

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-61-67>



Влияние исходной длины теломер у больных апластической анемией на результаты иммуносупрессивной терапии

А.В. Лучкин, Е.А. Михайлова, И.В. Гальцева, З.Т. Фидарова, А.В. Абрамова, Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова, Ю.А. Цой, С.М. Куликов, Е.Н. Паровичникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России; Россия, 125167 Москва, Новый Зыковский пр-д, 4

Контакты: Антон Владимирович Лучкин luchkin.a@blood.ru

Введение. Приобретенная апластическая анемия (АА) – неопухоловое заболевание системы крови, в основе патогенеза которого лежит иммунная дисрегуляция, направленная против собственных стволовых кроветворных клеток, что приводит к развитию аплазии костного мозга. Пристальное внимание современных исследователей направлено на изучение внутренних дефектов стволовых кроветворных клеток, один из которых – нестабильность длины теломер (ДТ).

В ряде крупных работ показана связь укорочения теломер у больных АА со снижением общей выживаемости, плохим ответом на иммуносупрессивную терапию (ИСТ), высокой частотой развития рецидива и клональных осложнений.

Цель исследования – изучить влияние исходной длины теломерных районов ДНК у больных АА на течение болезни.

Материалы и методы. В исследование включены 43 взрослых больных приобретенной АА, до этого не получавших патогенетическую терапию. ИСТ проводили по стандартному протоколу, включающему применение антитимоцитарного глобулина и циклоспорина. Для измерения относительной ДТ использовали метод flow-FISH, а в качестве материала для исследования – мононуклеары периферической крови.

Результаты. Значения ДТ, определенные до начала ИСТ, не различались при нетяжелой и тяжелой АА, но имелись статистически значимые различия в зависимости от длительности болезни ($p = 0,032$). Исходно короткие теломеры коррелировали с низкой частотой достижения гематологического улучшения (53 % против 80 %; $p = 0,059$). Также получены достоверно худшие результаты в достижении частичной и полной ремиссии у больных с исходно короткими теломерами по сравнению с больными, имеющими изначально большую ДТ (37 % против 62 % и 5 % против 23 % соответственно; $p < 0,05$). Выявлена тенденция к увеличению частоты появления новых хромосомных aberrаций у больных с меньшей ДТ.

Заключение. Полученные результаты не противоречат ранее проведенным исследованиям и демонстрируют связь уменьшения исходной ДТ с плохим ответом на ИСТ, высоким риском развития клональных осложнений. Определение ДТ должно использоваться как при дифференциальной диагностике приобретенной формы болезни и врожденных синдромов костномозговой недостаточности, так и в целях своевременного определения тактики ведения больных (ИСТ или аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток).

Ключевые слова: апластическая анемия, длина теломер, костномозговая недостаточность, иммуносупрессивная терапия

Для цитирования: Лучкин А.В., Михайлова Е.А., Гальцева И.В. и др. Влияние исходной длины теломер у больных апластической анемией на результаты иммуносупрессивной терапии. Онкогематология 2024;19(3):61–7.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-61-67>

Influence of baseline telomere length on the results of immunosuppressive therapy in aplastic anemia patients

A. V. Luchkin, E. A. Mikhailova, I. V. Galtseva, Z. T. Fidarova, A. V. Abramova, Yu. O. Davydova, N. M. Kapranov, K. A. Nikiforova, Yu. A. Tsoy, S. M. Kulikov, E. N. Parovichnikova

National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia; 4 Novyy Zыkovskiy Proezd, Moscow 125167, Russia

Contacts: Anton Vladimirovich Luchkin luchkin.a@blood.ru

Background. Acquired aplastic anemia (AA) is a non-tumor disease of the blood system and the pathogenesis is based on immune dysregulation directed against own hematopoietic stem cells, which leads to the development of bone marrow aplasia. Some modern research is directed to the study of intrinsic defects of hematopoietic stem cells, and one of which is the change in telomere length.

