

## Мониторинг химеризма после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Д.С. Дубняк✉, Н.В. Рисинская, М.Ю. Дроков, А.Б. Судариков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ,

125167, Россия, Москва, Новый Зыковский пр-д, д. 4

✉Автор, ответственный за переписку: Дарья Станиславовна Дубняк, врач-гематолог НМИЦ гематологии, darya-dubnyak@yandex.ru

### Аннотация

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток является одним из эффективных методов лечения пациентов с заболеваниями системы крови.

Среди главных показателей успешной трансплантации в таких случаях является установление полного (100%) донорского химеризма. Мониторинг химеризма позволяет оценить не только приживление трансплантата, но и потенциально спрогнозировать риск развития первичной/вторичной несостоятельности трансплантата, вероятность развития рецидива заболевания и реакции «трансплантат против хозяина».

Задачами данного обзора являются: 1) обобщение основных понятий, связанных с химеризмом после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, и 2) рассмотрение вопроса о необходимости исследования химеризма в различных клеточных популяциях, а также взаимосвязи химеризма и развития различных иммунологических осложнений.

**Ключевые слова:** аллогенные гемопоэтические стволовые клетки, трансплантация, химеризм после трансплантации

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

**Финансирование** Исследование проводилось без спонсорской поддержки

**Для цитирования:** Дубняк Д.С., Рисинская Н.В., Дроков М.Ю., Судариков А.Б. Мониторинг химеризма после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Трансплантология*. 2022;14(4):488–499. <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-488-499>

# Monitoring of chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

D.S. Dubnyak✉, N.V. Risinskaya, M.Yu. Drovkov, A.B. Sudarikov

National Medical Research Center for Hematology,  
4 Noviy Zykovskiy Dr., Moscow 125167 Russia

✉Corresponding author: Darya S. Dubnyak, Hematologist, National Medical Research Center for Hematology,  
darya-dubnyak@yandex.ru

## Abstract

*Allogeneic hematopoietic stem cells transplantation is one of the effective methods of treating patients with diseases of the blood system.*

*Establishment of complete (100%) donor chimerism is among of the main indicators of successful transplantation in such cases. Monitoring chimerism makes it possible both to assess the graft acceptance, and also potentially predict the risk of developing primary/secondary graft failure, relapse, and graft-versus-host disease.*

*The purpose of this review is to summarize the main concepts associated with chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; consideration of the need to study chimerism in various cell populations, as well as the relationship between chimerism and the development of various immunological complications.*

**Keywords:** allogeneic hematopoietic stem cell, transplantation, chimerism after transplantation

**CONFLICT OF INTERESTS** Authors declare no conflict of interest

**FINANCING** The study was performed without external funding

**For citation:** Dubnyak DS, Risinskaya NV, Drovkov MYu, Sudarikov AB. Monitoring of chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplantologiya. The Russian Journal of Transplantation*. 2022;14(4):488–499. (In Russ.). <https://doi.org/10.23873/2074-0506-2022-14-4-488-499>

аллоТГСК – трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток  
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота  
ОРТПХ – острая реакция «трансплантат против хозяина»  
МРБ – минимальная резидуальная болезнь  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
digital ПЦР или dПЦР – цифровая капельная ПЦР

FISH – флуоресцентная гибридизация in situ  
In/del – вставка/делеция  
qПЦР – ПЦР в реальном времени  
SNP – однонуклеотидные полиморфизмы  
STR – короткие tandemные повторы  
VNTR – амплификация tandemных повторов с переменным числом

## История исследования химеризма

Сосуществование клеток не одного генетического происхождения в одном индивидууме называется биологической химерой. Химеризм оценивается по долям дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), выделенной из клеток крови и/или костного мозга, принадлежащей донору и реципиенту после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК). Первым исследователем, описавшим феномен химеризма, был Ray Owen [1]. В 1945 г. он впервые показал смешанный химеризм у дизиготных телят-близнецов. Как оказалось, у телят в кровотоке присутствовали не только аутоэритроциты, но и эритроциты близнеца, которые попали в организм еще во время внутриутробной жизни.

