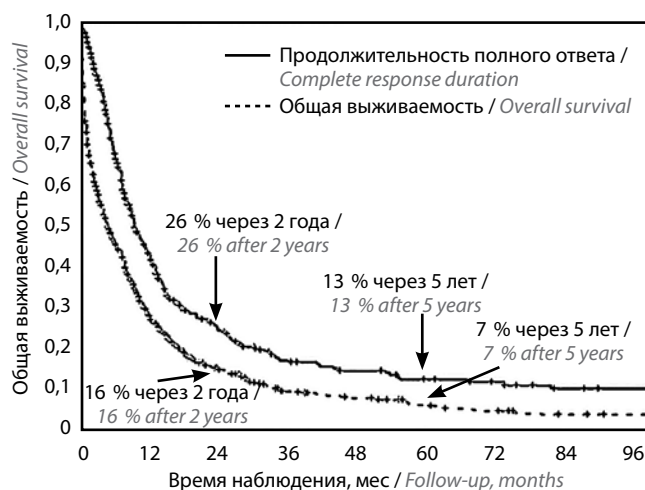
показали, что 5-азацитидин превосходит обычные схемы лечения (поддерживающую терапию, низкие дозы цитарабина, высокодозную химиотерапию) [28, 29]. Медиана общей выживаемости составила 24,5 мес в группе, получавшей 5-азацитидин, по сравнению с 15,0 мес в группе обычных схем лечения (рис. 4) [27].

При лечении пациентов с МДС низкими дозами цитарабина медиана общей выживаемости составляет 15 мес. Частота полной ремиссии — 16 %, длительность полного ответа — 10,5 мес, частота смертей от осложнений — 15 % [30].

Интенсивная химиотерапия, подобная той, которую применяют при ОМЛ, имеет ограниченные показания у пациентов с МДС группы высокого риска. Это лечение может быть предусмотрено для более молодых пациентов (обычно <60–65 лет) с благоприятной цитогенетикой по шкале IPSS и количеством бластных клеток в костном мозге >10 %, предпочтительно в качестве bridge-терапии перед алло-ТГСК [31]. По результатам ретроспективного анализа у 998 пациентов с МДС и вторичным ОМЛ, получивших высокодозную химиотерапию, 2-летняя общая выживаемость составила 16 %, 5-летняя — 7 %. Через 5 лет в ремиссии заболевания находились 13 % пациентов (рис. 5) [32].

### Актуальность поиска новых способов лечения миелодиспластического синдрома: возможности таргетной терапии

В настоящее время тактика лечения пациентов с МДС основана на проведении риск-адаптированной терапии с последующей алло-ТГСК, которая остается единственным потенциально радикальным подходом к терапии. Тем не менее остается актуальной проблема терапии пациентов, которым невозможно провести алло-ТГСК, а также лечения рецидивов после трансплантации [33]. За последнее время достигнуты значительные успехи в изучении биологических харак-



**Рис. 5.** Общая выживаемость и продолжительность полного ответа у пациентов с миелодиспластическим синдромом, получавших высокодозную химиотерапию [32]  
**Fig. 5.** Overall survival and complete response duration in patients with myelodysplastic syndrome treated with high-dose chemotherapy [32]

теристик заболевания, которые могут позволить добиться более точной стратификации пациентов на подгруппы и выявить претендентов на возможную таргетную терапию.

Накопление информации о роли иммунного ответа в патогенезе МДС и потенциальном влиянии иммуносупрессивного микроокружения опухолевых клеток позволяет разрабатывать эффективные методы лечения, основанные на подавлении иммунных контрольных точек и воздействии на сигнальные пути, регулирующие противоопухолевый иммунный ответ (рис. 6) [34–37]. На рис. 6 отражены основные подходы к таргетной терапии при МДС [38].

Несмотря на то что методы лечения, ориентированные на «классические» сигнальные молекулы CTLA-4 и PD-1, хорошо изучены, пока не удалось показать достаточную клиническую эффективность монотерапии данными препаратами [39–44]. Эти методы используются в рамках клинических исследований в составе комбинированных схем лечения, также включающих ГМА или химиопрепараты [45, 46]. Кроме этого, существует ряд молекул, входящих в состав сигнальных путей иммунных контрольных точек, которые также задействованы в патогенезе МДС и потенциально способны стать мишенью для терапии. К ним относятся белки TIM3, LAG-3, CD47 и LILRA-4 [47].