Several large studies have shown the association of telomere shortening in AA patients with decreased overall survival, poor response to immunosuppressive therapy (IST), high rates of relapse and clonal complications.

Aim. To study the influence of the initial telomeric DNA regions length in AA patients on the disease course.

Materials and methods. 43 adult patients with acquired AA without previous pathogenetic therapy were included in the study. IST was performed according to a standard protocol including the use of hATG and cyclosporine. Flow-FISH was used as the method for measuring relative telomere length, and peripheral blood mononuclear cells were used as the study material.

Results. Telomere length determined before IST did not differ between non-severe and severe AA, but there were significant differences depending on disease duration ($p = 0.032$). Initially short telomeres correlated with a lower rate of achieving hematologic improvement (53 % vs. 80 %; $p = 0.059$). In addition, significantly worse results were obtained in achieving partial and complete remission in patients with initially short telomeres compared to those with initially long telomeres (37 % vs. 62 % and 5 % vs. 23 %, respectively; $p < 0.05$). There was a tendency to increase the frequency of new chromosomal aberrations in patients with shorter telomere length.

Conclusion. The results obtained do not contradict previous studies and show the association of a decrease in baseline telomere length with poor response to IST and a high risk of clonal complications. The determination of telomere length should be used both in differential diagnosis between the acquired disease and congenital bone marrow failure syndromes, and for timely choice of patient management tactics (IST or allogeneic hematopoietic stem cell transplantation).

Keywords: aplastic anemia, telomere length, bone marrow failure, immunosuppressive therapy

For citation: Luchkin A.V., Mikhailova E.A., Fidarova Z.T. et al. Influence of baseline telomere length on the results of immunosuppressive therapy in aplastic anemia patients. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2024;19(3):61–7. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8346-2024-19-3-61-67>

Введение

Приобретенная апластическая анемия (АА) — неопухолевое заболевание системы крови, в основе патогенеза которого лежит иммунная дисрегуляция, направленная против собственных стволовых кроветворных клеток, что приводит к развитию аплазии костного мозга. На степень костномозговой недостаточности влияют различные факторы.

Основной и наиболее изученный механизм развития АА — олигоклональная экспансия цитотоксических Т-клеток с неконтролируемой продукцией цитокинов [1–3]. На изменение продукции провоспалительных медиаторов, таких как фактор некроза опухоли α , интерлейкин 6 и другие, влияют хроническое воспаление, окислительный стресс, воздействие токсинов и вирусов [1, 3, 4]. Помимо этого, на пролиферацию стволовых кроветворных клеток могут влиять стромальное микроокружение и генетическая нестабильность самих клеток-предшественников [5–7]. К последней относят развитие патологических клонов, одиночные или множественные соматические мутации, количественно нейтральную потерю гетерозиготности короткого плеча хромосомы 6, полиморфизмы в человеческих лейкоцитарных антигенах класса I и уменьшение длины теломер (ДТ) [8, 9].

Изучение влияния ДТ на течение АА началось с крупного исследования Р. Scheinberg и соавт. [10]. При анализе ДТ лимфоцитов, определенной методом полимеразной цепной реакции, показаны снижение общей выживаемости, повышение частоты развития рецидива и клональной эволюции у больных с более короткими теломерами. В более поздних исследова-

ниях продемонстрировано, что ДТ является независимым фактором прогноза ответа на иммуносупрессивную терапию (ИСТ) наряду с тяжестью болезни и наличием клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии [11–13].

Исходная ДТ является предиктором эффективности не только ИСТ, но и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у больных с тяжелой АА, в первую очередь за счет разницы в частоте приживления трансплантата [14, 15].

В нескольких крупных исследованиях показана высокая частота трансформации АА в миелодиспластический синдром/острый миелоидный лейкоз у больных с исходно более короткими теломерами [10–12]. Интересно, что при культивировании лейкоцитов 30 здоровых испытуемых, являющихся носителями мутаций в генах теломеразного комплекса, выявлено увеличение доли анеуплоидных клеток и появление хромосомных aberrаций, таких как моносомия 7 и трисомия 8 [16].