В последующем Peter Medawar с коллегами продемонстрировали иммунологическую толерантность у дизиготных телят-близнецов [2]. В своем исследовании они выполняли трансплан-

тацию кожи у крупного рогатого скота и фиксировали приживление трансплантатов без проведения иммуносупрессивной терапии. Впервые в трансплантологии термин «химера» применили C. Ford et al. В 1956 г. исследователи опубликовали работу, в которой описали введение аллогенных гемопоэтических клеток мышам после облучения [3].

В 1959 г. Thomas et al. впервые выполнили успешную трансплантацию у двух пациентов с острым лимфобластным лейкозом. Пациентам провели тотальное облучение тела с последующей инфузией костного мозга. Восстановление показателей было констатировано через 2 недели. Однако через несколько месяцев пациенты погибли от рецидива заболевания [4]. В настоящее время мониторинг химеризма является обязательным исследованием у пациентов после аллоТГСК. Основой определения химеризма является анализ генетических различий между

клетками донора и реципиента при помощи различных методов исследования [5].

### Обзор методов исследования химеризма

При молекулярно-генетическом анализе химеризма обязательным первым шагом перед выполнением аллоТГСК является выделение ДНК из клеток периферической крови или костного мозга реципиента и донора для определения генетических профилей [6].

Одним из первых методов рутинного мониторинга химеризма было исследование антигенов эритроцитов при помощи реакции гемагглютинации. Метод считается простым, воспроизводимым, однако стоит отметить, что в ранние сроки после аллоТГСК не стоит полагаться на данный метод диагностики, учитывая длительную персистенцию эритроцитов, принадлежащих реципиенту, а также нередкое совпадение пары «донор-реципиент» по группе крови. В настоящее время в рутинной клинической практике для мониторинга химеризма он не применяется, так как не позволяет исследовать химеризм в «клинически значимых» клеточных популяциях [7].

Еще один метод, который применялся для мониторинга химеризма – это цитофлуориметрический анализ. Исследование химеризма проводилось при помощи моноклональных антител, направленных на антигены эритроцитов АВ0 и С, с, D, Е, е. Недостатком метода является то, что исследование можно проводить только в ситуациях, когда реципиенту не осуществлялась гемотрансфузионная терапия, данный метод также не применим для оценки химеризма в других клеточных популяциях [8, 9].

В настоящее время в клинической практике в качестве методов мониторинга химеризма наиболее востребованы флуоресцентная гибридизация *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization – FISH) и полимеразная цепная реакция (ПЦР).

Мониторинг химеризма методом FISH проводится при помощи специфических зондов для половых хромосом с последующей флуоресцентной микроскопией. Чувствительность обнаружения минорного генотипа составляет 0,4–5% [10, 11]. Главным недостатком метода является то, что невозможно выполнить исследование в случае, если пара «донор-реципиент» одного пола [12, 13], ввиду этого в 50% случаев данный метод диагностики химеризма не применим [14].

При мониторинге химеризма при помощи ПЦР изучаются полиморфные области генома, которые позволяют различать аллели доно-

ра и реципиента. Данный метод исследования основан на амплификации tandemных повторов с переменным числом (variable number tandem repeat – VNTR), коротких tandemных повторов (short tandem repeat – STR), однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms – SNP), полиморфизмов вставок/делеций (insertion/deletion – in/del). Его важным преимуществом является возможность применения у всех пар «донор-реципиент» за исключением однояйцевых близнецов [15].

Впоследствии золотым стандартом определения химеризма стал анализ STR благодаря его высокой информативности. STR – это многократно и последовательно повторяющиеся фрагменты ДНК длиной от 1 до 6 оснований.