### Семейство белков TIM

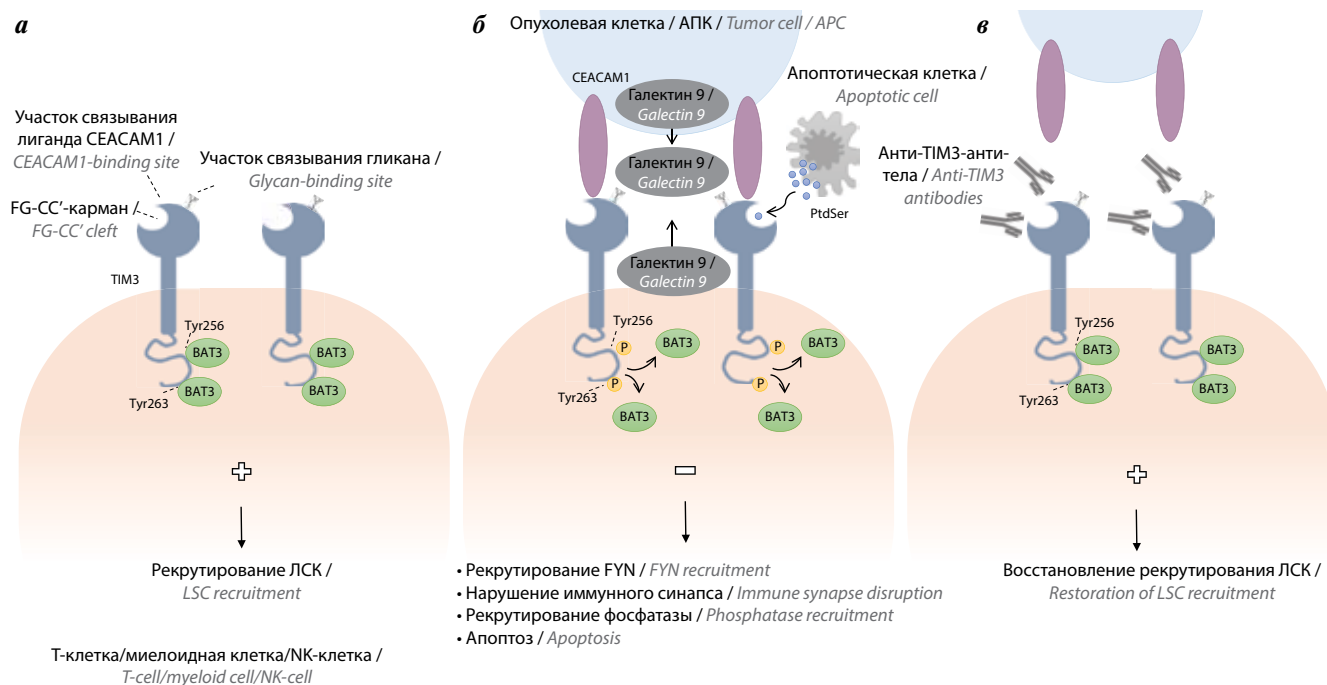
Среди белков контрольных точек активно изучается именно TIM3, который выполняет супрессорную функцию в отношении противоопухолевого иммунитета при взаимодействии с несколькими лигандами, такими как галектин 9 (GAL-9), фосфатидилсерин (PtdSer), блок 1 группы высокой мобильности (HMGB1) и молекула клеточной адгезии, связанная с карциноэмбриональным антигеном 1 (CEACAM1) [48–52].



**Fig. 6.** Main approaches to targeted therapy in myelodysplastic syndrome. Arrows indicate application points, and different types of arrows indicate several possible effects. Most targeted drugs inhibit individual enzymes involved in intracellular signaling. An exception is erythropoietin receptor agonists, as well as APR-246, which can bind to an unstable p53 protein variant altered as a result of mutation, restoring its conformation and transcriptional activity [38]. HMA – hypomethylating agents. Presented molecules/drug(s) are in various trials phases, their efficacy and safety have not been definitively established. There is no guarantee that drugs will be commercially available in the future

Первоначально молекула TIM3 была описана как маркер Т-хелперов 1-го типа, в дальнейшем была продемонстрирована возможность ее экспрессии активированными CD8<sup>+</sup>-лимфоцитами, клетками системы врожденного иммунитета (макрофагами, дендритными клетками, NK-клетками). Тем не менее наибольшее внимание традиционно уделялось экспрессии TIM3 «истощенными» популяциями клеток.

Галектин 9 (GAL-9) экспрессируется или секретируется опухолевыми клетками, в том числе лейкоэмическими стволовыми клетками (ЛСК), а также рядом иммунных клеток опухолевого инфильтрата, в том числе макрофагами и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитами [55–57]. Его активация при взаимодействии с одним из доменов мембранной части TIM3 способна запустить несколько



**Рис. 7.** Модели взаимодействий TIM3 с лигандом: а — в свободной форме TIM3 взаимодействует с BAT3 и поддерживает активацию Т-клеток за счет активации сигнального пути лейкемических стволовых клеток (ЛСК); б — галактин 9 может связываться с TIM3, расположенным на мембране опухолевых клеток, а также секретироваться опухолевыми клетками, антигенпрезентирующими клетками (АПК) или может секретироваться аутокринным способом экспрессирующими TIM3<sup>+</sup>-клетками. При связывании с галактином 9 или CEACAM1, Tyr256 и Tyr263 во внутриклеточном домене TIM3 фосфорилируются; это высвобождает BAT3 и позволяет рекрутировать тирозинкиназу FYN, что приводит к нарушению образования иммунных синусов и привлечению фосфатазы. В конечном итоге клетка становится анергической или подвергается апоптозу, который опосредуется высвобождением внутриклеточного кальция; в — большинство нацеленных на TIM3 антител, которые способствуют противоопухолевому иммунитету, мешают связыванию CEACAM1 или PtdSer с TIM3, таким образом поддерживая взаимодействие TIM3–BAT3 [54]

