

## ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ, ОРГАНИЗАЦИЯ И СОЦИОЛОГИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ, МЕДИКО-СОЦИАЛЬНАЯ ЭКСПЕРТИЗА

УДК 618-08-039.76

### Проблемы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аналитический обзор)

*И. Б. Шикина<sup>1</sup>, И. В. Литвинов<sup>2</sup>, В. С. Бабченко<sup>2</sup>, О. А. Герова<sup>1,3</sup>*

<sup>1</sup> Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, Российская Федерация, 127254, Москва, ул. Добролюбова, 11

<sup>2</sup> Ставропольский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 355017, Ставрополь, ул. Мира, 310

<sup>3</sup> Национальный регистр доноров костного мозга им. Васи Перовощикова, Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, 13-я линия В. О., 6/8

**Для цитирования:** Шикина И. Б., Литвинов И. В., Бабченко В. С., Герова О. А. Проблемы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (аналитический обзор) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2023. Т. 18. Вып. 3. С. 304–319.

<https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.306>

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток является эффективным методом лечения многих злокачественных и незлокачественных заболеваний системы крови. При существующей потребности в 5 тыс. трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток в год их выполняется около 2 тыс., следовательно не все нуждающиеся получают данный вид лечения. Цель исследования — изучить основные проблемы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, выявить факторы риска, частоты встречаемости и влияние на исход алло-ТГСК ключевых пост-трансплантационных осложнений. На территории нашей страны проживает большое количество национальностей и этнических групп, характеризующихся уникальным распределением и частотой встречаемости HLA-аллелей, что привело к формированию специфического аллельного полиморфизма HLA-генов, характерного только для жителей России. В связи с этим около 25 % пациентов не имеют совместимого донора в мире. Несостоятельность трансплантата представляет собой группу осложнений, характеризующуюся двух- или трехростковой цитопенией в сочетании с гипоплазией или аплазией костного мозга и являющихся главной причиной, ухудшающей показатели кратковременной выживаемости пациентов после алло-ТГСК, и затрагивает в среднем 40 % всех реципиентов. Исследование подтверждает необходимость пополнения Феде-

рального регистра доноров костного мозга новыми потенциальными донорами гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), что позволит увеличить вероятность нахождения совместимого донора ГСК для реципиента с нераспространенным HLA-генотипом.

*Ключевые слова:* трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, полиморфизм, HLA-аллели, несостоятельность трансплантата, реакция «трансплантат-против-хозяина», инфекционные осложнения, донор, реципиент, выживаемость.

## Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — один из старейших методов клеточной терапии. Он хорошо зарекомендовал себя в лечении как злокачественных заболеваний крови (острого миелоидного и лимфобластного лейкозов, хронического миелоидного и лимфоцитарного лейкозов, лимфомы Ходжкина, миелодиспластического синдрома и др.), так и незлокачественных заболеваний (гемоглобинопатий, тяжелого комбинированного иммунодефицита, апластической анемии и др.) [1, 2].

Алло-ТГСК представляет собой введение гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) от донора реципиенту с целью установления у последнего донорского кроветворения после высокодозной химиотерапии или лучевой терапии. При алло-ТГСК забор трансплантата производится у родственного или неродственного донора, предварительно прошедшего HLA-типирование, позволяющее установить степень HLA-совместимости с реципиентом. Разновидностью алло-ТГСК выступает сингенная трансплантация, при которой донором ГСК является генетически идентичный монозиготный брат-близнец реципиента.

Возможность выполнения ТГСК зависит от многих факторов: наличия специализированных учреждений, опыта специалистов, наличия совместимых доноров, своевременности выполнения ТГСК, тактики ведения пациента после ТГСК и наличия осложнений. При потребности в 5 тыс. ТГСК в год всего их выполняется примерно 2 тыс. Таким образом, не все нуждающиеся получают данный вид лечения. Для осуществления алло-ТГСК от неродственного донора костного мозга необходимо еще и наличие регистров, содержащих HLA-фенотипы потенциальных доноров костного мозга [3]. В Российской Федерации с сентября 2022 г. существует программа Федерального регистра потенциальных доноров костного мозга<sup>1</sup>.

Цель нашего исследования — изучить основные проблемы аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, выявить факторы риска, частоты встречаемости и влияние на исход алло-ТГСК ключевых посттрансплантационных осложнений.

## Материалы и методы

Поиск информации проводился за период с 2003 г. по апрель 2023 г. в медицинских базах данных академия Google, OSF, CORE, MEDLINE, Cochrane Collaboration. Анализу подлежали аналитические обзоры, ретроспективные и проспективные обсервационные исследования. Для изучения аллельного разнообразия полиморф-

---

<sup>1</sup> Дарите жизнь — это у вас в крови! Донорство крови и костного мозга: как стать донором и почему это безопасно // Госуслуги. URL: <https://www.gosuslugi.ru/donation> (дата обращения: 23.05.2023).

ных HLA-генов проанализированы статистические данные IPD-IMGT/HLA Database, отражающие зарегистрированные в Комитете по номенклатуре факторов HLA-системы ВОЗ HLA-аллели. На основании этих данных был построен график, отражающий динамику количества зарегистрированных в ВОЗ HLA-аллелей за период с декабря 1988 г. по апрель 2023 г., а также таблицы с распределением известных на момент апреля 2023 г. HLA-аллелей в зависимости от их принадлежности к классам I или II.

В ходе анализа научных диссертаций были получены и изложены в виде соответствующих графиков сведения:

1) о генетических дистанциях между донорами ГСК, самоопределившимися как русские, а также как татары, башкиры, и некоторыми другими российскими и мировыми популяциями (рассчитаны по методу Нея) [4];

2) вероятностях обнаружения новых HLA-аллелей в зависимости от конкретного региона РФ [5].

Весомый вклад в описание ключевых посттрансплантационных осложнений (их влияния, факторов риска и частот встречаемости) внесли материалы Европейского общества по крови и трансплантации костного мозга.

## Результаты и обсуждения

**Понятие о человеческом лейкоцитарном антигене.** HLA complex (human leucocyte antigens complex) представляет собой группу поверхностных белков различных клеток организма, которые принимают участие в иммунных реакциях и участвуют в распознавании и отторжении чужеродных тканей и органов. Гены системы HLA располагаются на коротком плече шестой хромосомы и подразделяются на три класса — I, II и III (рис. 1) [6, 7].