В ранее проведенном нами исследовании показано, что ДТ в группе больных АА до начала терапии статистически значимо не различалась от сопоставимой по возрасту группы здорового контроля. При этом у всех больных врожденным дискератозом определялись ультракороткие теломеры. Получены сопоставимые результаты ДТ различных клеточных популяций (лимфоциты, моноциты, мононуклеары) периферической крови и костного мозга [17].

Цель исследования — изучить влияние исходной ДТ на эффективность ИСТ у больных АА.

Материалы и методы

Основными методами определения ДТ остаются полимеразная цепная реакция в режиме реального времени и flow-FISH (сочетание проточной цитометрии и флуоресцентной гибридизации *in situ*). НМИЦ гематологии (г. Москва) и Институт химической биологии и фундаментальной медицины (г. Новосибирск) совместно разработали собственную методику определения абсолютной ДТ [18].

В исследование включены 43 взрослых больных (24 мужчины и 19 женщин, медиана возраста 29 (17–64) лет) приобретенной АА, ранее не получавших патогенетическую терапию (табл. 1). Диагностику проводили согласно национальным клиническим рекомендациям [1]. Синдромы врожденной костномозговой недостаточности из анализа исключены. У 22 больных была нетяжелая форма АА, у 12 – тяжелая, у 9 – сверхтяжелая. ИСТ проводили по стандартному протоколу, включающему применение антитимоцитарного глобулина в дозе 20–40 мг/кг/сут и циклоспорина в дозе 5–10 мг/кг/сут. У 8 (19 %) больных с 1-го дня курса был добавлен элтромбопаг в дозе 150 мг/сут в непрерывном режиме. С учетом отсутствия ответа 3 больных получили 2-й курс антитимоцитарного глобулина с включением в схему терапии элтромбопага, а у 2 больных был добавлен элтромбопаг в терапию циклоспорином.

Эффективность терапии (гематологическое улучшение, частичная ремиссия, полная ремиссия, отсутствие ответа) оценивали на основании общепринятых критериев, утвержденных в клинических рекомендациях [1]. Относительную ДТ (ОДТ) определяли методом flow-FISH в мононуклеарах периферической крови [18]. Для анализа результатов использовали классические методы описательной статистики, частотный и регрессионный анализ. Распределение основных целевых переменных существенно не отличалось от нормального, поэтому параметры распределения представляли в виде средних и стандартных отклонений, а для анализа использовали линейные методы.

Результаты

Анализ мононуклеаров периферической крови проведен у всех 43 больных до начала лечения. Среднее значение ОДТ составило 6,97 (5,9–16,4). Ни у одного из больных не было критического снижения исходной ДТ (соответствующей 1-му процентилю распределения в группе здорового контроля), которое может определяться при врожденном дискератозе или других теломеропатиях.

Значения ОДТ достоверно не различались в зависимости от формы болезни. В группе больных нетяжелой АА средняя ОДТ составила 7,38 (4,9–11,6), что достоверно не отличалось от группы больных тяжелой (7,23 (5,1–10,2)) и сверхтяжелой (7,67 (5,3–16,5)) АА ($p > 0,05$). При этом время от постановки диагноза до начала терапии различалось в группах с нетяжелой и тяжелой формами (медиана 7 и 4 мес соответственно).

