 © Авторы статьи / Authors of the article

**ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ И ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, СОЦИОЛОГИЯ И ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ/PUBLIC HEALTH AND HEALTHCARE ORGANIZATION, SOCIOLOGY AND HISTORY OF MEDICINE**

**DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.140 EDN: WADBDK**

# НОВЫЕ ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ ПРОЦЕССИНГА ЕДИНИЦ ПУПОВИННОЙ КРОВИ С УЧЕТОМ ХАРАКТЕРИСТИКИ NK-КЛЕТОК ДЛЯ ЦЕЛЕЙ АДОПТИВНОЙ ИММУНОТЕРАПИИ

Научная статья

**Тюмина О.В.[1], *, Давыдкин И.Л.[2], Ключников Д.Ю.[3]**

[1] ORCID : 0000-0002-5608-1925;

[2] ORCID : 0000-0002-4318-4247;

[3] ORCID : 0000-0003-4934-5619;

[1] Самарское государственное учреждение здравоохранения Самарский областной медицинский центр Династия, Самара, Российская Федерация

[2] Самарский государственный медицинский университет, Самара, Российская Федерация

[3] Самарский областной медицинский центр Династия, Самара, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (centr123[at]bk.ru)

Предложена: 18.09.2024; Принята: 27.11.2024; Опубликована: 17.12.2024

**Аннотация**

Для пациентов с онкогематологическими заболеваниями точность подбора донора гемопоэтических стволовых клеток, а также единиц пуповинной крови играет важную роль в исходе лечения. Изучение количественных и качественных характеристик лейкоцитарного концентрата пуповинной крови, включая гетерогенность популяций NK-лимфоцитов, а также анализ их KIR–генотипов, представляют собой ценную информацию для оценки потенциальной эффективности трансплантата. Методы. Представлены результаты Самарского публичного банка пуповинной крови по организации процессинга единиц пуповинной крови. Проведена количественная и качественная характеристика 1583 единиц пуповинной крови гематологическими, иммунологическими и генетическими лабораторными методами. Результаты. После обработки лейкоцитарного концентрата пуповинной крови в итоговом криомешке объемом 25 мл были зафиксированы следующие показатели: общее количество лейкоцитов достигло $17,41\pm0,4x10^8$, число лимфоцитов с маркером CD34+ составило $5,25\pm0,6x10^6$, а натуральных киллеров (CD3-CD16+CD56+) – $1,65\pm0,7x10^8$. В протокол обработки пуповинной крови был включен новый этап – исследование KIR-иммуноглобулиновых рецепторов на поверхности лимфоцитов. Генетический скрининг 255 образцов выявил присутствие структурных ингибирующих генов KIR2DL4, KIR3DL2, KIR3DL3, а также двух псевдогенов KIR2DP1 и KIR3DP1 во всех изученных единицах пуповинной крови. При этом частота встречаемости ингибирующих KIR-генов превышала частоту активирующих, среди которых наиболее распространенным оказался KIR2DS4-89,4%. Заключение. Полученные данные о новых подходах в организации процессинга пуповинной крови для публичного хранения с учетом количественных и качественных показателей лейкоцитарного концентрата пуповинной крови, включая иммунофенотипическую характеристику NK-лимфоцитов с анализом их KIR–генотипов может существенно повысить успешность адоптивной иммунотерапии и снизить риск осложнений.