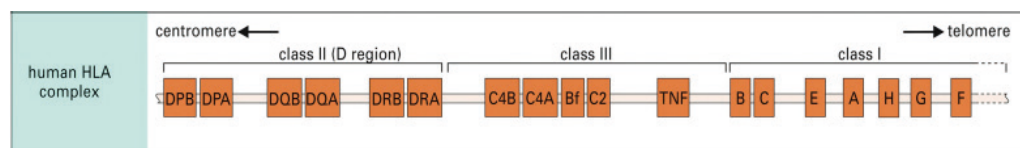


Рис. 1. Положение HLA-генов на коротком плече шестой хромосомы [7]

Гены HLA класса I наиболее удалены от центромеры хромосомы. К классическим генам HLA I класса относятся HLA-A, HLA-B и HLA-C гены, кодирующие тяжелые цепи молекул, отвечающих за представление антигенов CD8<sup>+</sup> Т-клеткам. Молекулы HLA I класса присутствуют на поверхности всех ядродержащих клеток. HLA-E, HLA-F и HLA-G гены являются неклассическими и экспрессируются в молекулы, которые распознаются естественными киллерами (NK-клетками) [7]. Также к HLA I класса относятся псевдогены (HLA-H, -J, -K, -L, -N, -P, -S, -T, -U, -V, -W, -X, -Y), которые не подвергаются экспрессии [4].

Гены HLA класса II располагаются близко к центромере и состоят из трех локусов: HLA-DP, HLA-DQ и HLA-DR, — каждый из которых включает переменное количество генов. Продуктом их экспрессии является гетеродимерный комплекс, со-

стоящий из  $\alpha$ - и  $\beta$ -цепей. Он отвечает за презентацию антигенов CD4+ Т-клеткам и присутствует у антигенпрезентирующих клеток (дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты) [4, 7].

Гены HLA класса III располагаются между областями генов HLA I и HLA II классов и кодируют молекулы системы комплемента (C4, C2, фактор В), цитокины, белки теплового шока, фактор некроза опухоли и др. [6, 7].

При оценке совместимости HLA-идентичного родственного донора и реципиента рекомендовано проводить HLA-типирование по таким полиморфным локусам, как HLA-A, HLA-B и HLA-DRB1. Если донором трансплантата выступает HLA-совместимый или частично-совместимый неродственный донор или гаплоидентичный родственный донор, в таком случае HLA-типирование рекомендуется проводить по HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 локусам и дополнительно по HLA-DQB1 локусу [6].

Успешность осуществления алло-ТГСК напрямую зависит от HLA-совместимости между донором и реципиентом. Крайне нежелательно использовать доноров с большим количеством несовпадений по HLA-генотипу, так как по мере увеличения числа несовпадений возрастают риски осложнений, таких как отторжение трансплантата, реакция «трансплантат против хозяина», а вместе с ними повышается и уровень смертности [8, 9].

Приоритетным источником трансплантата из-за высокой вероятности HLA-идентичности и доступности является совместимый родственный донор, однако вероятность его наличия в семье на территории России составляет 10–15%. Пациентам, у которых нет родственного донора гемопоэтических стволовых клеток, необходимы альтернативные источники трансплантата: неродственный донор или гаплоидентичный родственный донор [3].

**Полиморфизм HLA-генов как явление, осложняющее подбор неродственных доноров для алло-ТГСК.** Полиморфными называются те гены, которые представлены в популяции в виде нескольких разновидностей — аллелей. Генетический полиморфизм может быть обусловлен заменой, дубликацией, вставкой или выпадением нуклеотидов и нуклеотидными повторами. При этом возникающие изменения могут быть выгодными, нейтральными или отрицательными для организма [10].

Полиморфизм широко распространен среди генов иммунной системы, что, возможно, является результатом эволюционной адаптации организма к постоянно меняющейся окружающей среде. HLA-комплекс включает в себя наиболее полиморфные гены в геноме человека, что оказывает соответствующее влияние на иммунный ответ, трансплантации и аутоиммунные заболевания [11].

Молекулы HLA, как правило, не отличаются особым разнообразием в доменах белка, ответственных за взаимодействие с TCR и корецепторами CD4 и CD8, и, наоборот, крайне полиморфны в доменах, ответственных за связывание с антигеном. Основное преимущество, которое обеспечивает полиморфизм HLA, — повышенная вероятность того, что особи данного вида будут гетерозиготными и будут нести две разные аллели HLA для каждого локуса. Поскольку полиморфизмы встречаются в доменах, ответственных за связывание антигенов, гетерозиготность может удвоить антигенпредставляющий потенциал каждого индивидуума в этнической группе [11].

С декабря 1988 г. по апрель 2023 г. в базе данных IPD-IMGT/HLA зарегистрировано 37 068 аллелей генов, располагающихся в области HLA (рис. 2). При этом

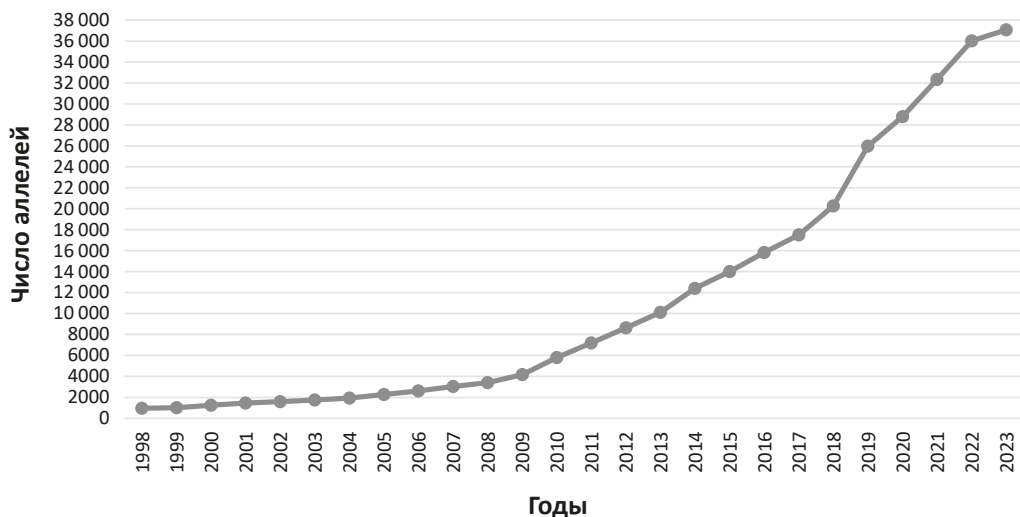


Рис. 2. Динамика числа аллелей HLA-комплекса, зарегистрированных в IPD-IMGT/HLA.  
Составлено по: [12]

25 509 аллелей приходится на гены HLA I класса и 10 754 аллели приходится на HLA II класса (табл. 1 и 2), а также 805 аллелей принадлежат другим неклассическим генам HLA.