Таблица 1. Клинико-лабораторная характеристика больных апластической анемией, включенных в исследование ($n = 43$)

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of aplastic anemia patients included in the study ($n=43$)

Показатель Parameter	Значение Value
Пол, n : Gender, n :	
мужской male	24
женский female	19
Медиана возраста (диапазон), лет Median age (range), years	29 (17–64)
Медиана длительности болезни до начала ИСТ (диапазон), мес Median disease duration before IST initiation (range), months	3 (1–22)
Форма болезни, n (%): Severity of disease, n (%):	
нетяжелая non-severe	22 (51)
тяжелая severe	12 (28)
сверхтяжелая very severe	9 (21)
Наличие клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии, n (%): PNG-clone, n (%):	
выявлен detected	34 (79)
не выявлен not detected	9 (21)
Медиана уровня гемоглобина до начала ИСТ (диапазон), г/л Median hemoglobin level before IST initiation (range), g/L	72 (52–100)
Медиана уровня нейтрофилов до начала ИСТ (диапазон), $\times 10^9$ /л Median neutrophil level before IST initiation (range), $\times 10^9$ /L	0,65 (0,03–2,56)
Медиана уровня тромбоцитов до начала ИСТ (диапазон), $\times 10^9$ /л Median platelets level before IST initiation (range), $\times 10^9$ /L	15 (3–37)
Объем выполненной ИСТ, n (%): Immunosuppressive therapy performed, n (%):	
антитимоцитарный глобулин 20 мг/кг/сут + циклоспорин hATG 20 mg/kg/day + cyclosporine	34 (79)
антитимоцитарный глобулин 40 мг/кг/сут + циклоспорин hATG 40 mg/kg/day + cyclosporine	9 (21)
добавлен элтромбопаг added eltrombopag	8 (19)

Примечание. ИСТ – иммуносупрессивная терапия.
Note. IST – immunosuppressive therapy.

При дальнейшем анализе показано, что при длительности заболевания >6 мес средняя ОДТ составила 6,72 (4,8–9,3), что достоверно меньше, чем при сроке наблюдения <6 мес (7,97 (5,7–16,4)) ($p = 0,032$). Таким образом, ДТ была сопоставима при разных формах АА, но зависела от длительности заболевания до начала лечения. Среднее время наблюдения за больными от начала ИСТ составило 22 (3–46) мес, а частота достижения гематологического улучшения среди всех испытуемых – 60 % (29 из 43), частичной ремиссии – 49 % (22 из 43), полной ремиссии – 23 % (10 из 43).

Для дальнейшего анализа больные были разделены на группы с более короткими (ОДТ соответствует 1-му и 2-му квартилям группы здорового контроля, $n = 20$) и более длинными теломерами (ОДТ соответствует 3-му и 4-му квартилям группы здорового контроля, $n = 23$). При анализе кумулятивной частоты ответов на ИСТ выявлена тенденция увеличения вероятности достижения гематологического улучшения в группе с более длинными теломерами (80 %) по сравнению

с группой с короткими теломерами (53 %) ($p = 0,059$). Так, к 3-му месяцу после курса антитимоцитарного глобулина улучшение было констатировано у 43 % больных с более длинными теломерами и у 25 % с более короткими ($p = 0,2$). К 6-му месяцу улучшение было достигнуто у 73 и 58 % соответственно ($p = 0,32$). В группе с исходно более длинными теломерами больные чаще достигали как частичной, так и полной ремиссии (рис. 1). Кумулятивная частота достижения частичной ремиссии составила 62 и 37 % ($p = 0,028$), а полной – 23 и 5 % ($p = 0,003$) соответственно (табл. 2).

Всего за период наблюдения зафиксировано 3 рецидива АА (1 – в группе с короткими теломерами, 2 – в группе с длинными теломерами). Частота клональных осложнений (выявление аномалий кариотипа, трансформация в миелодиспластический синдром, развитие пароксизмальной ночной гемоглобинурии) составила 24 % ($n = 10$) (рис. 2). Частота возникновения новых хромосомных aberrаций на фоне ИСТ выше в группе больных с исходно более короткими