Fig. 7. Models of TIM3 interactions with the ligand: а — in unbound form, TIM3 interacts with BAT3 and maintains T-cell activation by leukemia stem cells (LSC) recruitment; б — galectin 9 can be bound to the surface of tumour cells and can also be secreted by tumour cells, antigenpresenting cells (APCs) and other cells in the parenchyma, or can be secreted in autocrine fashion by TIM3-expressing cells. On binding to galectin 9 or CEACAM1, Tyr256 and Tyr263 in the intracellular domain of TIM3 are phosphorylated; this releases BAT3 and allows recruitment of the tyrosine kinase FYN. This results in the disruption of immune synapse formation and in phosphatase recruitment. Ultimately, the cell becomes anergic or undergoes apoptosis, which is mediated by intracellular calcium release; в — most of the TIM3-targeted antibodies that facilitate antitumour immunity interfere with either CEACAM1 or PtdSer binding to TIM3, thus maintaining the TIM3–BAT3 interaction [54]

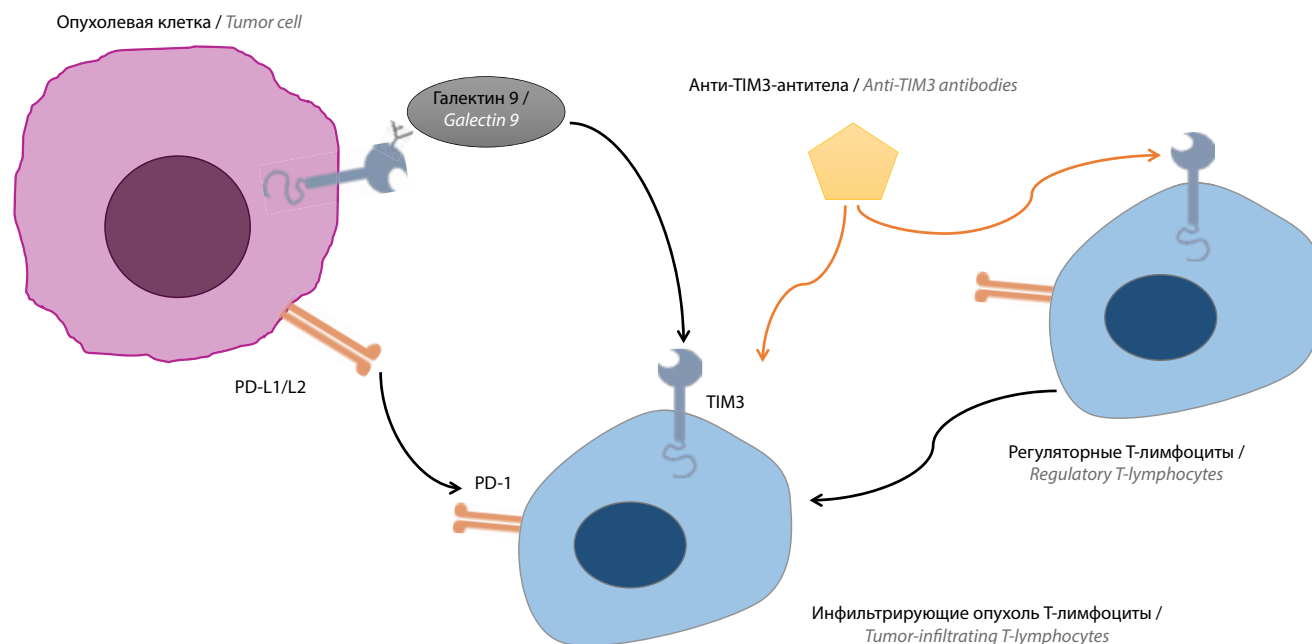
различных механизмов, зависящих от клеточной линии, экспрессирующей лиганд [50]. При взаимодействии с TIM3, расположенным на мембране опухолевой клетки, запускается сигнальный каскад, регулирующий самообновление популяции клеток [52, 58], в то время как при взаимодействии с лигандом на поверхности CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов в составе опухолевого инфильтрата активируется апоптоз клеток-эффекторов, который не удастся предотвратить даже блокированием PD-1 [59]. Взаимодействие между TIM3 и GAL-9 в опухолевом инфильтрате одновременно поддерживает жизнеспособность опухолевых клеток и приводит к «истощению» инфильтрирующих опухоль иммунных клеток, что позволяет опухолевым клеткам «ускользнуть» от иммунного надзора.

Известно, что лиганды TIM3 экспрессируются широким спектром клеточных популяций. Уровень аффинности TIM3 к различным лигандам, вероятно, может отличаться. Таким образом, передача сигнала через связанные с TIM3 сигнальные системы, вероятно, зависит от соотношения экспрессии отдельных молекул.

### Механизм действия антител против TIM3

С учетом того что молекула TIM3 обладает несколькими функциями и экспрессируется как на ЛСК, так и на клетках иммунного микроокружения, TIM3-специфические антитела также обладают несколькими механизмами действия. Так, связываясь с ЛСК, антитела активируют иммунный ответ, опосредованный рецепторами к Fc-фрагменту антител. С учетом того что значительный уровень экспрессии в костном мозге характерен именно для ЛСК и коррелирует с вероятностью трансформации МДС в ОМЛ [50, 60–63], этот механизм достаточно специфичен [50, 62–65]. Кроме этого, сигнальные системы, связанные с TIM3, играют важную роль в поддержании жизнеспособности популяции ЛСК, и блокирование этого сигнала позволяет замедлить ее рост.