Таблица 1. Распределение аллелей HLA I класса в зависимости от их принадлежности к определенным локусам и количество пептидов, в которые данные аллели экспрессируются

| Показатель | Классические гены |       |       | Неклассические гены |       |       | Псевдогены |
|------------|-------------------|-------|-------|---------------------|-------|-------|------------|
|            | HLA-A             | HLA-B | HLA-C | HLA-E               | HLA-F | HLA-G |            |
| Аллели     | 7793              | 9274  | 7761  | 347                 | 59    | 117   | 158        |
| Пептиды    | 4548              | 5580  | 4311  | 140                 | 11    | 38    | 0          |

Составлено по: [12].

Таблица 2. Распределение аллелей HLA II класса в зависимости от их принадлежности к определенным локусам и количество пептидов, в которые данные аллели экспрессируются

| Показатель | Наиболее полиморфные гены |          |          |          |          | Другие гены |
|------------|---------------------------|----------|----------|----------|----------|-------------|
|            | HLA-DRB                   | HLA-DQA1 | HLA-DQB1 | HLA-DPA1 | HLA-DPB1 |             |
| Аллели     | 4419                      | 585      | 2439     | 558      | 2332     | 421         |
| Пептиды    | 2903                      | 281      | 1501     | 261      | 1361     | 72          |

Составлено по: [12].

Этническое разнообразие населения Российской Федерации составляют более чем 180 народов и национальностей. Этим объясняется сложность поиска совместимых доноров для пациентов из России в международных регистрах, так как рас-

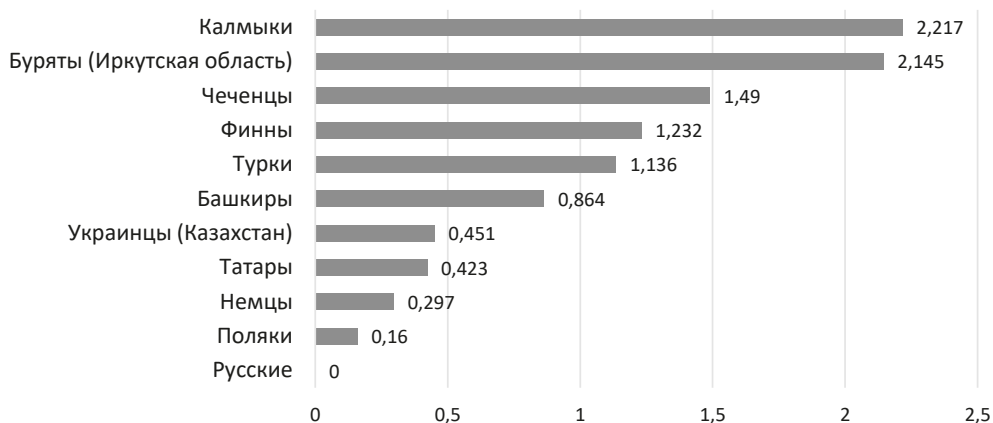


Рис. 3. Генетические дистанции, g. d., между донорами, самоопределившимися как русские, и представителями десяти других этнических групп [4]

пределение и частота аллелей варьирует между расами и различными этническими группами (вплоть до того, что между представителями одной этнической группы, проживающими в разных географических районах, имеются отличия в частотах HLA-аллелей) [4, 5].

В диссертации Е. А. Леонова были продемонстрированы генетические дистанции между донорами ГСК, самоопределившимися по национальности как русские, а также донорами, самоопределившимися как татары, башкиры, и некоторыми другими российскими и мировыми популяциями [4]. Расчет генетических дистанций (g. d.) производился по методу Нея, результаты представлены на рис. 3.

Популяция поляков располагается ближе всех к популяции русских по HLA-генам (g. d. = 0,16). Это легко обосновывается данными, полученными в ходе исследования генофонда популяций путем изучения Y-хромосомы, митохондриальной ДНК и широкогеномных аутосомных маркеров. Из всех западных славян поляки показывают наибольшую близость к восточнославянским популяциям (русским, белорусам, украинцам) и на графиках, отражающих генетическую структуру популяций, формируют с ними общий кластер [4, 13].

Из изученных популяций, проживающих на территории Российской Федерации, наиболее близко к русским расположена популяция татар (g. d. = 0,423). Намного дальше отстоят башкиры (g. d. = 0,864) — генетически разнообразный этнос со сложным генофондом. Больше всего от популяции русских отличаются буряты из Иркутской области (g. d. = 2,145) и калмыки (g. d. = 2,217) — представители соответственно северной и западной групп монгольских народов [4].

На основании данных, представленных в диссертации М. А. Логиновой, были рассчитаны вероятности выявления новых аллелей у жителей различных регионов России [5]. Результаты расчетов представлены на рис. 4.

Среди всех регионов нашей страны наибольшей вероятностью обнаружения новых аллелей характеризуется Республика Дагестан (0,66 %) — самый многонациональный регион Российской Федерации. Для населения Чеченской Республики (0,48 %), Республики Башкортостан (0,45 %) и Новосибирской области (0,44 %) ха-

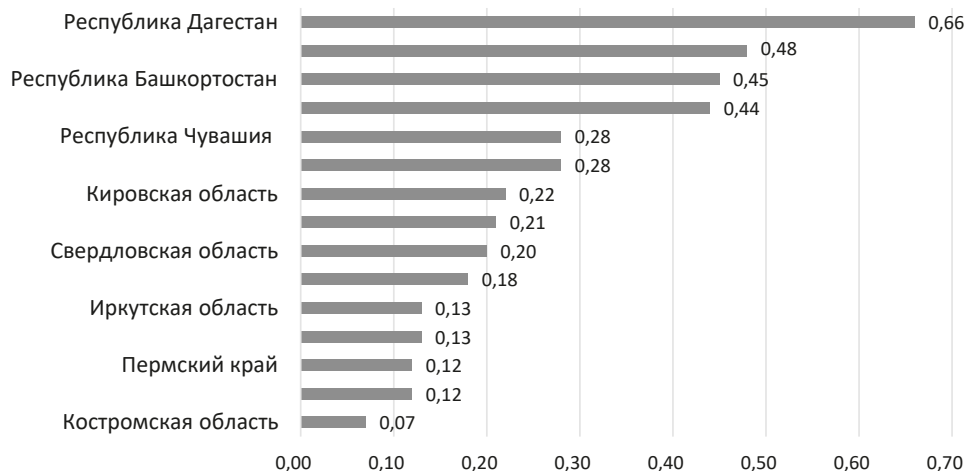


Рис. 4. Вероятности обнаружения новых HLA-аллелей в различных регионах Российской Федерации, %.  
Составлено по: [5]

рактерны высокие вероятности встречаемости новых аллелей. В Костромской области новые HLA-аллели встречаются с наименьшей вероятностью (0,07%). Стоит отметить, что 63,6% новых зарегистрированных аллелей были выявлены у лиц, самоопределившихся как русские [5].

