

Анализ частоты развития лимфом у детей с первичными иммунодефицитными состояниями

Е.В.Дерипапа, О.А.Швец, Д.С.Абрамов, Н.В.Мякова, А.Ю.Щербина

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – генетически детерминированные необратимые нарушения функции иммунной системы. Наряду с инфекционными и аутоиммунными осложнениями у пациентов с ПИДС высока частота развития онкологических заболеваний, прежде всего лимфом. Мы проанализировали истории болезни 27 пациентов с лимфомами и ПИДС, наблюдавшихся в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва), и провели сравнительный анализ полученных результатов с данными Американского регистра опухолей при ПИДС (Immunodeficiency Cancer Registry – ICR). По нашим данным, в группе пациентов с лимфомами и ПИДС преобладали пациенты с синдромами хромосомных поломок и неуточненными ПИДС. Большая доля пациентов с синдромом Ниймеген (29%) среди наблюдавшихся нами пациентов с лимфомами связана с наличием славянской мутации в восточно-европейской популяции. Зачастую диагноз ПИДС пациентам с лимфомами устанавливается поздно, только после развития лимфомы. Ранняя диагностика ПИДС и повышение настороженности в отношении развития онкологического заболевания у пациентов с определенными видами ПИДС являются чрезвычайно актуальными задачами и определяют необходимость изучения злокачественных лимфопролиферативных заболеваний у этих пациентов.

Ключевые слова: дети, первичные иммунодефицитные состояния, лимфомы

Для цитирования: Дерипапа Е.В., Швец О.А., Абрамов Д.С., Мякова Н.В., Щербина А.Ю. Анализ частоты развития лимфом у детей с первичными иммунодефицитными состояниями. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2016; 15(1): 61–65. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-61-65

Analysis of the incidence of lymphomas in children with primary immunodeficiencies

E.V.Deripapa, O.A.Shvets, D.S.Abramov, N.V.Myakova, A.Yu.Shcherbina

Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow, Russian Federation

Primary immunodeficiencies (PIDs) are genetically determined irreversible dysfunctions of the immune system. Along with infectious and autoimmune complications, patients with PIDs have high incidence of various malignancies, primarily lymphomas. We analyzed histories of the disease of 27 patients with lymphomas and PIDs, observed at the Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology, and Immunology named after Dmitry Rogachev (Moscow), and compared our results with the data from American Immunodeficiency Cancer Registry (ICR). According to our data, patients with chromosomal breakage syndromes and unspecified PIDs predominate in the group of patients with lymphomas and PIDs. High proportion of patients with Nijmegen breakage syndrome (29%) in our group of patients with lymphomas could be explained by the Slavic mutation in the East European population. PIDs in patients with lymphomas are often diagnosed late – only after the development of lymphoma. Early diagnosis of PIDs and alertness with respect to malignancies in patients with certain PIDs are very important and dictate the need of conduction of studies of malignant lymphoproliferative diseases in these patients.

Key words: children, primary immunodeficiencies, lymphomas

For citation: Deripapa E.V., Shvets O.A., Abramov D.S., Myakova N.V., Shcherbina A.Yu. Analysis of the incidence of lymphomas in children with primary immunodeficiencies. *Vopr. gematol./onkol. immunopatol. pediatr.* (Pediatric Haematology/Oncology and Immunopathology). 2016; 15(1): 61–65. DOI: 10.20953/1726-1708-2016-1-61-65

Для корреспонденции:

Дерипапа Елена Васильевна, врач аллерголог-иммунолог отделения иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России

Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
Телефон: (495) 287-6570, доб. 6223
E-mail: deripapa@mail.ru

Статья поступила 25.01.2016 г., принята к печати 21.03.2016 г.