Действие антител к TIM3 на иммунный инфильтрат может в значительной степени варьировать, учитывая множество клеточных популяций, экспрессирующих TIM3, наличие большого числа лигандов с различной степенью аффинности к рецептору и разнообразие



**Рис. 8.** Взаимодействие между TIM3 на эффекторном Т-лимфоците и GAL-9 на опухолевой клетке способствует апоптозу лимфоцита и подавляет иммунный ответ. Активация TIM3 на регуляторных Т-лимфоцитах приводит к дополнительному подавлению иммунного ответа. Блокирование TIM3 с помощью анти-TIM3-моноклональных антител стимулирует пролиферацию Т-клеток, активирует иммунный ответ на опухолевые клетки [66]

Fig. 8. The interaction between TIM3 on the effector T-lymphocyte and GAL-9 on the tumor cell promotes lymphocyte apoptosis and suppresses the immune response. Activation of TIM3 on regulatory T-lymphocytes leads to additional suppression of the immune response. Blocking TIM3 with anti-TIM3 monoclonal antibodies stimulates T-cell proliferation and activates the immune response to tumor cells [66]

Препараты на этапах клинических испытаний. Представленные молекулы/препарат(ы) находятся в различных фазах исследований, их эффективность и безопасность окончательно не установлены. Нет гарантии, что препараты в будущем будут коммерчески доступны

Drugs in clinical trials. Presented molecules/drug(s) are in various trials phases, their efficacy and safety have not been definitively established. There is no guarantee that drugs will be commercially available in the future

Исследование Trial	Изотип Isotype	ClinicalTrials.gov	Фаза Phase	Коблокатор Co-blocker	Патология Pathology
MGB453 (Novartis Pharmaceuticals)	IgG4 (S228P)	NCT02608268	I– Ib/II	Анти-PD-1 Anti-PD-1	Злокачественные новообразования Malignant neoplasms
MGB453 (Novartis Pharmaceuticals)	IgG4 (S228P)	NCT03066648	I	Монотерапия, или анти-PD-1, или гипометилирующие агенты (децитабин, азациитидин) Monotherapy, or anti-PD-1, or hypomethylating agents (decitabine, azacitidine)	Острый миелоидный лейкоз, миелодиспластический синдром Acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndrome
MGB453 (Novartis Pharmaceuticals)	IgG4 (S228P)	NCT03946670	II	Рандомизированные; гипометилирующие агенты (децитабин, азациитидин) Randomized; hypomethylating agents (decitabine, azacitidine)	Миелодиспластический синдром Myelodysplastic syndrome
TSR-022 (Tesaro)	IgG4	NCT02817633	I	Анти-PD-1 Anti-PD-1	Распространенные солидные опухоли Advanced solid tumors
TSR-022 (Tesaro)	IgG4	NCT030680508	II	Анти-PD-1 Anti-PD-1	Рак печени Liver cancer
Sym023 (Symphogen A/S)	?	NCT03489343	I	Монотерапия Monotherapy	Солидные опухоли и лимфомы Solid tumors and lymphomas



Окончание таблицы  
End of table

Исследование Trial	Изотип Isotype	ClinicalTrials. gov	Фаза Phase	Коблокатор Co-blocker	Патология Pathology
Sym023 (Symphogen A/S)	?	NCT03311412	I	Анти-PD-1 Anti-PD-1	Солидные опухоли и лимфомы Solid tumors and lymphomas
BGBA425 (BeiGene)	IgG1 (вариант, сконструирован- ный для удаления связывания FcγR IgG1 (variant, engineered to remove FcγR binding)	NCT03744468	I	Анти-PD-1 Anti-PD-1	Солидные опухоли Solid tumors
R07121661 (Hoffmann-La Roche)	Биспецифическое антитело Bispecific antibody	NCT03708328 (development halted)	I	Таргеты, направленные одновременно на TIM-3 и PD-1 Targets directed simultaneously to TIM-3 and PD-1	Солидные опухоли, метастатическая меланома, немелкоклеточный рак легкого Solid tumors, metastatic melanoma, non-small cell lung cancer
LY3321367 (Eli Lilly and Company)	?	NCT03099109 (development halted)	Ia/Ib	Анти-PD-L1 Anti-PD-L1	Распространенные рецидивирующие/ рефрактерные солидные опухоли Advanced relapsed/refractory solid tumors
ICAGN02390 (Incyte Corporation)	IgG1k, N297A (Fc-engineered silent)	NCT03652077	I	Монотерапия Monotherapy	Солидные опухоли Solid tumors
BMS-986258 (BristolMyers Squibb)	IgG1, silent	NCT03446040	I	Анти-PD-1, рекомбинантная гиалуронидаза человека Anti-PD-1, recombinant human hyaluronidase	Распространенный рак Advanced cancer