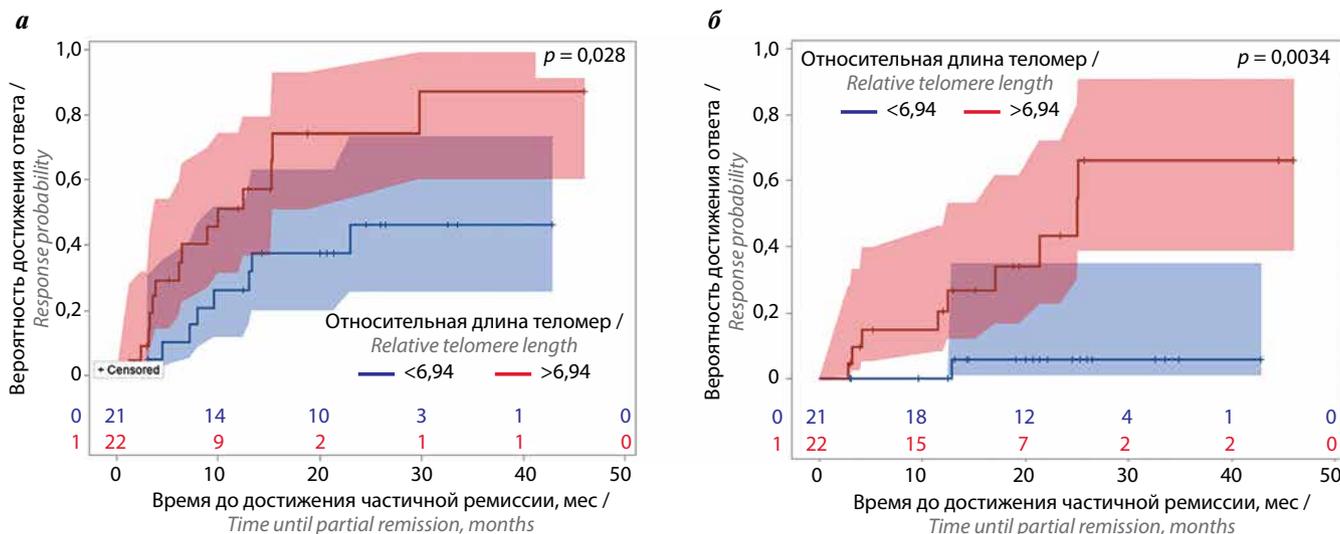


Рис. 1. Частота достижения частичной (а) и полной (б) ремиссии у больных апластической анемией в процессе иммуносупрессивной терапии в зависимости от исходных значений относительной длины теломер
Fig. 1. Frequency of achieving partial (a) and complete (б) remission during immunosuppressive therapy depending on baseline relative telomere length in aplastic anemia patients

Таблица 2. Частота достижения ответа на иммуносупрессивную терапию в зависимости от исходной длины теломер
Table 2. Frequency of achieving response to immunosuppressive therapy depending on baseline telomere length

Показатель Characteristic	Все больные All patients	Больные с короткими теломерами Patients with short telomeres	Больные с длинными теломерами Patients with long telomeres	<i>p</i>
Число больных Number of patients	43	20	23	–
Гематологическое улучшение, % Hematologic improvement, %	65	53	80	0,059
Частичная ремиссия, % Partial remission, %	49	37	62	0,028
Полная ремиссия, % Complete remission, %	23	5	41	0,003



Рис. 2. Частота и спектр клональных осложнений у больных апластической анемией с более короткими (а) и более длинными (б) теломерами
Fig. 2. Frequency and spectrum of clonal complications in aplastic anemia patients with short (a) and long (б) telomeres

теломерами ($n = 4$; 20 %) по сравнению с группой с более длинными теломерами ($n = 1$; 4 %), однако достоверные различия не получены ($p = 0,11$) ввиду малой выборки. За период наблюдения не зарегистрировано ни одного случая трансформации АА в острый миелоидный лейкоз. Частота развития пароксизмальной ночной гемоглобинурии у больных с более короткими и более длинными теломерами достоверно не различалась (15 % против 9 %; $p = 0,52$).