Таким образом, генофонд каждой отдельной популяции характеризуется гетерогенностью, связанной с высоким числом разнообразных HLA-аллелей и определенными вероятностями выявления новых HLA-аллелей. Большое разнообразие национальностей и этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации, привело к формированию специфического аллельного полиморфизма HLA-генов, характерного только для жителей России. В связи с этим 25% пациентов Российской Федерации не имеют совместимого донора в мире [14].

**Несостоятельность трансплантата.** Приживление трансплантата является ключевым моментом, от которого зависит весь исход алло-ТГСК. Оно определяется по восстановлению лейкоцитарного ростка: днем приживления трансплантата считается первый из трех последовательных дней восстановления абсолютного числа нейтрофилов ( $\geq 0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) вне зависимости от остальных показателей гемограммы [15–17].

Немаловажным в оценке функции трансплантата является анализ химеризма, который производится на +28 день после алло-ТГСК. О полном донорском химеризме говорят, когда в крови и костном мозге обнаруживается более 95% клеток с донорским генотипом. Смешанный химеризм констатируется при обнаружении 5–94% клеток костного мозга и крови с генотипом реципиента. Отсутствие донорского химеризма определяется по наличию менее 5% клеток с донорским генотипом [15].

Несостоятельность трансплантата — это группа осложнений, которую характеризует двуххромсовая или треххромсовая цитопения в сочетании с гипоплазией или аплазией костного мозга. В эту группу входят первичная и вторичная

несостоятельности трансплантата, иммуноопосредствованное отторжение и гипофункция трансплантата. Первичная несостоятельность трансплантата определяется как отсутствие приживления трансплантата к +28 дню после алло-ТГСК, характеризующееся двух- или трехростковой цитопенией, отсутствием донорского кроветворения (0–5 %) и обязательным отсутствием рецидива заболевания. Особым случаем первичной несостоятельности трансплантата является восстановление собственного кроветворения реципиента, характеризующееся восстановлением абсолютного числа нейтрофилов с отсутствием донорского химеризма. Вторичная несостоятельность трансплантата характеризуется цитопенией с потерей донорского кроветворения в отсутствие рецидива заболевания, развившейся после изначального приживления трансплантата с полным донорским химеризмом [15].

Иммуноопосредствованное отторжение трансплантата имеет в своей основе классический аллореактивный иммунный ответ, который обеспечивается остаточным иммунитетом реципиента, сохранившимся после режима миелоаблативного кондиционирования (МАК). Ключевую роль в иммунном отторжении играют остаточные Т-клетки реципиента, но элиминировать трансплантат могут также остаточные натуральные киллеры и донор-специфические анти-HLA-антитела [17].

Гипофункция трансплантата (ГТ) характеризуется двух- или трехростковой цитопенией, продолжающейся более 14 дней при наличии полного донорского химеризма. Первичная ГТ диагностируется в том случае, если у пациента на момент +28 и +48 дней после алло-ТГСК сохраняется цитопения при наличии донорского кроветворения. Вторичная ГТ характеризуется нормальной функцией трансплантата на момент +28 дня после алло-ТГСК и развитием цитопении после +42 дня после алло-ТГСК при наличии донорского кроветворения. Транзиторная ГТ возникает на фоне реакции «трансплантат-против-хозяина», инфекционных осложнений или токсического действия лекарственных средств, обладающих миелосупрессивным действием, и характеризуется восстановлением показателей крови после устранения первопричины данной ГТ [15].

Возникновение ГТ ассоциировано с высокими рисками инфекционных и геморрагических осложнений вследствие снижения уровня лейкоцитов и тромбоцитов. Наилучший прогноз имеют пациенты с транзиторной ГТ, так как восстановление гемопоэза наблюдается после устранения первопричины. Долгосрочный прогноз у пациентов со вторичной ГТ хуже, чем у пациентов с транзиторной ГТ. Наконец, наиболее неблагоприятным прогнозом обладают пациенты с первичной ГТ [15].

Исследования подтверждают взаимосвязь между степенью несоответствия по HLA-генам между донором и реципиентом и частотой отторжения трансплантата (ОТ). Таким образом, частота ОТ при гаплоидентичной ТГСК составляет 10 %, а при неродственной ТГСК и HLA-идентичной родственной ТГСК — 3–5 %. При этом частота ОТ при неродственной ТГСК возрастает по мере увеличения числа несовпадений по HLA-генотипу [16].

Немаловажным фактором, влияющим на приживление трансплантата, является его клеточность. Трансплантат аллогенных ГСК, полученных из периферической крови, должен оптимально содержать  $4 \times 10^6$ /кг CD34+ клеток при минимальном значении  $2 \times 10^6$ /кг CD34+ клеток в случае, если реципиент был подвергнут



МАК. При кондиционировании пониженной интенсивности (КПИ) оптимальное число CD34+ клеток должно составлять  $4-8 \times 10^6/\text{кг}$  при минимуме в  $2 \times 10^6/\text{кг}$  [16].

КПИ применяется у пожилых пациентов и пациентов с сопутствующей патологией, которые не способны перенести МАК. Однако при более низких дозах химиолучевой терапии иммунная система реципиента может сохраниться, что повышает риски иммуноопосредованного ОТ [18].

Донор-специфические анти-HLA-антитела (ДСА) также играют определенную роль в ОТ при частично-совместимой или гаплоидентичной ТГСК. ДСА образуются как при контакте с обычными антигенами окружающей среды, так и в ходе аллоиммунизации в результате беременности, переливания препаратов крови или предыдущей трансплантации. Распространенность ДСА у здоровых людей составляет от  $< 1$  до 5 %, а среди пациентов, страдающих гематологическими заболеваниями, — 19,6–39,4 % [17–19].

Трансплантат, обедненный донорскими CD8+ Т-лимфоцитами, приживается намного хуже по сравнению с трансплантатом, содержащим необходимое количество данных клеток. В исследовании Пола Мартина было показано, что у реципиентов, которым трансплантировали  $5,0 \times 10^6$  клеток костного мозга после деплеции Т-лимфоцитов, наблюдалось восстановление собственного кроветворения, в отличие от реципиентов, чей трансплантат содержал такое же количество клеток костного мозга и  $2,5 \times 10^5$  донорских Т-клеток. У них наблюдался донорский гемопоэз. CD4+ Т-лимфоциты в пять раз уступают CD8+ Т-лимфоцитам в способности помогать приживлению трансплантата [20].