эффектов, которые реализуются через TIM3. Кроме этого, следует учитывать то, что антитела могут обладать специфичностью к различным участкам внеклеточного домена TIM3, что также сказывается на конечном эффекте. Так, большинство антител, обладающих противоопухолевой активностью, способно блокировать связывание рецептора с PtdSer и CEACAM1, но не с GAL-9. В то же время известно, что в качестве мишеней терапевтических антител могут выступать клетки врожденной иммунной системы, в том числе NK-клетки, активация которых позволяет эффективно элиминировать ЛСК [51, 67], а также миелоидные клетки-иммуносупрессоры и макрофаги [68]. Блокада TIM3 усиливает пролиферацию и активность лимфоцитов-эффекторов, специфичных к опухолевым антигенам [69–72]. Более того, TIM3 часто экспрессируется одновременно с PD-1, а эффективность ингибиторов PD-1 при воздействии на TIM3<sup>+</sup>-клетки значительно ниже. Это обуславливает потенциальную эффективность комбинированной стратегии ингибирования иммунных контрольных точек [69, 72–74]. Механизм действия TIM3 представлен на рис. 8 [66].

Несколько молекул, нацеленных на TIM3, проходят клинические исследования, включая TSR-022, LY3321367 и сабатолимаб (MBG453) (см. таблицу).

### Заключение

В настоящее время терапия пациентов с МДС ограничена либо консервативной терапией (ЭСА, ГМА, леналидомид, иммуносупрессивная терапия, химиотерапия), либо выполнением алло-ТГСК. Однако в целом результаты лечения нельзя считать удовлетворительными, так как оно не приводит к длительной выживаемости и излечению пациентов. За последнее десятилетие был достигнут прогресс в понимании молекулярных механизмов патогенеза МДС, что привело к созданию новых препаратов направленного действия. Единственным потенциальным радикальным средством терапии при МДС является алло-ТГСК, подходящая лишь для ограниченного круга пациентов из-за преобладания этого заболевания у пациентов старшей возрастной группы при наличии значимой сопутствующей патологии.

## Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

- Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. Миелодиспластический синдром у детей. Российский журнал детской гематологии и онкологии 2018;5(3):23–35. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-23-35
- Afanasyev B.V., Zubarovskaya L. Pediatric myelodysplastic syndrome. Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2018;5(3):23–35. (In Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-3-23-35
- Greenberg P. The myelodysplastic syndromes. In: Hematology: Basic Principles and Practice. Eds.: R. Hoffman, E. Benz, S. Shattil et al. New York, NY: Churchill Livingstone, 2000. Pp. 1106–1129.
- Gattermann N. Iron overload in myelodysplastic syndromes (MDS). Int J Hematol 2018;107(1):55–63. DOI: 10.1007/s12185-017-2367-1
- Vinchi F., Muckenthaler M.U., Da Silva M.C. et al. Atherogenesis and iron: from epidemiology to cellular level. Front Pharmacol 2014;5:94. DOI: 10.3389/fphar.2014.00094
- Duffy S.J., Biegelsen E.S., Holbrook M. et al. Iron chelation improves endothelial function in patients with coronary artery disease. Circulation 2001;103(23):2799–804. DOI: 10.1161/01.cir.103.23.2799
- Dayyani F., Conley A.P., Stromet S.S. et al. Cause of death in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome. Cancer 2010;116(9):2174–9. DOI: 10.1002/cncr.24984
- Steensma D.P. Graphical representation of clinical outcomes for patients with myelodysplastic syndromes. Leuk Lymphoma 2016;57(1):17–20. DOI: 10.3109/10428194.2015.1061191
- Савченко В.Г., Паровичникова Е.Н., Кохно А.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению миелодиспластических синдромов взрослых. Гематология и трансфузиология 2016;61(1–S4):1–32.
- Savchenko V.G., Parovichnikova E.N., Kokhno A.V. et al. National clinical guidelines for the diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes adults. Gematologiya i transfuziologiya = Hematology and Transfusiology 2016;61(1–S4):1–32. (In Russ.).
- Garcia-Manero G., Shan J., Faderl S. et al. A prognostic score for patients with lower risk myelodysplastic syndrome. Leukemia 2008;22(3):538–43. DOI: 10.1038/sj.leu.2405070
- Itzykson R., Crouch S., Travaglino E. et al. Early platelet count kinetics has prognostic value in lower-risk myelodysplastic syndromes. Blood Adv 2018;2(16):2079–89. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018020495
- Mittelman M., Zeidman A. Platelet function in the myelodysplastic syndromes. Int J Hematol 2000;71(2):95–8.
- Hellstrom-Lindberg E., Gulbrandsen N., Lindberg G. et al. A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. Br J Haematol 2003;120(6):1037–46. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04153.x
- List A., Kurtin S., Roe D.J. et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med 2005;352(6):549–57. DOI: 10.1056/NEJMoa041668
- List A., Bennett J., Giagounidis A. et al. Lenalidomide in the myelodysplastic syndrome with chromosome 5q deletion. N Engl J Med 2006;355(14):1456–65. DOI: 10.1056/NEJMoa061292
- Steensma D.P. Hematopoietic growth factors in myelodysplastic syndromes. Semin Oncol 2011;38:635–47. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2011.04.014
- Brierley C.K., Steensma D.P. Thrombopoiesis-stimulating agents and myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 2015;169(3):309–23. DOI: 10.1111/bjh.13285
- Mittelman M., Platzbecker U., Afanasyev B. et al. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Haematol 2018;5(1):e34–43. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30228-4
- Oliya E.N., Alati C., Santini V. et al. Eltrombopag versus placebo for low-risk myelodysplastic syndromes with thrombocytopenia (EQoL-MDS): phase 1 results of a single-blind, randomised, controlled, phase 2 superiority trial. Lancet Haematol 2017;4(3):e127–36. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30012-1
- Shastri A., Verma A.K. Eltrombopag reduces clinically relevant thrombocytopenic events in higher risk MDS and AML. Lancet Haematol 2018;5(1):e6–7. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30229-6
- Villar S., Robin M. Allogeneic stem cell transplantation for MDS. Hematol 2021;2(3):545–55. DOI: 10.3390/hematol2030034
- Greenberg P., Cox C., LeBeau M.M. et al. International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes [published correction appears in Blood 1998;91(3):1100]. Blood 1997;89(6):2079–88.
- Cataldo V.D., Cortes J., Quintás-Cardama A. Azacitidine for the treatment of myelodysplastic syndrome. Expert Rev Anticancer Ther 2009;9(7):875–84. DOI: 10.1586/era.09.61
- Berg T., Guo Y., Abdelkarim M. et al. Reversal of p15/INK4b hypermethylation in AML1/ETO-positive and -negative myeloid leukemia cell lines. Leuk Res 2007;31(4):497–506. DOI: 10.1016/j.leukres.2006.08.008
- Kimura S., Kuramoto K., Homan J. et al. Antiproliferative and anti-tumor effects of azacitidine against the human myelodysplastic syndrome cell line SKM-1. Anticancer Res 2012;32(3):795–8.
- Stresemann C., Bokelmann I., Mählke U., Lyko F. Azacitidine causes complex DNA methylation responses in myeloid leukemia. Mol Cancer Ther 2008;7(9):2998–3005. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-08-0411
- Fabiani E., Leone G., Giachella M. et al. Analysis of genome-wide methylation and gene expression induced by 5-aza-2-deoxycytidine identifies BCL2L10 as a frequent methylation target in acute myeloid leukemia. Leuk Lymphoma 2010;51(12):2275–84. DOI: 10.3109/10428194.2010.528093
- Khan C., Pathe N., Fazal S. et al. Azacitidine in the management of patients with myelodysplastic syndromes. Ther Adv Hematol 2012;3(6):355–73. DOI: 10.1177/2040620712464882
- Fenaux P., Mufti G.J., Hellstrom-Lindberg E. et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. Lancet Oncol 2009;10(3):223–32. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70003-8
- Gurion R., Vidal L., Gafter-Gvili A. et al. 5-azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome – a systematic review and meta-analysis. Haematologica 2010;95(2):303–10. DOI: 10.3324/haematol.2009.010611
- Cheson B.D., Jasperse D.M., Simon R. et al. A critical appraisal of low-dose cytosine arabinoside in patients with acute non-lymphocytic leukemia and myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol 1986;4(12):1857–64. DOI: 10.1200/JCO.1986.4.12.1857
- Fenaux P., Haase D., Sanz G.F. et al. Myelodysplastic syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2014;25(Suppl 3):iii57–69. DOI: 10.1093/annonc/mdu180
- Kantarjian H., O'Brien S., Cortes J. et al. Results of intensive chemotherapy in 998 patients age 65 years or older with acute myeloid leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: predictive prognostic models for outcome. Cancer 2006;106(5):1090–8. DOI: 10.1002/cncr.21723
- Schmid C., Wrede L., Biezen A. et al. Outcome after relapse of myelodysplastic syndrome and secondary acute myeloid leukemia following allogeneic stem cell transplantation: a retrospective registry analysis on 698 patients by the Chronic Malignancies Working Party of the European Society of Blood and Marrow Transplantation. Haematologica 2018;103(2):237–45. DOI: 10.3324/haematol.2017.168716
- Pardoll D.M. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. Nat Rev Cancer 2012;12(4):252–64. DOI: 10.1038/nrc3239
- Riva A., Chokshi S. Immune checkpoint receptors: homeostatic regulators of immunity. Hepatol Int 2018;12(3):223–36. DOI: 10.1007/s12072-018-9867-9