Для оценки влияния исходной ДТ на частоту развития рецидива и клональной эволюции АА необходимы исследования с большим сроком наблюдения за больными.

Обсуждение

Определение ДТ является не только необходимым тестом для дифференциальной диагностики приобретенных и врожденных форм АА, но и важным фактором прогноза ответа на ИСТ, развития рецидива и клональной эволюции заболевания.

В исследовании Т.Н. Brümmendorf и соавт. показана прямая корреляция ДТ гранулоцитов и лимфоцитов со степенью цитопенического синдрома у больных АА (количество нейтрофилов, тромбоцитов, концентрация гемоглобина), что объясняется высокими темпами пролиферации редуцированного пула стволовых кроветворных клеток и, как следствие, ускоренным истощением теломер [19]. В настоящем исследовании мы обратили внимание на то, что не столько глубина гранулоцитопении, сколько длительность стрессового кроветворения (время от постановки диагноза до начала терапии) ведет к патологическому укорочению теломер.

Все больше исследователей ставят ДТ в один ряд с традиционными факторами прогноза ответа на ИСТ, такими как тяжесть заболевания, наличие клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии, выявление некоторых цитогенетических аберраций [8, 9, 20]. Мы подтвердили, что исходная ОДТ достоверно влияла на частоту достижения частичной и полной ремиссии АА (62 % против 37 % ($p = 0,028$) и 41 % против 5 % ($p = 0,003$) соответственно). Частота достижения гематологического улучшения также была выше в группе больных с длинными теломерами (80 % против 53 %), хотя различия не были достоверными ($p = 0,059$).

В подтверждение результатов ранее проведенных исследований выявлена тенденция к повышению частоты появления новых цитогенетических аберраций у больных с короткими теломерами (20 %) по сравнению с больными с более длинными теломерами (5 %) ($p = 0,11$), что требует проведения расширенных и более длительных исследований.