К другим факторам, приводящим к несостоятельности трансплантата, относят сильное несоответствие по системе АВ0, переливание реципиенту-мужчине трансплантата от донора-женщины, спленомегалию, инфекции и др. [16].

Таким образом, этиология несостоятельности трансплантата мультифакториальна. Нарушение функции трансплантата остается серьезной проблемой, сильно влияющей на общую выживаемость пациентов после алло-ТГСК.

**Реакция «трансплантат-против-хозяина».** Реакция «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ) представляет собой одно из основных осложнений, развивающихся после алло-ТГСК, в значительной степени ответственное за летальность без рецидива. Традиционно у людей выделяют две формы РТПХ: острую РТПХ (oРТПХ), начинающуюся до +100 дня после алло-ТГСК, и хроническую РТПХ (xРТПХ), развивающуюся после +100 дня. Однако признаки oРТПХ и xРТПХ могут накладываться друг на друга, нарушая классическую временную корреляцию. В таком случае говорится о перекрестном синдроме (overlap-синдром) [1, 16, 21, 22].

Основной причиной, прямо или косвенно ухудшающей показатели кратковременной выживаемости пациентов после алло-ТГСК, остается oРТПХ. Она затрагивает в разной степени тяжести приблизительно 40 % всех реципиентов трансплантата ГСК. Точная частота встречаемости oРТПХ значительно варьируется в зависимости от характеристик донора и использованных методов профилактики РТПХ у реципиента. Без эффективной профилактики, особенно в случаях неродственных ТГСК и гаплоидентичной родственной ТГСК, частота встречаемости oРТПХ может достигать 100 % [16].

Кожа, печень и желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) являются наиболее распространенными очагами поражения при oРТПХ. Патологический процесс, про-

текающий в коже, характеризуется апоптическим повреждением эпителия, возникновением макулопапулезной сыпи и наличием воспалительных инфильтратов. Поражение печени проявляется в виде холестатического гепатита, сопровождающегося выраженной гипербилирубинемией и повышением уровня щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Повреждение верхних отделов ЖКТ сопровождается рвотой, тошнотой и анорексией. Также происходит разрушение кишечных крипт, что приводит к нарушению ворсинчатой архитектуры кишечника, образованию воспалительных инфильтратов и сильной диарее [1, 21, 23].

Решающее значение для индукции оРТПХ играют CD8+ Т-клетки донора, содержащиеся в трансплантате, участвуя в распознавании несоответствий в главном и минорных антигенах гистосовместимости, презентруемых на клетках реципиента [21]. Патофизиология оРТПХ включает в себя три фазы: 1) афферентную, связанную с повреждением в ходе МАК тканей реципиента, что приводит к повышению уровня воспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ ) и активации антигенпредставляющих клеток (АПК) реципиента; 2) эфферентную, связанную с взаимодействием Т-клеток донора с АПК реципиента, дальнейшей пролиферацией и дифференциацией Т-клеток, выделением дополнительных воспалительных цитокинов (ИЛ-2, INF- $\gamma$ ); 3) эффекторную, которая характеризуется цитотоксическим повреждением клеток и высвобождением большого количества воспалительных цитокинов [16, 24]. Также исследования показали, что НК-клетки, содержащиеся в трансплантате, могут поддерживать РТПХ, однако они не участвуют в ее индукции [21].

Такое нарушение, как хРТПХ, представляет собой мультисистемное заболевание, которое является наиболее значимой причиной снижения долговременной выживаемости пациентов после алло-ТГСК. Его частота составляет 20–40 % у детей и возрастает до 60 % у взрослых [16]. Клинически хРТПХ сходна с аутоиммунными заболеваниями и выражается в поражении печени, кожи, слизистых оболочек ЖКТ и дыхательных путей [21]. В патофизиологии хРТПХ ключевую роль играют как аутореактивные, так и аллореактивные донорские Т- и В-лимфоциты, а также донорские АПК и цитокины. У 70 % пациентов, страдающих хРТПХ, наблюдается повышение уровня аутоантител в сыворотке крови, что подтверждает факт выработки функционально значимых аутореактивных Т- и В-клеток при хРТПХ. Выдвинуто предположение, что появление аутореактивных Т-клеток может быть следствием повреждения тимуса реципиента, в результате чего он теряет способность к селекции Т-клеток [16, 21]. Факторами риска возникновения РТПХ считаются использование донора с несовпадениями по HLA-генотипу с реципиентом, использование периферической крови в качестве источника ГСК, тотальное облучение тела пациента, переливание реципиенту-мужчине трансплантата от донора-женщины [16].

**Инфекционные осложнения.** Инфекционные осложнения остаются одной из ведущих причин посттрансплантационной заболеваемости и летальности без рецидива. Летальность при развитии инфекционных осложнений может достигать 60 % [25].

К факторам риска возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), относят длительную нейтропению, тяжесть основного заболевания, агрессивную химиолучевую терапию в рамках режима кондициониро-



Рис. 5. Количественное распределение случаев инфекционных осложнений по конкретным группам инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.  
Составлено по: [25]

вания, использование центральных венозных катетеров и мочевых катетеров, ИВЛ [25, 26].

Наиболее часто возбудителями ИСМП и бактериемий выступают условно-патогенные микроорганизмы, которые распространены повсеместно и известны как представители микрофлоры кожи и слизистых оболочек. В последнее время среди возбудителей ИСМП все чаще выявляют микроорганизмы из группы резистентных к антибактериальным препаратам «ESKAPE-патогенов»: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter species* [26].

В исследовании С. А. Ряховских и А. В. Любимовой было проанализировано 106 случаев возникновения ИСМП у реципиентов ГСК [25]. На основании результатов исследования нами был построен график (рис. 5), демонстрирующий количественное распределение инфекционных осложнений по следующим группам: сепсис, пневмония, инфекции мочевыводящих путей (ИМП), инфекции мягких тканей (ИМТ), катетер-ассоциированные инфекции кровотока (КАИК), микозы, вирусные инфекционные осложнения (ВИО).

Более позднее исследование О. А. Орловой и соавт. затронуло 75 пациентов, у которых развились инфекционные осложнения после ТГСК. Аналогично на основании результатов нами была построена диаграмма (рис. 6), отражающая процентное распределение инфекционных осложнений по следующим группам: КАИК, инфекции кровотока (ИК), инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), постинъекционные осложнения (ПО) [26].