For correspondence:

Elena V. Deripapa, MD, Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation

Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
Phone: (495) 287-6570, ext. 6223
E-mail: deripapa@mail.ru

The article was received 25.01.2016, accepted for publication 21.03.2016

Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) развиваются в результате генетически детерминированных нарушений структуры и/или функций иммунокомпетентных клеток. Известно, что типичными проявлениями ПИДС являются бактериальные, вирусные и грибковые инфекции, а также аутоиммунные и онкологические заболевания [1]. По данным разных авторов, риск развития злокачественных лимфопролиферативных заболеваний при различных ПИДС составляет 4–25% [2], и в целом при ПИДС частота развития онкологических заболеваний в 100–200 раз выше, чем в популяции иммунокомпетентных людей [3]. Можно выделить следующие основные механизмы, приводящие к развитию онкологических заболеваний у пациентов с ПИДС (рис. 1):

1. Рецидивирующие и хронические инфекции, поддерживающие антигенную стимуляцию иммунной системы и, как следствие, лимфопролиферацию.
2. Большая частота инфицированности онкогенными вирусами, например, вирусом Эпштейна–Барр, вирусом герпеса человека 8-го типа.
3. Первичный дефект в иммунной системе, приводящий к нарушению Т-клеточной, NK (natural killer cells – натуральные киллеры)-клеточной цитотоксичности, необходимой в норме для элиминации онкогенного клона.
4. Дефекты механизмов апоптоза, необходимого для элиминации опухолевых клеток.
5. Сочетание иммунодефицита с нарушением процессов репарации ДНК, приводящим к высокой частоте соматических мутаций, имеющих нередко протоонкогенную направленность [3].

Онкогены играют важную роль в развитии опухолей. Утрата нормальной регуляции экспрессии протоонкогенов делает их активность бесконтрольной и превращает их в онкогены. Это происходит при пространственном перемещении протоонкогенов в процессе хромосомных перестроек или вследствие встраивания вирусных генов в геном клетки. Кроме активации протоонкогенов, происходит инактивация генов-супрессоров опухолевого роста. Так, например, транслокации участков 8-й хромосомы (протоонкоген *C-MYC*) и 18-й хромосомы (протоонкоген *BCL-2*) в 14-ю хромосому способствуют развитию соответственно лимфомы Беркитта и других вариантов фолликулярной В-лимфомы. При лимфоме Беркитта вслед за транслокацией участка, содержа-

щего ген *C-MYC*, может последовать транслокация участка, который содержит ген *BCL-2*, что повышает злокачественность лимфопролиферативного процесса [4].

В зависимости от риска развития онкологических заболеваний среди ПИДС выделяют следующие группы [5]:

1. ПИДС, при которых риск развития онкологических заболеваний высокий – 20–50%: синдромы хромосомных поломок (синдром Ниймеген, синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиэктазия), дефицит лигазы IV, синдром Блума, дефицит Artemis), X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (X-linked lymphoproliferative syndrome – XLP) 1-го типа.
2. ПИДС, при которых риск развития онкологических заболеваний средний – 5–20%: общая вариабельная иммунная недостаточность (ОВИН), тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН), синдром Вискотта–Олдрича (СВО), гипер-IgM-синдром, селективный дефицит IgA, синдром Мак-Кьюсика.
3. ПИДС, которые редко ассоциируются с онкологическими заболеваниями (менее 5% случаев): ПИДС с дефектами фагоцитоза (хроническая гранулематозная болезнь), гипер-IgE-синдром, X-сцепленная агаммаглобулинемия.

Для некоторых ПИДС характерно развитие определенных онкологических заболеваний. Так, при врожденных нейтропениях, синдроме Чедиака–Хигаси риск развития лимфом составляет менее 1%, однако отмечается высокая частота (до 15–20%) острого миелоидного лейкоза, миелодиспластического синдрома [6, 7]. В целом у больных с ПИДС лимфомы являются наиболее частым онкологическим заболеванием: неходжкинские лимфомы встречаются в 60% случаев, лимфомы Ходжкина – в 20% случаев, лейкозы – в 10% случаев, солидные опухоли – в 10% случаев [8].

Пациенты и методы

Мы проанализировали истории болезни 280 пациентов с различными ПИДС, которые наблюдались в Федеральном научно-клиническом центре детской гематологии, онкологии и иммунологии (ФНКЦ ДГОИ) им. Дмитрия Рогачева Минздрава России (Москва) в период 2012–2015 гг. Диагноз ПИДС был установлен на основании критериев Европейского общества иммунодефицитов (European Society for Immunodeficiencies – ESID) [9] и в большинстве случаев подтвержден молекулярно-генетическими исследованиями.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета программ, интегрированных в Microsoft Office 2008.