**Ключевые слова:** пуповинная кровь, натуральные киллеры, KIR-гены.

# NEW ORGANIZATIONAL APPROACHES OF CORD BLOOD UNIT PROCESSING TAKING INTO ACCOUNT NK-CELL CHARACTERISTICS FOR THE PURPOSES OF ADOPTIVE IMMUNOTHERAPY

Research article

**Tyumina O.V.[1], *, Davidkin I.L.[2], Klyuchnikov D.Y.[3]**

[1] ORCID : 0000-0002-5608-1925;

[2] ORCID : 0000-0002-4318-4247;

[3] ORCID : 0000-0003-4934-5619;

[1] Samara Regional Medical Center Dynasty, Samara, Russian Federation

[2] Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

[3] Samara Regional Medical Center Dinasty, Samara, Russian Federation

* Corresponding author (centr123[at]bk.ru)

Suggested: 18.09.2024; Accepted: 27.11.2024; Published: 17.12.2024

**Abstract**

For patients with oncohematological diseases, the accuracy of hematopoietic stem cell donor selection as well as cord blood units plays an important role in the outcome of treatment. The research of quantitative and qualitative characteristics of cord blood leukocyte concentrate, including heterogeneity of NK-lymphocyte populations as well as analysis of their KIR-genotypes, represent valuable information to assess potential graft efficacy. Methods. The results of the Samara public cord blood bank on the organization of cord blood unit processing are presented. Quantitative and qualitative characterization of 1583 cord blood units by haematological, immunological and genetic laboratory methods was performed. Results. After cord

 © Авторы статьи / Authors of the article

blood leukocyte concentrate processing, the following parameters were recorded in the final 25 ml cryo bag: the total number of leukocytes reached 17.41±0.4x$10^8$, the number of lymphocytes with CD34+ marker was 5.25±0.6x$10^6$, and natural killer cells (CD3-CD16+CD56+) was 1.65±0.7x$10^8$. A new step was included in the cord blood processing protocol – study of KIR-immunoglobulin receptors on the surface of lymphocytes. Genetic screening of 255 samples showed the presence of structural inhibitory genes KIR2DL4, KIR3DL2, KIR3DL3, as well as two pseudogenes KIR2DP1 and KIR3DP1 in all studied cord blood units. At the same time, the frequency of occurrence of inhibitory KIR genes exceeded that of activating ones, among which KIR2DS4-89.4% was the most common. Conclusion. The obtained data on new approaches in the organization of cord blood processing for public storage taking into account quantitative and qualitative parameters of cord blood leukocyte concentrate, including immunophenotypic characterization of NK-lymphocytes with analysis of their KIR-genotypes can significantly increase the success of adoptive immunotherapy and reduce the risk of complications.

**Keywords:** cord blood, natural killer cells, KIR genes.

**Введение**

В случаях резистентности к традиционным схемам терапии, врачи-гематологи рассматривают возможность применения более интенсивных подходов. Эти методы могут включать: высокодозную химиотерапию; таргетную терапию; иммунотерапию; трансплантацию костного мозга или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ГСК). Выбор конкретного метода лечения зависит от индивидуальных особенностей пациента, типа лейкемии, стадии заболевания и предыдущего опыта лечения. Эффективность трансплантаций обусловлена двумя основными факторами: применением высоких доз химиотерапии и эффектом аллогенной реакции «трансплантат против лейкемии», который осуществляется донорскими лимфоцитами. Только около одной трети пациентов, нуждающихся в алло-ГСК, имеют подходящего родственного донора. Пуповинная кровь (ПК) служит альтернативным источником ГСК. Преимущества ПК включают быструю доступность и менее строгие требования к соответствию по системе лейкоцитарных антигенов, что позволяет подобрать единицы ПК для большинства пациентов. Кроме того, ПК имеет низкий риск передачи инфекции от донора к реципиенту [1]. Частота рецидивов лейкемии после трансплантации ПК сопоставима с другими источниками клеток [2], [3]. Учитывая, что реакция «трансплантат против лейкемии» возникает вскоре после алло-ГСК и что естественные клетки-киллеры (NK) обладают способностью быстро восстанавливаться, эти клетки могут играть значимую роль в данной реакции после трансплантации алло-ГСК из ПК. Все NK-клетки обладают цитотоксическими свойствами и играют ключевую роль в формировании адекватного иммунного ответа [4], [5]. Отличительное свойство NK-клеток – присутствие специальных KIR-рецепторов на поверхности, благодаря которым обеспечивается эффективное выявление и уничтожение потенциальных угроз для организма [6], [7]. При подборе оптимального донора ГСК для трансплантации ключевую роль играет анализ KIR-генотипов NK-клеток. Таким образом, использование данных о KIR-генотипах NK-клеток становится важным инструментом в современной трансплантологии, позволяющим персонализировать подход к лечению и улучшить результаты трансплантации ГСК и адоптивной иммунотерапии.