Заключение

Изучение генетической нестабильности стволовых кроветворных клеток при АА — актуальная задача. Определение ДТ должно использоваться как при дифференциальной диагностике приобретенных форм болезни и врожденных синдромов костномозговой недостаточности, так и для прогноза ответа на медикаментозную терапию с последующим определением тактики ведения больных (комбинированная ИСТ или переход к аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Михайлова Е.А., Фидарова З.Т., Троицкая В.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению апластической анемии (редакция 2019 г.). Гематология и трансфузиология 2020;65(2):208–26. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226
Mikhailova E.A., Fidarova Z.T., Troitskaya V.V. et al. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of aplastic anemia (2019 edition). *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(2):208–26. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-2-208-226
2. Wang L., Liu H. Pathogenesis of aplastic anemia. *Hematology* 2019;24(1):559–66. DOI: 10.1080/16078454.2019.1642548
3. Абрамова А.В., Гальцева И.В., Михайлова Е.А. и др. Олигоклональность и субпопуляционная структура Т-клеток костного мозга у больных апластической анемией. Гематология и трансфузиология 2020;65(4):417–30. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-417-430
Abramova A.V., Galtseva I.V., Mikhailova E.A. et al. Oligoclonality and subpopulation structure of bone marrow T-cells in patients with aplastic anaemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(4):417–30. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-4-417-430
4. Li N., Liu L., Liu Y. et al. MIR-144-3p suppresses osteogenic differentiation of BMSCs from patients with aplastic anemia through repression of TET2. *Mol Ther Nucleic Acids* 2020;19:619–26. DOI: 10.1016/j.omtn.2019.12.017
5. Shallis R.M., Ahmad R., Zeidan A.M. Aplastic anemia: etiology, molecular pathogenesis, and emerging concepts. *Eur J Haematol* 2018;101(6):711–20. DOI: 10.1111/EJH.13153
6. Medinger M., Drexler B., Lengerke C., Passweg J. Pathogenesis of acquired aplastic anemia and the role of the bone marrow microenvironment. *Front Oncol* 2018;8:587. DOI: 10.3389/fonc.2018.00587
7. Shipounova I.N., Dorofeeva A.I., Kapranov N.M. et al. Stromal precursors in the bone marrow of untreated patients with severe and non-severe aplastic anemia differ in the proliferative potential. *Blood* 2020;136(Suppl 1):10. DOI: 10.1182/blood-2020-139286
8. Фидарова З.Т., Абрамова А.В., Лучкин А.В. Наличие клона пароксизмальной ночной гемоглобинурии и другие факторы, влияющие на эффективность иммуносупрессивной терапии у больных идиопатической апластической анемией. Гематология и трансфузиология 2019;64(3):342–52. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-342-352
Fidarova Z.T., Abramova A.V., Luchkin A.V. Clone of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria and other predictors of the response to immunosuppressive therapy in patients with idiopathic aplastic anaemia. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2019;64(3):342–52. (In Russ.). DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-3-342-352
9. Brzeźniakiewicz-Janus K., Rupa-Matysek J., Gil L. Acquired aplastic anemia as a clonal disorder of hematopoietic stem cells. *Stem Cell Rev Rep* 2020;16(3):472–81. DOI: 10.1007/S12015-020-09971-Y
10. Scheinberg P., Cooper J.N., Sloat E.M. et al. Association of telomere length of peripheral blood leukocytes with hematopoietic relapse, malignant transformation, and survival in severe aplastic anemia [published correction appears in *JAMA* 2010;304(17):1901]. *JAMA* 2010;304(12):1358–64. DOI: 10.1001/jama.2010.1376
11. Narita A., Muramatsu H., Sekiya Y. et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and telomere length predicts response to immunosuppressive therapy in pediatric aplastic anemia. *Haematologica* 2015;100(12):1546–52. DOI: 10.3324/haematol.2015.132530
12. Park H.S., Park S.N., Im K. et al. Telomere length and somatic mutations in correlation with response to immunosuppressive treatment in aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2017;178(4):603–15. DOI: 10.1111/bjh.14691
13. Kulagin A., Borisov V., Pronkina N. et al. Long-term outcomes of accelerated telomere shortening in acquired aplastic anemia. *Blood* 2014;124(21):4396. DOI: 10.1182/blood.V124.21.4396.4396
14. Roelofs H., de Pauw E.S., Zwiderman A.H. et al. Homeostasis of telomere length rather than telomere shortening after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Blood* 2003;101(1):358–62. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1832
15. Wang Y., McReynolds L.J., Dagnall C. et al. Pre-transplant short telomeres are associated with high mortality risk after unrelated donor hematopoietic cell transplant for severe aplastic anaemia. *Br J Haematol* 2020;188(2):309–16. DOI: 10.1111/bjh.16153
16. Calado R.T., Cooper J.N., Padilla-Nash H.M. et al. Short telomeres result in chromosomal instability in hematopoietic cells and precede malignant evolution in human aplastic anemia. *Leukemia* 2012;26(4):700–7. DOI: 10.1038/leu.2011.272
17. Лучкин А.В., Михайлов Е.А., Гальцева И.В. и др. Длина теломер различных клеток крови и костного мозга больных апластической анемией. Онкогематология 2023;18(3):57–64. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-57-64
Luchkin A.V., Mikhailova E.A., Galtseva I.V. et al. Telomere length of various blood and bone marrow cells in patients with aplastic anemia. *Onkogematologiya = Oncohematology* 2023;18(3):57–64. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-3-57-64
18. Гальцева И.В., Филипенко М.Л., Давыдова Ю.О. и др. Сопоставление методов полимеразной цепной реакции и проточной цитометрии для измерения длины теломер лейкоцитов человека. Клиническая лабораторная диагностика 2021;66(3):154–9. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-3-154-159
Galtseva I.V., Filipenko M.L., Davydova Yu.O. et al. Comparison of polymerase chain reaction and flow cytometry for measuring telomere length of human leukocytes. *Klinicheskaja laboratornaia diagnostika = Clinical Laboratory Diagnostics* 2021;66(3):154–9. (In Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-3-154-159
19. Brümmendorf T.H., Maciejewski J.P., Mak J. et al. Telomere length in leukocyte subpopulations of patients with aplastic anemia. *Blood* 2001;97(4):895–900. DOI: 10.1182/blood.V97.4.895
20. Kulasekararaj A.G., Jiang J., Smith A.E. et al. Somatic mutations identify a subgroup of aplastic anemia patients who progress to myelodysplastic syndrome. *Blood* 2014;124(17):2698–704. DOI: 10.1182/blood-2014-05-574889