Результаты исследования и их обсуждение

Лимфомы развились у 27 (9,6%) из 280 пациентов с ПИДС в возрасте от 2 мес до 21 года. Среди пациентов, у которых развились лимфомы, было 20 пациентов мужского пола и 7 пациентов женского пола (соотношение 2,86 : 1, что отражает распределение по полу во всей группе пациентов с ПИДС). Средний возраст дебюта злокачественной лимфопролиферации составил $8,8 \pm 3,5$ года.

Наиболее часто лимфомы развивались у детей с ПИДС с нарушением репарации ДНК (синдром Ниймеген, синдром Луи-Бар) – 15 (55,6%) пациентов. Затем по частоте развития



Рис. 1. Лимфомогенез при ПИДС.

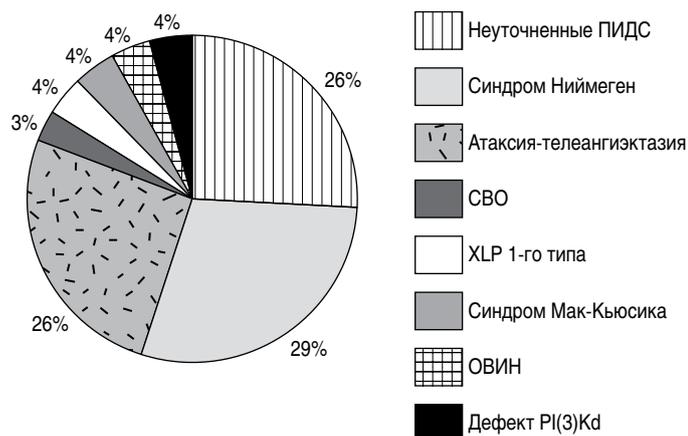


Рис. 2. Распределение пациентов с лимфомами в зависимости от вида ПИДС (n = 27).

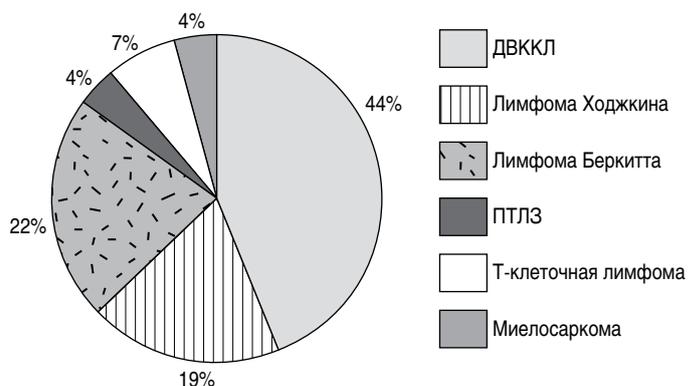


Рис. 3. Типы лимфом у больных с ПИДС (n = 27).

лимфом следовала группа комбинированных ПИДС с недифференцированной генетической основой – 7 (25,9%) пациентов, в единичных случаях мы наблюдали лимфомы у детей с СВО, синдромом Мак-Кьюсика, ОВИН, XLP 1-го типа и дефектом PI(3)Kd (рис. 2).

Среди лимфом у больных с ПИДС наиболее часто встречались диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) – у 12 (44,4%) пациентов, затем лимфома Беркитта – у 6 (22,2%) пациентов, лимфома Ходжкина – у 5 (18,5%) пациентов (рис. 3).

Лимфомы развились у 7 (46,7%) из 15 пациентов с атаксией-телеангиэктазией и у 8 (40%) из 20 пациентов с синдромом Ниймеген.

Поздняя диагностика ПИДС является серьезной проблемой клинической иммунологии. В анализируемой нами группе детей с ПИДС верификация синдромов хромосомных поломок, несмотря на характерные фенотипические признаки

этих заболеваний (рис. 4), в большинстве случаев произошла поздно, после диагностики онкологического заболевания. Так, диагноз ПИДС был заподозрен онкогематологами и впоследствии подтвержден только после развития лимфомы у 5 (62,5%) из 8 пациентов с синдромом Ниймеген и у 3 (42,9%) из 7 пациентов с синдромом Луи-Бар.