Особое внимание стоит уделить роли цитомегаловируса (ЦМВ) в развитии ВИО после алло-ТГСК. Риск реактивации ЦМВ распространяется как на ранний, так и на поздний период после ТГСК, особенно у пациентов с РТПХ, находящихся на длительной иммуносупрессии. Серопозитивность реципиента является наиболее важным фактором риска ЦМВ-инфекции, а реактивация латентного вируса — наиболее важным механизмом, приводящим к ЦМВ-заболеванию. Практически

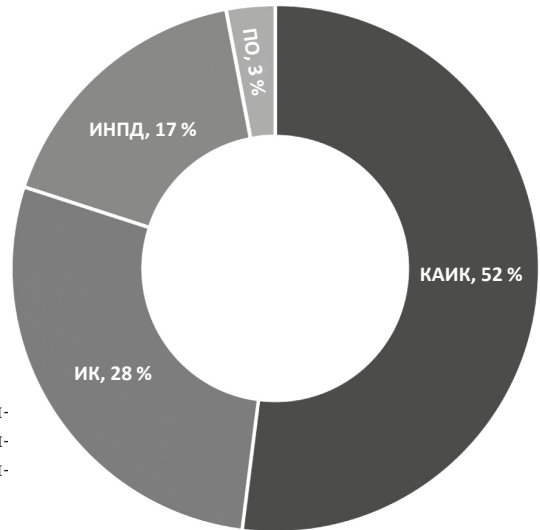


Рис. 6. Процентное распределение случаев инфекционных осложнений по конкретным группам инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

Составлено по: [26]

все ЦМВ-инфекции у серонегативных реципиентов являются результатом экзогенного воздействия (первичная ЦМВ-инфекция), оказанного на организм реципиента при переливании трансплантата ГСК или клеточных препаратов крови, собранных у серопозитивных доноров [1].

## Заключение

Полиморфизм HLA-генов связан с одновременным существованием в генофонде человеческого вида большого количества HLA-аллелей (37 068 аллелей по состоянию на апрель 2023 г.). Различные частоты встречаемости тех или иных аллелей и наличие уникальных аллелей в генофонде определенных популяций служат причинами высокой гетерогенности популяций. Большое разнообразие национальностей и этнических групп, проживающих на территории Российской Федерации, отличается специфической совокупностью HLA-аллелей, в связи с чем четверть пациентов России не имеют совместимого донора в мире.

Несостоятельность трансплантата, РТПХ и инфекционные осложнения играют ведущую роль в снижении показателей общей выживаемости пациентов после алло-ТГСК. Поражающая до 40 % всех реципиентов оРТПХ служит основной причиной снижения кратковременной выживаемости, а хРТПХ, от которой страдают до 40 % детей и до 60 % взрослых, является главной причиной снижения долговременной выживаемости пациентов. Летальность без рецидива среди группы лиц, подвергшихся инфекционным осложнениям, достигает 60 %.

Таким образом, все выявленные проблемы алло-ТГСК подтверждают необходимость пополнения Федерального регистра новыми донорами ГСК, являющимися представителями различных этнических групп, населяющих разные географические районы Российской Федерации. Вышесказанное позволит увеличить вероятность нахождения донора ГСК для реципиента с нераспространенным HLA-генотипом.

Тем не менее необходимо дальнейшее проведение исследований регионов Российской Федерации для изучения генофонда проживающих популяций и выявления новых HLA-аллелей. Требуется более детальное изучение механизмов посттрансплантационных осложнений, а также разработка методов их профилактики и лечения, что позволит увеличить показатели общей выживаемости пациентов и повышение качества их жизни.

## Литература

1. Hoffman R., Benz E., Silberstein L., Heslop H.E., Weitz J.I., Anastasi J. Hematology: Basic Principles and Practice. Philadelphia: Elsevier, 2018. 2374 p. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-23355-9>
2. Жигулева Л. Ю., Шикина И. Б., Шилова Е. Р., Романенко Н. А. Дефекты лечебно-диагностического процесса при оказании медицинской помощи пациентам со злокачественными новообразованиями системы крови // Социальные аспекты здоровья населения. 2020. Т. 66, № 2. С. 3. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-2-3>
3. Макаренко О. А., Алянский А. Л., Иванова Н. Е., Головачёва А. А., Кузьмич Е. В., Кучер М. А., Бабенко Е. В., Эстрина М. А., Паина О. В., Певцов Д. Э., Баховадинов Б. Б., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В. Актуальные вопросы поиска неродственного донора костного мозга в Российской Федерации // Трансфузиология. 2016. Т. 17, № 3. С. 21–28.
4. Леонов Е. А. Аллельный и гаплотипический полиморфизм HLA-генов доноров гемопоэтических стволовых клеток регистра, самоопределившихся как русские: дис. ... канд. биол. наук. М.: [б. и.], 2022. 117 с.
5. Логинова М. А. Биологические аспекты формирования регистра потенциальных неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток в Российской Федерации: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Киров: [б. и.], 2020. 39 с.
6. Хамаганова Е. Г., Кузьмина Л. А. Оценка HLA-совместимости и требования к HLA-типированию больного и донора при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток // Гематология и трансфузиология. 2019. Т. 64, № 2. С. 175–187. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-175-187>
7. Male D., Peebles R. S., Male V. Immunology. London: Elsevier, 2020. 432 p.
8. Гапонова Т. В. Стратегия формирования регистра доноров костного мозга с использованием инфраструктуры службы крови: дис. ... д-ра мед. наук. М.: [б. и.], 2022. 426 с.
9. Шпакова А. П., Булычева Т. И. История разработки и использования метода смешанной культуры лимфоцитов — MLC и его HLA-генотипическая значимость при подборе геноидентичного донора для трансплантации костного мозга (45 лет применения метода в мире) // Гематология и трансфузиология. 2012. Т. 57, № 5. С. 9–19.
10. Леонов Д. В., Устинов Е. М., Деревянная В. О., Кислицкий В. М., Самсонова С. К., Алаторцева М. Е., Маркелова А. Н., Высоцкая В. В., Чурикова Т. С., Трофимкина Ю. В., Майорова А. О., Лейкам С. Е., Антипенко Д. В., Михайловский А. И., Григорьев Д. А., Бородин П. Е., Бородин Е. А. Генетический полиморфизм. Значение. Методы исследования // Амурский медицинский журнал. 2017. Т. 18, № 2. С. 62–67. <https://doi.org/10.22448/AMJ.2017.2.62-67>
11. Jin P., Wang E. Polymorphism in clinical immunology — From HLA typing to immunogenetic profiling // Journal of Translational Medicine. 2003. Vol. 1, no. 1. P. 8. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-1-8>
12. Barker D. J., Maccari G., Georgiou X., Cooper M. A., Flicek P., Robinson J., Marsh S. The IPD-IMGT/HLA Database // Nucleic Acids Research. 2023. Vol. 51, no. D1. P. D1053–1060. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1011>
13. Балановский О. П. Генофонд Европы. М.: Товарищество научных изданий КМК, 2015. 354 с.
14. Алянский А. Л., Макаренко О. А., Иванова Н. Е., Головачёва А. А., Кузьмич Е. В., Кучер М. А., Бабенко Е. В., Эстрина М. А., Витрищак А. А., Паина О. В., Петрова А. Л., Певцов Д. Э., Зубаровская Л. С., Афанасьев Б. В. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой // Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016. Т. 3, № 2. С. 68–74. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74>
15. Масликова У. В., Попова Н. Н., Дроков М. Ю., Хамаганова Е. Г. Несостоятельности трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток: диагностика и лечение // Вестник медицин-