36. Darvin P., Toor S.M., Sasidharan N.V. et al. Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Exp Mol Med* 2018;50(12):1–11. DOI: 10.1038/s12276-018-0191-1
37. Havel J.J., Chowell D., Chan T.A. The evolving landscape of biomarkers for checkpoint inhibitor immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2019;19(3):133–50. DOI: 10.1038/s41568-019-0116-x
38. Pagliuca S., Gurnari C., Visconte V. Molecular targeted therapy in myelodysplastic syndromes: new options for tailored treatments. *Cancers* 2021;13(4):784. DOI: 10.3390/cancers13040784
39. Boddu P., Kantarjian H., Garcia-Manero G. et al. The emerging role of immune checkpoint based approaches in AML and MDS. *Leuk Lymphoma* 2018;59(4):790–802. DOI: 10.1080/10428194.2017.1344905
40. Zeidan A.M., Knaus H.A., Robinson T.M. et al. A multi-center phase I trial of ipilimumab in patients with myelodysplastic syndromes following hypomethylating agent failure. *Clin Cancer Res* 2018;24(15):3519–27. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3763
41. Wendelbo O., Nesthus I., Sjo M. et al. Functional characterization of T lymphocytes derived from patients with acute myelogenous leukemia and chemotherapy-induced leukopenia. *Cancer Immunol Immunother* 2004;53(8):740–7. DOI: 10.1007/s00262-004-0505-0
42. Garcia-Manero G., Sasaki K., Montalban-Bravo G. et al. A phase II study of nivolumab or ipilimumab with or without azacitidine for patients with myelodysplastic syndrome (MDS). *Blood* 2018;132.
43. Garcia-Manero G., Tallman M.S., Martinell I.G. et al. Pembrolizumab, a PD-1 inhibitor, in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) after failure of hypomethylating agent treatment. *Blood* 2016;128. DOI: 10.1182/blood.V128.22.345.345
44. Davids M.S., Kim H.T., Bachireddy P. et al. Ipilimumab for patients with relapse after allogeneic transplantation. *N Engl J Med* 2016;375(2):143–53. DOI: 10.1056/NEJMoa1601202
45. Daver N., Boddu P., Garcia-Manero G. et al. Hypomethylating agents in combination with immune checkpoint inhibitors in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Leukemia* 2018;32(5):1094–105. DOI: 10.1038/s41375-018-0070-8
46. Khaznadar Z., Henry G., Setterblad N. et al. Acute myeloid leukemia impairs natural killer cells through the formation of a deficient cytotoxic immunological synapse. *Eur J Immunol* 2014;44(10):3068–80. DOI: 10.1002/eji.201444500
47. Bewersdorf J.P., Shallis R.M., Zeidan A.M. Immune checkpoint inhibition in myeloid malignancies: moving beyond the PD-1/PD-L1 and CTLA-4 pathways. *Blood Rev* 2021;45:100709. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100709
48. Chiba S., Baghdadi M., Akiba H. et al. Tumor-infiltrating DCs suppress nucleic acid-mediated innate immune responses through interactions between the receptor TIM3 and the alarmin HMGB1. *Nat Immunol* 2012;13(9):832–42. DOI: 10.1038/ni.2376
49. Huang Y.H., Zhu C., Kondo Y. et al. CEACAM1 regulates TIM3-mediated tolerance and exhaustion. *Nature* 2015;517(7534):386–90. DOI: 10.1038/nature13848
50. Kikushige Y., Miyamoto T., Yuda J. et al. A TIM3/Gal-9 autocrine stimulatory loop drives self-renewal of human myeloid leukemia stem cells and leukemic progression. *Cell Stem Cell* 2015;17(3):341–52.
51. De Kruffy R.H., Bu X., Ballesteros A. et al. T cell/transmembrane, Ig, and mucin-3 allelic variants differentially recognize phosphatidylserine and mediate phagocytosis of apoptotic cells. *J Immunol* 2010;184(4):1918–30. DOI: 10.4049/jimmunol.0903059
52. Zhu C., Anderson A.C., Schubart A. et al. The TIM3 ligand galectin-9 negatively regulates T helper type 1 immunity. *Nat Immunol* 2005;6(12):1245–52. DOI: 10.1038/ni1271
53. Monney L., Sabatos C.A., Gaglia J.L. et al. Th1-specific cell surface protein TIM3 regulates macrophage activation and severity of an autoimmune disease. *Nature* 2002;415(6871):536–41. DOI: 10.1038/415536a
54. Wolf Y., Anderson A.C., Kuchroo V.K. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor. *Nat Rev Immunol* 2020;20(3):173–85. DOI: 10.1038/s41577-019-0224-6
55. Wang Y., Zhao E., Zhang Z. et al. Association between Tim3 and Gal9 expression and gastric cancer prognosis. *Oncol Rep* 2018;40(4):2115–26. DOI: 10.3892/or.2018.6627
56. Gonçalves Silva I., Yasinska I.M., Sakhnevych S.S. et al. The TIM3-galectin-9 secretory pathway is involved in the immune escape of human acute myeloid leukemia cells. *EBioMedicine* 2017;22:44–57. DOI: 10.1016/j.ebiom.2017.07.018
57. Li H., Wu K., Tao K. et al. TIM3/galectin-9 signaling pathway mediates T-cell dysfunction and predicts poor prognosis in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2012;56(4):1342–51. DOI: 10.1002/hep.25777
58. Cao E., Zang X., Ramagopal U.A. et al. T cell immunoglobulin mucin-3 crystal structure reveals a galectin-9-independent ligand-binding surface. *Immunity* 2007;26(3):311–21. DOI: 10.1016/j.immuni.2007.01.016
59. Kang C.W., Dutta A., Chang L.Y. et al. Apoptosis of tumor infiltrating effector TIM3+CD8+ T cells in colon cancer. *Sci Rep* 2015;5:15659. DOI: 10.1038/srep15659
60. Kikushige Y., Shima T., Takayanagi S. et al. TIM3 is a promising target to selectively kill acute myeloid leukemia stem cells. *Cell Stem Cell* 2010;7(6):708–17. DOI: 10.1016/j.stem.2010.11.014
61. Kikushige Y., Miyamoto T. TIM3 as a novel therapeutic target for eradicating acute myelogenous leukemia stem cells. *Int J Hematol* 2013;98(6):627–33. DOI: 10.1007/s12185-013-1433-6
62. Asayama T., Tamura H., Ishibashi M. et al. Functional expression of TIM3 on blasts and clinical impact of its ligand galectin-9 in myelodysplastic syndromes. *Oncotarget* 2017;8(51):88904–17. DOI: 10.18632/oncotarget.21492
63. Dama P., Tang M., Fulton N. et al. Gal9/TIM3 expression level is higher in AML patients who fail chemotherapy. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):175. DOI: 10.1186/s40425-019-0611-3
64. Kong Y., Zhang J., Claxton D.F. et al. PD-1(hi)TIM3(+) T cells associate with and predict leukemia relapse in AML patients post allogeneic stem cell transplantation. *Blood Cancer J* 2015;5(7):e330. DOI: 10.1038/bcj.2015.58
65. Gonçalves Silva I., Rüegg L., Gibbs B.F. et al. The immune receptor TIM3 acts as a trafficker in a TIM3/galectin-9 autocrine loop in human myeloid leukemia cells. *Oncoimmunology* 2016;5(7):e1195535. DOI: 10.1080/2162402X.2016.1195535
66. Acharya N., Sabatos-Peyton C., Anderson A.C. TIM3 finds its place in the cancer immunotherapy landscape. *J Immunother Cancer* 2020;8(1):e000911. DOI: 10.1136/jitc-2020-0091
67. Dardalhon V., Anderson A.C., Karman J. et al. TIM3/galectin-9 pathway: regulation of Th1 immunity through promotion of CD11b+Ly-6G+ myeloid cells. *J Immunol* 2010;185(3):1383–92. DOI: 10.4049/jimmunol.0903275
68. Gao X., Zhu Y., Li G. et al. TIM3 expression characterizes regulatory T cells in tumor tissues and is associated with lung cancer progression. *PLoS One* 2012;7(2):e30676. DOI: 10.1371/journal.pone.0030676
69. Jones R.B., Ndhlovu L.C., Barbour J.D. et al. TIM3 expression defines a novel population of dysfunctional T cells with highly elevated frequencies in progressive HIV-1 infection. *J Exp Med* 2008;205(12):2763–79. DOI: 10.1084/jem.20081398
70. Fourcade J., Sun Z., Benallaoua M. et al. Upregulation of TIM3 and PD-1 expression is associated with tumor antigen-specific CD8+ T cell dysfunction in melanoma patients. *J Exp Med* 2010;207(10):2175–86. DOI: 10.1084/jem.20100637
71. Sakuishi K., Apetoh L., Sullivan J.M. et al. Targeting TIM3 and PD-1 pathways to reverse T cell exhaustion and restore anti-tumor immunity. *J Exp Med* 2010;207(10):2187–94. DOI: 10.1084/jem.20100643
72. Yang Z.Z., Grote D.M., Ziesmer S.C. et al. IL-12 upregulates TIM3 expression and induces T cell exhaustion in patients with follicular B cell non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest* 2012;122(4):1271–82. DOI: 10.1172/JCI59806
73. Liu J., Zhang S., Hu Y. et al. Targeting PD-1 and TIM3 pathways to reverse CD8 T-cell exhaustion and enhance *ex vivo* T-cell responses to autologous dendritic/tumor vaccines. *J Immunother* 2016;39(4):171–80. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000122
74. Borate U., Esteve J., Porkka K. et al. Anti-TIM3 antibody MBG453 in combination with hypomethylating agents in patients with high-risk myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia: a phase I study. Paper presented at: 25<sup>th</sup> EHA Congress. June 11–21, 2020 [abstract S185].