Цель исследования: изучение организации процессинга пуповинной крови с учетом количественных и качественных показателей лейкоцитарного концентрата пуповинной крови, включая иммунофенотипическую характеристику NK-лимфоцитов, с анализом их KIR–рецепторов для адоптивной иммунотерапии.

**Методы и принципы исследования**

Исследование проведено на базе публичного банка пуповинной крови государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Самарский областной медицинский центр Династия». Для исследования использовалась ПК 1583 доношенных новорожденных, собранная после получения добровольного информированного согласия (утверждённого этическим комитетом) матери при физиологических родах, при этом не было выявлено противопоказаний. Срок гестации детей составил 37–41 недель (40,2±1,2 недели). В третьем периоде родов после рождения ребенка пуповину пережимали и пересекали, затем пунктировали пуповинную вену системой для забора донорской крови, которая содержала антикоагулянт CPDA 35,5 мл. Полученный материал доставлялся в термоконтейнере при комнатной температуре и анализировался не позднее чем через 24 часа после процедуры. В соответствии с действующим Российским законодательством, международным стандартом NETCORD и Российским стандартом РУСКОРД, все образцы ПК, поступившие в лабораторию центра, анализировались для оценки пригодности для аллогенной трансплантации ГСК. В рамках стандартной процедуры проводился установленным критериям отбор ПК:

-лейкоциты - не менее 15x$10^8$ в объеме заготовленного образца ПК с антикоагулянтом;

- объем не менее 120 мл с учетом антикоагулянта;

- отрицательные результаты тестов на инфекции.

Отобранные образцы подвергались дальнейшему HLA-типированию по локусам A, B, C, DRB1 и DQA1. Образцы, не соответствующие критериям, исключались из дальнейшего процессинга. Каждая единица ПК подвергалась процессингу: выделению концентрата ГСК. Для уменьшения общего объема крови и удаления эритроцитов использовался 10% гидроксиэтилкрахмал и метод двойного центрифугирования. В результате выделения концентрата ГСК первоначальный объем собранного образца (120,2 ±35,3 мл) уменьшился до 25 мл. Для криоконсервации использовались контейнеры MacoBiotec (Франция). После добавления ДМСО в финальной концентрации 10% образец ГСК ПК подвергался криоконсервации с замораживанием в автоматизированном комплексе Биоархив в течение 30 минут, при снижении температуры на 1–3°С в минуту. Дальнейшее хранение концентрата ГСК проводилось в парах жидкого азота. Количественная характеристика ПК оценивалась с использованием гематологического анализатора Mindray BC 5300 по 26 параметрам. Качественная идентификация специфических рецепторов, экспрессирующихся на поверхности лейкоцитарных и гемопоэтических стволовых клеток ПК, проводилась после процессинга, то есть получения концентрата ГСК методом проточной цитометрии (цитофлуориметр BDFACS Canto™ II (США),

 © Авторы статьи / Authors of the article

применялась панель антител, включающая следующие кластеры дифференцировки (CD): CD4, CD19, CD34, CD3, CD8, CD56+ и CD16.

С 2023 года в работу банка ПК был внедрен дополнительный анализ единиц ГСК ПК на KIR-иммуноглобулиновые рецепторы на лимфоцитах, проведен анализ 255 образцов ПК на 16 KIR-генов. Для идентификации генов KIR применялся метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием специфических праймеров, а для визуализации – агарозные гели от ДНК-Технологии и система документирования DigiDoc-IT от UVP (Германия).