- ского института “РЕАВИЗ”. Реабилитация, врач и здоровье. 2023. Т. 13, № 1. С. 114–25. <https://doi.org/10.20340/vmi-rvz.2023.1.TX.1>
16. *Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kroger N.* The EBMT Handbook. Cham: Springer, 2019. 702 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>
  17. *Masouridi-Levrat S., Simonetta F., Chalandon Y.* Immunological basis of bone marrow failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Frontiers in Immunology*. 2016. Vol. 7. P. 362. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00362>
  18. *Mattson J., Ringden O., Storb R.* Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008. Vol. 14, no. 1. P. 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.10.025>
  19. *Bertaina A., Andreani M.* Major histocompatibility complex and hematopoietic stem cell transplantation: beyond the classical HLA polymorphism // *International Journal of Molecular Sciences*. 2018. Vol. 19, no. 2. P. 621. <https://doi.org/10.3390/ijms19020621>
  20. *Martin P.J.* Donor CD8 cells prevent allogeneic marrow graft rejection in mice: potential implications for marrow transplantation in humans. *Journal of Experimental Medicine*. 1993. Vol. 178, no. 2. P. 703–712. <https://doi.org/10.1084/jem.178.2.703>
  21. *Provan D., Gribben J.* *Molecular Hematology*. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2020. 432 p.
  22. *Toubai T., Sun Y., Reddy P.* GVHD pathophysiology: Is acute different from chronic? // *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 2008. Vol. 21, no. 2. P. 101–117. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2008.02.005>
  23. *DeVita V., Lawrence T., Rosenberg S.* *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia: LWW, 2023. 2324 p.
  24. *Vaillant A. A. J., Pranav Modi P., Mohammadi O.* Graft Versus Host Disease. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538235> (дата обращения: 07.05.2023).
  25. *Ряховских С. А., Любимова А. В.* Факторы риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у пациентов отделений онкогематологии и трансплантации костного мозга // *Пермский медицинский журнал*. 2017. Т. 34, № 4. С. 24–32. <https://doi.org/10.17816/pmj34424-32>
  26. *Орлова О. А., Юмцунова Н. А., Семененко Т. А., Ноздрачева А. В.* Факторы риска развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, у реципиентов костного мозга // *Анализ риска здоровью*. 2022. № 3. С. 126–132. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.3.12>

Статья поступила в редакцию 30 июня 2023 г.;  
рекомендована к печати 19 октября 2023 г.

Контактная информация:

*Шикина Ирина Борисовна* — д-р мед. наук, проф.; [shikina@mednet.ru](mailto:shikina@mednet.ru)  
*Литвинов Иван Витальевич* — студент; [vanya.litvinov.2708@gmail.com](mailto:vanya.litvinov.2708@gmail.com)  
*Бабченко Виктория Станиславовна* — студент; [vika.23072004@mail.ru](mailto:vika.23072004@mail.ru)  
*Герова Ольга Александровна* — [gerova@rdkm.ru](mailto:gerova@rdkm.ru)

## Problems of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

*I. B. Shikina*<sup>1</sup>, *I. V. Litvinov*<sup>2</sup>, *V. S. Babchenko*<sup>2</sup>, *O. A. Gerova*<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup> Russian Research Institute of Health,  
11, Dobrolyubova ul., Moscow, 127254, Russian Federation

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University,  
310, ul. Mira, Stavropol, 355017, Russian Federation

<sup>3</sup> National Bone Marrow Donor Registry named after Vasya Perevoshchikov,  
6/8, 13-ya liniya V. O., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

**For citation:** Shikina I. B., Litvinov I. V., Babchenko V. S., Gerova O. A. Problems of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2023, vol. 18, issue 3, pp. 304–319. <https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.306> (In Russian)

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is an effective treatment for many malignant and non-malignant diseases of the blood system. With an existing need of five thousand HSCT per year, about two thousand are performed, therefore, not all those in need receive this type of treatment. The purpose of the study is to study the main problems of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, to identify risk factors, frequency of occurrence and impact on the outcome of allo-HSCT of key post-transplant complications. A large number of nationalities and ethnic groups live in the country, characterized by a unique distribution and frequency of HLA alleles, which led to the formation of a specific allelic polymorphism of HLA genes, characteristic only for residents of Russia. In this regard, about 25 % of patients do not have a compatible donor in the world. Graft failure is a group of complications characterized by two- or three-lineage cytopenia in combination with bone marrow hypo-/aplasia and is a major cause that impairs patients short-term survival rates after allo-HSCT and affects an average of 40 % of all recipients. The study confirms the need to replenish the Federal Register with new hematopoietic stem cell (HSC) donors, which will increase the likelihood of finding a compatible HSC donor for the recipient with a non-disseminated HLA genotype.

**Keywords:** hematopoietic stem cell transplantation, polymorphism, HLA-alleles, graft failure, graft-versus-host disease, infectious complications, donor, recipient, survival.