Благодарность

Авторы выражают благодарность Н.И. Дризе, Н.А. Петинати (ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России) за проведенную работу по культивированию клеток; М.Л. Филипенко (Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск) за помощь в разработке методики по определению абсолютной длины теломер; А.М. Попову, И.А. Деминой и сотрудникам лаборатории клеточной иммунологии и иммуногенеза (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России), В.И. Борисову (ООО «Новартис Фарма») за помощь в освоении метода проточной цитометрии для определения длины теломер.

Acknowledgment

The authors express their gratitude to N.I. Drize, N.A. Petinati (National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia) for the work on cell culturing; M.L. Filipenko (Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk) for assistance in developing a method for determining the absolute telomeres length; A.M. Popov, I.A. Demina and the staff of the Laboratory of Cellular Immunology and Immunogenesis (Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology, Ministry of Health of Russia), V.I. Borisov (Novartis Pharma LLC) for assistance in mastering the flow cytometry method for determining the telomeres length.

Вклад авторов

А.В. Лучкин, Ю.А. Цой: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ данных, написание текста статьи;
Е.А. Михайлова, И.В. Гальцева, З.Т. Фидарова, А.В. Абрамова, Е.Н. Паровичникова: разработка дизайна исследования, анализ данных, написание текста статьи;
Ю.О. Давыдова, Н.М. Капранов, К.А. Никифорова: получение данных для анализа;
С.М. Куликов: статистическая обработка данных.

Authors' contributions

A.V. Luchkin, Yu.A. Tsoy: research design development, data obtaining, data analysis, article writing;
E.A. Mikhailova, I.V. Galtseva, Z.T. Fidarova, A.V. Abramova, E.N. Parovichnikova: research design development, data analysis, article writing;
Yu.O. Davydova, N.M. Kapranov, K.A. Nikiforova: obtaining data;
S.M. Kulikov: statistical analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.В. Лучкин / A.V. Luchkin: <https://orcid.org/0000-0002-4400-4711>
Е.А. Михайлова / E.A. Mikhailova: <https://orcid.org/0000-0002-2449-2682>
И.В. Гальцева / I.V. Galtseva: <https://orcid.org/0000-0002-8490-6066>
З.Т. Фидарова / Z.T. Fidarova: <https://orcid.org/0000-0003-0934-6094>
А.В. Абрамова / A.V. Abramova: <https://orcid.org/0000-0002-8113-6115>
Ю.О. Давыдова / Yu.O. Davydova: <https://orcid.org/0000-0001-5932-0285>
Н.М. Капранов / N.M. Kapranov: <https://orcid.org/0000-0002-6512-910X>
К.А. Никифорова / K.A. Nikiforova: <https://orcid.org/0000-0002-4119-7175>
Ю.А. Цой / Yu.A. Tsoy: <https://orcid.org/0009-0005-7828-1556>
С.М. Куликов / S.M. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0002-6288-7570>
Е.Н. Паровичникова / E.N. Parovichnikova: <https://orcid.org/0000-0001-6177-3566>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Hematology, Ministry of Health of Russia. All patients gave written informed consent to participate in the study.