STR-локусы занимают до 3% геномной ДНК человека и в основном находятся в ее некодирующих регионах. Благодаря своей высокой полиморфности вследствие эволюционно нейтральных ошибок в воспроизведении кратного количества повторов при репликации, приведших к множеству аллельных вариантов, STR широко используются в биологических и медицинских исследованиях. В настоящее время хорошо изучены мультиаллельные спектры – варианты аллелей (приблизительно от 3 до 50 единиц одного повтора) более чем 5 тысяч локусов STR, и выбраны наиболее универсальные информативные панели STR, подходящие как для судебной медицины, так и для мониторинга химеризма [16–18]. Принцип метода мультиплексной STR-ПЦР: выбираются локусы с одинаковыми условиями амплификации и разной длиной ДНК-мишеней. Праймеры для этих локусов помечены флуоресцентными красителями, амплифицированный продукт фракционируется при помощи капиллярного электрофореза. Детектор флуоресценции регистрирует интенсивность сигнала от каждого ампликона, а добавление в пробы размерного стандарта позволяет затем с помощью программного обеспечения получить STR-профиль, состоящий из ряда ампликонов вычисленной длины. Относительный количественный анализ доли маркеров «реципиент/донор» в образце отражает долю ядерных клеток «реципиент/донор» в исследуемом материале пациента после аллоТГСК. Уникальные маркеры для определения химеризма выявляются при сравнении профилей STR реципиента и донора. При полном совпадении STR-профилей у близнецов дается заключение о сингенности донора и реципиента и невозможности проведения мониторинга посттрансплантационного химе-

ризма методом STR-профилирования. Во всех остальных случаях производится расчет пост-трансплантационного химеризма как среднего от доли флуоресцентного сигнала уникальных STR-маркеров реципиента от общего флуоресцентного сигнала по каждому информативному локусу [19]. Для проведения первичного исследования необходимо небольшое количество ДНК ~1–5 нг, однако для детекции минорной ДНК в образцах, анализируемых на химеризм, количество ДНК должно быть увеличено [20]. Чувствительность данного метода составляет 1–5%, достаточно невысокая, поскольку в его основе лежит конкурентная реакция с одними и теми же праймерами к ДНК-мишеням, отличающимся длиной. Метод информативный, воспроизводимый при кросс-лабораторных исследованиях, не требующий построения калибровочных кривых или постановки контролей при каждом последующем мониторинге – именно поэтому он наиболее распространен в клинической практике [5].

Существуют и другие методики мониторинга химеризма при помощи метода количественной ПЦР. М. Alizadeh et al. предложили метод на основе ПЦР в реальном времени (qПЦР) для выявления SNP или коротких in/del [11]. Предложенная Alizadeh панель включает в себя от 20 ДНК-мишеней, однако в случае родственной трансплантации этой панели может не хватить для выявления уникальных маркеров химеризма реципиента и донора. В этом случае панель может быть расширена за счет всех имеющихся в арсенале лаборатории тест-систем для выявления аллельных полиморфизмов методом qПЦР. Данный метод мониторинга химеризма является высокочувствительным именно за счет использования аллельспецифичных праймеров. Чувствительность для qПЦР составляет 0,1% [21, 22].

С развитием новых технологий был предложен метод анализа SNP с еще более высокой чувствительностью от 0,01% минорной ДНК. Это цифровая капельная ПЦР (digital ПЦР или dПЦР) – метод абсолютного количественного определения ДНК-мишеней. При dПЦР реакционная смесь после добавления ДНК разбивается на множество микрокапель, попадающих в ячейки специального чипа, в каждой из которых идет ПЦР со специфичными праймерами. Ячейки, содержащие амплифицированные последовательности-мишени, обнаруживаются с помощью флуоресценции. Доля ПЦР-позитивных ячеек достаточна для определения концентрации

целевой последовательности без необходимости калибровки [23]. Также возможно проведение dПЦР непосредственно в эмульсии капель, что значительно упрощает анализ [24]. Стоит отметить, что данный метод имеет ограничения в применении в клинической практике, так как для проведения исследования необходимо минимальное количество ДНК ~50–75 нг, что часто бывает невозможным, учитывая, что у большинства пациентов после аллотГСК возникает цитопения [25]. Метод подходит для мониторинга минимальной остаточной болезни, однако остается вопрос: нужна ли такая высокая чувствительность при исследовании химеризма. При заборе крови или костного мозга в образце обязательно окажется небольшая примесь (до 0,1%) клеток самого пациента, а все, что выше, можно определить и рутинными методами qПЦР и STR-ПЦР. Кроме того, чувствительность рутинных методов мониторинга химеризма можно значительно увеличить, если исследовать химеризм в тех селективных клеточных популяциях, к которым относятся опухолевые клетки пациента. В табл. 1 отражены преимущества и недостатки основных современных молекулярных методов исследования химеризма.

#### **Основные понятия, связанные с оценкой химеризма после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток**

После успешной аллотГСК устанавливается полный донорский химеризм в костном мозге/периферической крови.