## References

1. Hoffman R., Benz E., Silberstein L., Heslop H. E. Weitz J. I., Anastasi J. *Hematology: Basic Principles and Practice*. Philadelphia, Elsevier, 2018, 2374 p. <https://doi.org/10.1016/C2013-0-23355-9>
2. Zhiguleva L. Yu., Shikina I. B., Shilova E. R., Romanenko N. A. Defects in treatment and diagnostic process in care delivery to patients with malignant neoplasms of the blood system. *Social'nye aspekty zdorov'a naselenia*, 2020, vol. 66, no. 2, p. 3. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2020-66-2-3> (In Russian)
3. Makarenko O. A., Alianskii A. L., Ivanova N. E., Golovacheva A. A., Kuzmich E. V., Kucher M. A., Babenko E. V., Estrina M. A., Paina O. V., Petrova A. L., Pevtsov D. E., Bakhovadinov B. B., Zubarovskaya L. S., Afanasyev B. V. Actual issues of searching an unrelated bone marrow donor in the Russian Federation. *Transfuziologiya*, 2016, vol. 17, no. 3, pp. 21–28. (In Russian)
4. Leonov E. A. *Allelic and haplotypic polymorphism of HLA genes of hematopoietic stem cell donors of the registry, self-identified as Russians*. PhD thesis (Biology). Moscow, [s. n.], 2022, 117 p. (In Russian)
5. Loginova M. A. *Biological aspects of the formation of the register of potential unrelated hematopoietic stem cell donors in the Russian Federation*. Dr. Sci. thesis (Medicine). Kirov, [s. n.], 2020, 39 p. (In Russian)
6. Khamaganova E. G., Kuzmina L. A. Assessment of HLA-compatibility and requirements for HLA-typing of patient and donor in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Gematologiya i transfuziologiya*, 2019, vol. 64, no. 2, pp. 175–187. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2019-64-2-175-187> (In Russian)
7. Male D., Peebles R. S., Male V. *Immunology*. London, Elsevier, 2020, 432 p.
8. Gaponova T. V. *Strategy for the formation of the bone marrow donor register using the Blood Service infrastructure*. Dr. Sci. thesis (Medicine). Moscow, [s. n.], 2022, 426 p. (In Russian)
9. Shpakova A. P., Bulycheva T. I. History of development and use of mixed lymphocyte culture method and its HLA genotypical significance for search of HLA identical donor for bone marrow transplantation: 45 years of the method application in the world. *Gematologiya i transfuziologiya*, 2012, vol. 57, no. 5, pp. 9–19. (In Russian)
10. Leonov D. V., Ustinov E. M., Dereviannaya V. O., Kislitsky V. M., Samsonova S. K., Alatorseva M. E., Markelova A. N., Vysotskaya V. V., Churikova T. S., Troimkina Yu. V., Mayorova A. O., Leikam S. E., Antipenko D. V., Mikhailovsky A. I., Grigoriev D. A., Borodin P. E., Borodin E. A. Genetic polymorphism. Value. Methods of research. *Amurskii meditsinskii zhurnal*, 2017, vol. 18, no. 2, pp. 62–67. <https://doi.org/10.22448/AMJ.2017.2.62-67> (In Russian)
11. Jin P., Wang E. Polymorphism in clinical immunology — From HLA typing to immunogenetic profiling. *Journal of Translational Medicine*, 2003, vol. 1, no. 1, p. 8. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-1-8>

12. Barker D. J., Maccari G., Georgiou X., Cooper M. A., Flicek P., Robinson J., Marsh S. The IPD-IMGT/HLA Database. *Nucleic Acids Research*, 2023, vol. 51, no. D1, pp. D1053–1060. <https://doi.org/10.1093/nar/gkac1011>
13. Balanovskii O. P. *The Gene Pool of Europe*. Moscow, Tovarishchestvo nauchnykh izdaniy KMK Publ., 2015, 354 p. (In Russian)
14. Alyanskiy A. L., Makarenko O. A., Ivanova N. E., Golovacheva A. A., Kuzmich E. V., Kucher M. A., Babenko E. V., Estrina M. A., Vitrischak A. A., Paina O. V., Petrova A. L., Pevtsov D. E., Zubarovskaya L. S., Afanasyev B. V. Development of donor bone marrow registry in Russian Federation: Experience of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. *Rossiiskii zhurnal detskoi gematologii i onkologii*, 2016, vol. 3, no. 2, pp. 68–74. <https://doi.org/10.17650/2311-1267-2016-3-2-68-74>
15. Maslikova U. V., Popova N. N., Drovok M. Yu., Khamaganova E. G. Graft failure in allogeneic hematopoietic stem cell recipients: diagnosis and treatment. *Vestnik meditsinskogo instituta "REAVIZ". Reabilitatsiya, vrach i zdorov'e*, 2023, vol. 13, no. 1, pp. 114–125. <https://doi.org/10.20340/vmirvz.2023.1.TX.1> (In Russian)
16. Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kroger N. *The EBMT Handbook*. Cham, Springer, 2019, 702 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5>
17. Masouridi-Levrat S., Simonetta F., Chalandon Y. Immunological basis of bone marrow failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Frontiers in Immunology*, 2016, vol. 7, p. 362. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00362>
18. Mattson J., Ringden O., Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2008, vol. 14, no. 1, pp. 165–170. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2007.10.025>
19. Bertaina A., Andreani M. Major histocompatibility complex and hematopoietic stem cell transplantation: beyond the classical HLA polymorphism. *International Journal of Molecular Sciences*, 2018, vol. 19, no. 2, p. 621. <https://doi.org/10.3390/ijms19020621>
20. Martin P. J. Donor CD8 cells prevent allogeneic marrow graft rejection in mice: Potential implications for marrow transplantation in humans. *Journal of Experimental Medicine*, 1993, vol. 178, no. 2, pp. 703–712. <https://doi.org/10.1084/jem.178.2.703>
21. Provan D., Gribben J. *Molecular Hematology*. Hoboken, Wiley-Blackwell, 2020, 432 p.
22. Toubai T., Sun Y., Reddy P. GVHD pathophysiology: Is acute different from chronic? *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 2008, vol. 21, no. 2, pp. 101–117. <https://doi.org/10.1016/j.beha.2008.02.005>
23. DeVita V., Lawrence T., Rosenberg S. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Philadelphia, LWW, 2023, 2324 p.
24. Vaillant A. A. J., Pranav Modi P., Mohammadi O. *Graft Versus Host Disease*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538235> (accessed: 07.05.2023).
25. Ryakhovskikh S. A., Lyubimova A. V. Risk factors for development of health care-associated infections in patients of oncogematology and bone marrow transplantation units. *Permskii meditsinskii zhurnal*, 2017, vol. 34, no. 4, pp. 24–32. <https://doi.org/10.17816/pmj34424-32> (In Russian)
26. Orlova O. A., Yumtsunova N. A., Semenenko T. A., Nozdracheva A. V. Risk factors of healthcare-associated infections in recipients of bone marrow transplant. *Analiz riska zdorov'iu*, 2022, vol. 3, pp. 126–132. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2022.3.12> (In Russian)

Received: June 30, 2023  
Accepted: October 19, 2023

#### Authors' information:

*Irina B. Shikina* — Dr. Sci. in Medicine, Professor; [shikina@mednet.ru](mailto:shikina@mednet.ru)  
*Ivan V. Litvinov* — Student; [vanya.litvinov.2708@gmail.com](mailto:vanya.litvinov.2708@gmail.com),  
*Victoria S. Babchenko* — Student; [vika.23072004@mail.ru](mailto:vika.23072004@mail.ru)  
*Olga A. Gerova* — [gerova@rdkm.ru](mailto:gerova@rdkm.ru)