По данным исследования R.Shapiro [10], в котором анализируются данные Американского регистра опухолей при ПИДС (Immunodeficiency Cancer Registry – ICR), злокачественные лимфопролиферативные заболевания чаще развиваются у пациентов с синдромом Луи-Бар, ОВИН, СВО, ТКИН и селективным IgA-дефицитом [11, 12]. Однако следует отметить, что в данном регистре практически отсутствуют больные с синдромом Ниймеген, встречающиеся в основном в странах Центральной и Восточной Европы, Финляндии, арабском регионе в связи с наличием в этих этнических группах высокой частоты носительства характерных мутаций [13].

При сравнительном анализе собственных данных и данных ICR выявлено, что доля пациентов с атаксией-телеангиэктазией среди пациентов с лимфомами и ПИДС была практически одинаковой в обоих исследованиях (рис. 5). Среди пациентов с лимфомами и ПИДС, наблюдавшихся в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, выявлено достаточно большое число пациентов с синдромом Ниймеген, что связано с наличием славянской мутации в восточно-европейской популяции.

Также среди пациентов с лимфомами и ПИДС было достаточно большое число пациентов с неуточненными комбинированными ПИДС, у которых не были подтверждены наиболее частые генетические дефекты. В дальнейшем, с внедрением в практику методов генетической диагностики нового поколения, мы планируем верифицировать генетические дефекты у этих пациентов.

Обращает на себя внимание различное число пациентов с ТКИН и СВО среди пациентов с лимфомами и ПИДС, наблюдавшихся в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России и включенных в ICR. В отношении последней группы мы считаем, что редкость лимфом у наблюдавшихся нами больных с СВО является следствием высокой частоты проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в раннем возрасте (до 5 лет) в ФНКЦ ДГОИ



Рис. 4. Характерные фенотипические черты больных с дефектами репарации ДНК: а – пациентка с синдромом Ниймеген (микроцефалия, «птичьи» черты лица); б – телеангиэктазии на конъюнктиве глаз у пациентки с атаксией-телеангиэктазией.

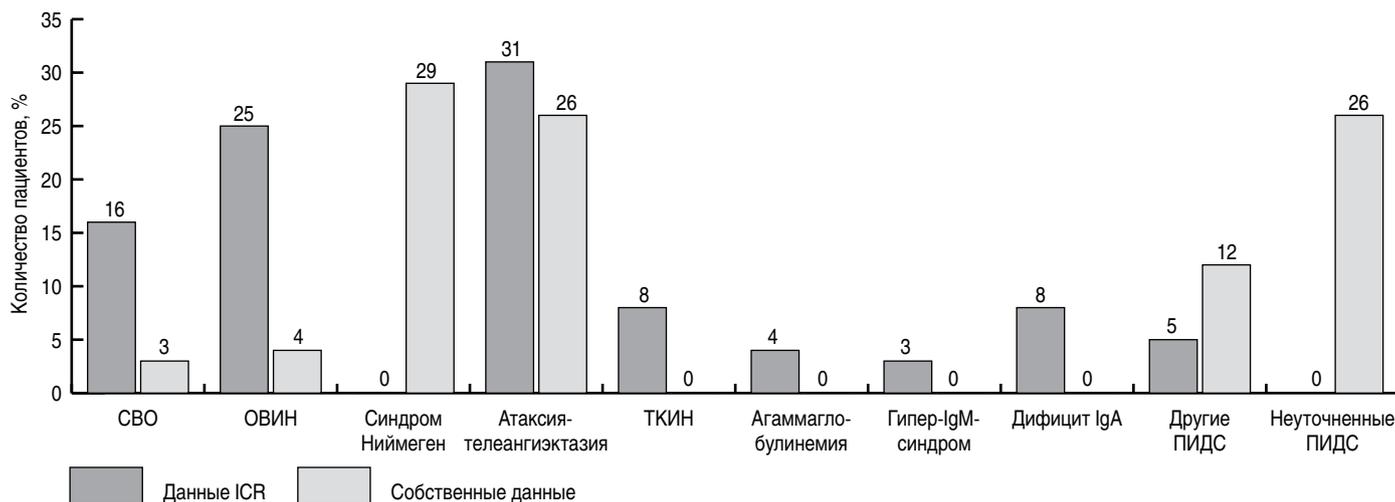


Рис. 5. Количество пациентов с лимфомами в зависимости от вида ПИДС по данным собственного исследования и по данным ICR [10].