Статистический анализ выполнен в программе Statistica версии 7, результаты анализа клеточного состава единиц ПК представлены в виде среднего значения, стандартной ошибки среднего. При работе с качественными признаками использовали тест хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**Основные результаты**

Анализ процессинга 1583 единиц ПК позволил получить следующие данные. В результате процедуры выделения лейкоконцентрата при седиментации эритроцитов с использованием гидроксиэтилкрахмала наблюдается значительное увеличение доли лимфоцитов с 31,9% до 35,6% (p=0,067). При этом доля эозинофилов и базофилов уменьшается почти вдвое: с 5,0% до 2,9% и с 1,9% до 1,0% (p=0,03), соответственно, в то время как доля нейтрофилов остается практически неизменной (47,2% до и 47,0%, p=0,07), после выделения концентрата. Также отмечается уменьшение количества эритроцитов на 85%, при этом сохраняется 91% лейкоцитов и 70% тромбоцитов в клеточном концентрате после обработки. После обработки в итоговом криомешке объемом 25 мл были зафиксированы следующие показатели: общее количество лейкоцитов достигло $17,41\pm0,4x10^8$, число лимфоцитов с маркером CD34+ составило $5,25\pm0,6x10^6$, а натуральных киллеров (CD3-CD16+CD56+) – $1,65\pm0,7x10^8$.

Одной из ключевых характеристик единицы ПК является количество NK-клеток (CD3- CD16+ CD56+), которое составляет $1,65 \pm 0,7 \times 10^8$ или 25,9 % от всех лимфоцитов. При анализе популяций CD45+CD3+ лимфоидных клеток была выявлена популяция NKT-клеток с иммунофенотипом CD3+CD16/CD56+, составившая 6,22% антиген-положительных клеток от всех лимфоцитов. Анализ гетерогенности NK-лимфоцитов и NKT–лимфоцитов концентрата пуповинной крови представлен в таблице 1.

Таблица 1 - Анализ гетерогенности NK и NKT–лимфоцитов концентрата пуповинной крови

DOI: https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.140.1

| Иммунофенотип | % от лимфоцитов |
|---|---|
| NK–лимфоциты | |
| CD45+CD3-CD16/ CD56+ | 25,9 |
| CD45+CD3-CD56+ | 17,69 |
| CD45+CD3-CD16+ | 13,53 |
| CD45+CD3-CD56dim/ CD16dim | 45,15 |
| CD45+CD3-CD56dim/ CD16bright | 0,27 |
| CD45+CD3-CD56-CD16+ | 1,33 |
| CD45+CD3-CD56bright/ CD16- | 0,99 |
| NKT–лимфоциты | |
| CD3+ CD16/ CD56+ | 6,22 |
| CD3+CD56+ | 3,69 |
| CD3+CD16+ | 2,53 |
| CD56+CD16- | 5,15 |
| CD56-CD16+ | 2,91 |
| CD56+ CD16+ | 0,69 |

*Примечание: n=255*

Анализ генетического профиля KIR-рецепторов лимфоцитов продемонстрировал 100% присутствие структурных ингибирующих генов KIR2DL4, KIR3DL2, KIR3DL3, а также псевдогенов KIR2DP1 и KIR3DP1 во всех исследованных образцах. Примечательно, что в изученной популяции наблюдалось преобладание ингибирующих KIR-генов над активирующими, при этом ген KIR2DS4 являлся исключением из этой тенденции. Наиболее распространенными ингибирующими KIR-генами оказались KIR2DL1 и KIR3DL2 (98,6% каждый), KIR2DL3 (95,5%), а также KIR2DL5 (46,5%) и KIR2DL2 (34,5%). Среди активирующих рецепторов доминировал ген KIR2DS4 (89,4%), в то время как остальные активирующие гены встречались реже.