**Вклад авторов**

Е.В. Морозова: разработка концепции и дизайна статьи;  
Н.Ю. Цветков: сбор и обработка данных;  
М.В. Барабанщикова: анализ и интерпретация данных;  
К.С. Юровская: подготовка рукописи;  
И.С. Моисеев: окончательное одобрение рукописи.

**Authors' contributions**

E.V. Morozova: concept and design development;  
N.Yu. Tsvetkov: data collection and processing;  
M.V. Barabanshchikova: data analysis and interpretation;  
K.S. Yurovskaya: article writing;  
I.S. Moiseev: final article approval.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

Е.В. Морозова / E.V. Morozova: <https://orcid.org/0000-0002-0125-864X>  
Н.Ю. Цветков / N.Yu. Tsvetkov: <https://orcid.org/0000-0002-8401-0817>  
М.В. Барабанщикова / M.V. Barabanshchikova: <https://orcid.org/0000-0002-5273-5581>  
К.С. Юровская / K.S. Yurovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-9032-6885>  
И.С. Моисеев / I.S. Moiseev: <https://orcid.org/0000-0002-4332-0114>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» в соответствии с внутренней политикой ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством Российской Федерации. Мнение ООО «Новартис Фарма» может отличаться от мнения автора.

**Funding.** The article was published with the financial support of Novartis Pharma LLC in accordance with the internal policy of Novartis Pharma LLC and the current legislation of the Russian Federation. The opinion of Novartis Pharma LLC may differ from that of the author.