им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, в то время как средний возраст развития лимфом у больных с СВО без ТГСК составляет $9,5 \pm 4,8$ года [14]. Лимфомы у больных с ТКИН, по данным ICR, представлены в основном посттрансплантационными лимфопролиферативными заболеваниями (ПТЛЗ). На наш взгляд, отсутствие таковых среди больных с ТКИН, наблюдавшихся в ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева Минздрава России, частично обусловлено невысокой частотой проведения ТГСК и низкой выживаемостью после нее.

На сегодняшний день единственным методом излечения пациентов с ПИДС, кроме пациентов с атаксией-телеангиэктазией, является проведение ТГСК [15, 16].

Таким образом, для пациентов с ПИДС характерно развитие онкологических заболеваний. Основную группу среди пациентов с лимфомами и ПИДС составляют дети с синдромами хромосомных поломок. Ранняя диагностика ПИДС и своевременная верификация злокачественных лимфопролиферативных заболеваний являются крайне актуальными.

Литература

- Mueller BU, Pizzo PA. Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. *J Pediatr.* 1995;126(1):1-10.
- Canioni D, Jabado N, MacIntyre E, Patey N, Emile JF, Brousse N. Lymphoproliferative disorders in children with primary immunodeficiencies: immunological status may be more predictive of the outcome than other criteria. *Histopathology.* 2001;38(2):146-59.
- Tran H, Nourse J, Hall S, Green M, Griffiths L, Gandhi MK. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev.* 2008;22(5):261-81.
- Ярилин АА. Иммунология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
- Filipovich AH, Mathur A, Kamat D Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res.* 1992;52(19, Suppl):5465s-7s.
- Welte K, Zeidler C. Severe congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(2):307-20.
- Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood.* 2006;107(12):4628-35.
- Frizzera G, Rosai J, Dehner LP, Spector BD, Kersey JH. Lymphoreticular disorders in primary immunodeficiencies: new findings based on an up-to-date histologic classification of 35 cases. *Cancer.* 1980;46(4):692-9.

- Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(4):776-94.
- Shapiro RS. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol.* 2011;86(1):48-55.
- Gross TG, Shiramizu B. Lymphoproliferative disorders and malignancies related to immunodeficiencies. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 748-67.
- Sandoval C, Swift M. Hodgkin disease in ataxia-telangiectasia patients with poor outcomes. *Med Pediatr Oncol.* 2003;40(3):162-6.
- Dembowska-Baginska B, Perek D, Brozyna A, Wakulinska A, Olczak-Kowalczyk D, Gladkowska-Dura M, et al. Non Hodgkin lymphoma (NHL) in children with Nijmegen Breakage syndrome (NBS). *Pediatr Blood Cancer.* 2009;52(2): 186-90.
- Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr.* 1994;125(6, Pt 1):876-85.
- Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer Res.* 2008;28(2B):1263-9.
- Albert MH, Gennery AR, Greil J, Cale CM, Kalwak K, Kondratenko I, et al. Successful SCT for Nijmegen breakage syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(4):622-6.

References

- Mueller BU, Pizzo PA. Cancer in children with primary or secondary immunodeficiencies. *J Pediatr.* 1995;126(1):1-10.
- Canioni D, Jabado N, MacIntyre E, Patey N, Emile JF, Brousse N. Lymphoproliferative disorders in children with primary immunodeficiencies: immunological status may be more predictive of the outcome than other criteria. *Histopathology.* 2001; 38(2):146-59.
- Tran H, Nourse J, Hall S, Green M, Griffiths L, Gandhi MK. Immunodeficiency-associated lymphomas. *Blood Rev.* 2008;22(5):261-81.
- Yarilin AA. *Immunologiya: uchebnik.* Moscow: "GEOTAR-Media" Publ., 2010. (In Russian).
- Filipovich AH, Mathur A, Kamat D Shapiro RS. Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res.* 1992;52(19, Suppl): 5465s-7s.
- Welte K, Zeidler C. Severe congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2009;23(2):307-20.