Проведен анализ распределения HLA и KIR-генотипов среди единиц ПК, установлено, что 3,5% единиц ПК имеют наиболее благоприятный статус «best», 20,4% отнесены к категории «better», в то время как преобладающее большинство (76,1%) попало в нейтральную группу «neutral».

 © Авторы статьи / Authors of the article

Полученные результаты вносят важный вклад в понимание распределения различных субпопуляций NKT-клеток и генетического профиля KIR-рецепторов в исследуемой популяции.

**Обсуждение**

Содержание лейкоцитов и ГСК – ключевой параметр единицы ПК для поиска в международных донорских базах HLA-совместимого донора реципиентам. Высокая концентрация этих клеток увеличивает шансы на успешный подбор образца для трансплантации. Самарский банк ПК утилизирует образцы, содержащие менее 15x10^8 лейкоцитов в исходном объеме до обработки антикоагулянтом. Долгосрочному криохранению подвергаются только концентраты с высокой клеточностью: не менее $1{,}0x10^8$ CD34+ клеток. Средние показатели в концентрате ГСК ПК составляют $5{,}3\pm0{,}6x10^6$ CD34+ клеток и $17{,}41\pm0{,}4x10^8$ лейкоцитов на образец.

Наши данные по общему количеству лейкоцитов в единице ПК ($72{,}57\pm0{,}56x10^9$/л) существенно превышают показатели Банка стволовых клеток департамента здравоохранения г. Москвы ($39{,}00\pm0{,}48x10^9$/л) [8]. Эти значимые различия в лейкоцитарном составе единицы ПК обусловлены разными критериями обработки образцов и эффективностью сохранения лейкоцитов при процессинге. Самарский банк не подвергает процессингу образцы с низким содержанием лейкоцитов. Минимальное значение лейкоцитов до процессинга в нашем исследовании составляет $10{,}91x10^9$/л против $5{,}83x10^9$/л. В результате, единицы ПК, находящиеся на долгосрочном криохранении, характеризуются высоким содержанием CD34+ клеток: $5{,}25\pm0{,}6x10^6$ в образце, что эквивалентно $0{,}210x10^3$/мм3.

Иммунологический профиль концентрата ГСК ПК, выявленный в нашем исследовании, соответствует данным Румянцева С.А. [8] и зарубежных авторов [5], [9]. Анализ субпопуляционной структуры NK-лимфоцитов в единице ПК показал, что поученные результаты согласуются с данными Табакова Д.В. [6], который также обнаружил, что преобладающий иммунофенотип NK-клеток у взрослых доноров представлен клетками CD56dimCD16dim (52,3%), с аналогичными показателями для малых субпопуляций NK-клеток [9].

Разработанная методика выявления оптимального генотипа направлена на снижение риска рецидивов и улучшение показателей выживаемости пациентов [10]. Исследование, проведенное в Самарской области, выявило интересное распределение генотипов среди населения. Лишь незначительная доля (3,5%) обладала наиболее благоприятным статусом «best». Примерно пятая часть популяции (20,4%) была отнесена к категории «better», в то время как преобладающее большинство (76,1%) попало в нейтральную группу «neutral». Согласно информации из регистра Российского НИИ гематологии и трансфузиологии, доля KIR-генотипов группы «best» среди доноров кроветворных клеток достигала 15% [11]. Такое расхождение указывает на значительные региональные особенности распределения KIR-генотипов в Самарской области по сравнению с общероссийскими показателями.