7. Rosenberg PS, Alter BP, Bolyard AA, Bonilla MA, Boxer LA, Cham B, et al. The incidence of leukemia and mortality from sepsis in patients with severe congenital neutropenia receiving long-term G-CSF therapy. *Blood*. 2006;107(12):4628-35.
8. Frizzera G, Rosai J, Dehner LP, Spector BD, Kersey JH. Lymphoreticular disorders in primary immunodeficiencies: new findings based on an up-to-date histologic classification of 35 cases. *Cancer*. 1980;46(4):692-9.
9. Geha RS, Notarangelo LD, Casanova JL, Chapel H, Conley ME, Fischer A, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update from the International Union of Immunological Societies Primary Immunodeficiency Diseases Classification Committee. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):776-94.
10. Shapiro RS. Malignancies in the setting of primary immunodeficiency: implications for hematologists/oncologists. *Am J Hematol*. 2011;86(1):48-55.
11. Gross TG, Shiramizu B. Lymphoproliferative disorders and malignancies related to immunodeficiencies. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2006: 748-67.
12. Sandoval C, Swift M. Hodgkin disease in ataxia-telangiectasia patients with poor outcomes. *Med Pediatr Oncol*. 2003;40(3):162-6.
13. Dembowska-Baginska B, Perek D, Brozyna A, Wakulinska A, Olczak-Kowalczyk D, Gladkowska-Dura M, et al. Non Hodgkin lymphoma (NHL) in children with Nijmegen Breakage syndrome (NBS). *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(2):186-90.
14. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr*. 1994;125(6, Pt 1):876-85.
15. Salavoura K, Kolialexi A, Tsangaris G, Mavrou A. Development of cancer in patients with primary immunodeficiencies. *Anticancer Res*. 2008;28(2B):1263-9.
16. Albert MH, Gennery AR, Greil J, Cale CM, Kalwak K, Kondratenko I, et al. Successful SCT for Nijmegen breakage syndrome. *Bone Marrow Transplant*. 2010;45(4):622-6.

Информация о соавторах:

Швец Оксана Анатольевна, врач аллерголог-иммунолог отделения стационара кратковременного лечения Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 1259
 E-mail: shv18081979@gmail.com

Абрамов Дмитрий Сергеевич, врач-патологоанатом отделения патологической анатомии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 4911
 E-mail: pathmorf@mail.ru

Мякова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкогематологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 7330
 E-mail: nmiakova@mail.ru

Щербина Анна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий, заведующая отделением иммунологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава России
 Адрес: 117997, ГСП-7, Москва, ул. Саморы Машела, 1
 Телефон: (495) 287-6570, доб. 6299
 E-mail: shcher26@hotmail.com

Information about co-authors:

Oksana A. Shvets, MD, Department of Short-Term Treatment, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
 Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
 Phone: (495) 287-6570, ext. 1259
 E-mail: shv18081979@gmail.com

Dmitry S. Abramov, MD, Department of Pathological Anatomy, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
 Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
 Phone: (495) 287-6570, ext. 4911
 E-mail: pathmorf@mail.ru

Natalya V. Myakova, MD, PhD, Head of the Department of Oncohematology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
 Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
 Phone: (495) 287-6570, ext. 7330
 E-mail: nmiakova@mail.ru

Anna Yu. Shcherbina, MD, PhD, Professor, Deputy Director of the Institute of Hematology, Immunology and Cellular Technologies, Head of the Department of Immunology, Federal Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Ministry of Health of the Russian Federation
 Address: 1, Samory Mashela street, Moscow, GSP-7, 117997, Russian Federation
 Phone: (495) 287-6570, ext. 6299
 E-mail: shcher26@hotmail.com