**Заключение**

В данном исследовании представлены новые организационные подходы процессинга единиц ПК: необходимо заготовлять образцы с высоким содержанием как, лейкоцитов, так и с высоким содержанием стволовых CD34+ и NK клеток (CD3-CD16+ CD56+) с характеризацией не только по HLA, но и по KIR-генотипу. При анализе процессинга образцов ПК были установлены следующие критерии обработки: если концентрация лейкоцитов до обработки с антикоагулянтом превышает $15x10^8$ на единицу объема, то в 25 мл концентрата ГСК ПК, предназначенного для длительного криохранения, в среднем содержится: лейкоциты: $17{,}41\pm0{,}4x10^8$; ГСК с маркером CD34+: $5{,}25\pm0{,}6x10^6$; натуральные киллеры (CD3-CD16+CD56+): $1{,}65\pm0{,}7x10^8$.

Наши результаты указывают на региональные особенности распределения KIR-генотипов и подчеркивают важность проведения локальных исследований для более точной оценки генетического профиля населения в контексте трансплантологии и лечения лейкозов, а также создают перспективы для оптимизации процедур отбора образцов ПК. Эти усовершенствования особенно важны при подготовке к трансплантациям, направленным на лечение злокачественных новообразований кроветворной системы и адоптивной иммунотерапии.

**Конфликт интересов**

Не указан.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Рецензия**

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

**Review**

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

**Список литературы / References**

1. Barker J.N. Umbilical-cord blood transplantation for the treatment of cancer / J.N. Barker, J.E. Wagner // NatRevCancer. — 2003. — № 3. — P. 526–532. — DOI: 10.1038/nrc1125.

2. Abu-Ghosh A. Immunological reconstitution and correlation of circulating serum inflammatory mediators/cytokines with the incidence of acute graft-versus-host disease during the first 100 days following unrelated umbilical cord blood transplantation / A. Abu-Ghosh, S. Goldman, V. Slone [et al.] // Bone Marrow Transplant. — 1999. — № 24 (5). — P. 535–544. — DOI: 10.1038/sj.bmt.1701921.

3. Verneris M.R. The Phenotypic and Functional Characteristics of UmbilicalCord Blood and Peripheral Blood Natural Killer Cell / M.R. Verneris, J.S. Mille // Br J Haematol. — 2009. — № 147 (2). — P. 185–191. — DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07768.x.

 © Авторы статьи / Authors of the article

4. Тыщук Е.В. Естественные киллеры: происхождение, фенотип, функции / Е.В. Тыщук [и др.] // Медицинская иммунология. — 2021. — № 23 (6). — С. 1207–1228. — DOI: 10.15789/1563-0625-NKC-2330.

5. Vilches C. Facilitation of KIR genotyping by a PCR-SSP method that amplifies short DNA fragments / C. Vilches, J. Castaño, N. Gómez-Lozano [et al.] // Tissue Antigens. — 2007. — № 70 (5). — P. 415–422. — DOI: 10.1111/j.1399-0039.2007.00923.x.

6. Табаков Д.В. Гетерогенность популяций NK- и NKT- лимфоцитов у здоровых доноров / Д.В. Табаков, Т.Н. Заботина, А.А. Борунова [и др.] // Медицинская иммунология. — 2017. — Т. 19. — № 4. — С. 401–408. — DOI: 10.15789/1563-0625-2017-4-401-408

7. Eapen M. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study / M. Eapen, P. Rubinstein, M.J. Zhang [et al.] // Lancet. — 2007. — № 369. — P. 1947–1954. — DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60915-5.

8. Румянцев С.А. Состав лейкоцитарного пула и гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови доношенных новорожденных / С.А. Румянцев, Е.В. Боякова, А.Б. Шутьева [и др.] // АГ-инфо. — 2011. — № 2. — С. 6–11.

9. Dogra P. Tissue Determinants of Human NK Cell Development, Function, and Residence / P. Dogra, C. Rancan, W. Ma [et al.] // Cell. — 2020. — № 180 (4). — P. 749–763.

10. Cooley S. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia / S. Cooley, D.J. Weisdorf, L.A. Guethlein [et al.] // Blood. — 2010. — № 116. — P. 2411–2419.

11. Соколова Ю.В. KIR-гены у доноров стволовых гемопоэтических клеток Республиканского регистра / Ю.В. Соколова [и др.] // Вестник гематологии. — 2015. — № 11 (2). — С. 31–32.

## Список литературы на английском языке / References in English

1. Barker J.N. Umbilical-cord blood transplantation for the treatment of cancer / J.N. Barker, J.E. Wagner // NatRevCancer. — 2003. — № 3. — P. 526–532. — DOI: 10.1038/nrc1125.

2. Abu-Ghosh A. Immunological reconstitution and correlation of circulating serum inflammatory mediators/cytokines with the incidence of acute graft-versus-host disease during the first 100 days following unrelated umbilical cord blood transplantation / A. Abu-Ghosh, S. Goldman, V. Slone [et al.] // Bone Marrow Transplant. — 1999. — № 24 (5). — P. 535–544. — DOI: 10.1038/sj.bmt.1701921.

3. Verneris M.R. The Phenotypic and Functional Characteristics of UmbilicalCord Blood and Peripheral Blood Natural Killer Cell / M.R. Verneris, J.S. Mille // Br J Haematol. — 2009. — № 147 (2). — P. 185–191. — DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07768.x.

4. Tyshhuk E.V. Estestvennye killery: proishozhdenie, fenotip, funkcii [Natural killer cells: origin, phenotype, functions] / E.V. Tyshhuk [et al.] // Medicinskaja immunologija [Medical Immunology]. — 2021. — № 23 (6). — P. 1207–1228. — DOI: 10.15789/1563-0625-NKC-2330. [in Russian]

5. Vilches C. Facilitation of KIR genotyping by a PCR-SSP method that amplifies short DNA fragments / C. Vilches, J. Castaño, N. Gómez-Lozano [et al.] // Tissue Antigens. — 2007. — № 70 (5). — P. 415–422. — DOI: 10.1111/j.1399-0039.2007.00923.x.

6. Tabakov D.V. Geterogennost' populjacij NK- i NKT- limfocitov u zdorovyh donorov [Heterogeneity of NK- and NKT-lymphocyte populations in healthy donors] / D.V. Tabakov, T.N. Zabotina, A.A. Borunova [et al.] // Medicinskaja immunologija [Medcial Immunology]. — 2017. — Vol. 19. — № 4. — P. 401–408. — DOI: 10.15789/1563-0625-2017-4-401-408 [in Russian]

7. Eapen M. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study / M. Eapen, P. Rubinstein, M.J. Zhang [et al.] // Lancet. — 2007. — № 369. — P. 1947–1954. — DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60915-5.

8. Rumjancev S.A. Sostav lejkocitarnogo pula i gemopojeticheskih stvolovyh kletok pupovinnoj krovi donoshennyh novorozhdennyh [Composition of leukocyte pool and haematopoietic stem cells in cord blood of preterm newborns] / S.A. Rumjancev, E.V. Bojakova, A.B. Shut'eva [et al.] // AG-info. — 2011. — № 2. — P. 6–11. [in Russian]

9. Dogra P. Tissue Determinants of Human NK Cell Development, Function, and Residence / P. Dogra, C. Rancan, W. Ma [et al.] // Cell. — 2020. — № 180 (4). — P. 749–763.

10. Cooley S. Donor selection for natural killer cell receptor genes leads to superior survival after unrelated transplantation for acute myelogenous leukemia / S. Cooley, D.J. Weisdorf, L.A. Guethlein [et al.] // Blood. — 2010. — № 116. — P. 2411–2419.

11. Sokolova Ju.V. KIR-geny u donorov stvolovyh gemopojeticheskih kletok Respublikanskogo registra [KIR-genes in donors of haematopoietic stem cells of the Republican register] / Ju.V. Sokolova [et al.] // Vestnik gematologii [Bulletin of Haematology]. — 2015. — № 11 (2). — P. 31–32. [in Russian]