Полный донорский химеризм – это обнаружение более 95–99,9% клеток в костном мозге/периферической крови, имеющих донорский генотип. Смешанный химеризм – это выявление 5–95% клеток в костном мозге/периферической крови, имеющих хозяйское происхождение [26]. Существует понятие «расщепленный химеризм», когда среди общей популяции клеток костного мозга и периферической крови наблюдается полный донорский химеризм, а в различных клеточных популяциях – смешанный химеризм [27, 28]. Также есть отдельные работы, в которых смешанный химеризм отдельно классифицируют на транзиторийный, прогрессирующий и стабильный смешанный химеризм. При транзиторийном смешанном химеризме в течение года после аллотГСК определяется смешанная популяция клеток донора и реципиента с дальнейшей констатацией полного химеризма. В ситуации, когда популяция клеток, принадлежащих реци-

пациенту, увеличивалась более, чем на 15% в течение 3 месяцев, смешанный химеризм переходит в разряд прогрессирующего. При стабильном смешанном химеризме менее 5% клеток с хозяйским генотипом определяются в течение продолжительного времени [29, 30]. В табл. 2 отражены возможные статусы пациента на основании исследования химеризма.

**Таблица 1. Основные методы исследования химеризма у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [6–14, 22–25]**

**Table 1. Main methods for studying chimerism in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [6–14, 22–25]**

Название метода	Преимущества	Недостатки
Исследование антигенов эритроцитов (реакция гемагглютинации)	Воспроизводимость	Исследование только одной клеточной популяции
Цитофлуориметрический анализ	Воспроизводимость	Метод не применим, если проводилась гемотрансфузионная терапия. Исследование химеризма в одной клеточной популяции
Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH)	Информативность	Невозможно оценивать химеризм у пациентов и доноров, совпадающих по полу
STR-ПЦР	Информативность, воспроизводимость	Невысокая чувствительность 1–5%
qПЦР	Высокая чувствительность метода – 0,1%	Ограничения при трансплантации от родственного донора
dПЦР	Очень высокая чувствительность метода – 0,01%	Потребность в высокой клеточности образца для выполнения исследования

#### Временной регламент мониторинга химеризма

При стабильной клинической картине большинство трансплантационных центров проводят мониторинг химеризма в сочетании с другими методами диагностики, начиная с 28-го дня после аллотГСК. Материалом для исследования могут служить как аспират костного мозга, так и цельная кровь, а также выделенные отдельные популяции клеток крови и/или костного мозга. Продолжительность мониторинга химеризма после аллотГСК значительно варьируется в каждом трансплантационном центре. Рекомендуется

наблюдение в течение 5 лет после аллотГСК, однако каждый трансплантационный центр самостоятельно утверждает рекомендованные сроки наблюдения [31]. В табл. 3 продемонстрированы варианты мониторинга химеризма у пациентов после аллотГСК в зависимости от клинической ситуации и возможностей селекции отдельных популяций [32].

**Таблица 2. Оценка химеризма у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [26, 29, 30]**

**Table 2. Evaluation of chimerism in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [26, 29, 30]**

Состояние	Количество клеток с донорской ДНК	Количество клеток с хозяйской ДНК	Оценка
Полный донорский химеризм	> 95–99,9%	< 5–0,1%	В момент исследования
Смешанный донорский химеризм	5–95%	95–5%	В момент исследования
Стабильный смешанный химеризм	5–95%	95–5%	В течение 3 месяцев
Транзиторный смешанный химеризм	5–95%	95–5%	Увеличение клеток с хозяйским ДНК на 15% в течение 3 месяцев

#### Выбор материала для исследования химеризма у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Стоит отметить, что большинство трансплантационных центров предпочитают использовать в качестве материала для исследования периферическую кровь, учитывая менее инвазивную методику забора материала по сравнению с пункцией костного мозга [20]. Однако в редких случаях химеризм в крови и костном мозге у некоторых пациентов может различаться. Так, в работе J. Stumph et al. проводили сравнение химеризма в костном мозге и периферической крови у пациентов с диагнозом острого лейкоза и другими заболеваниями системы крови после аллотГСК [33]. Интересно, что 8 пациентов из 49 имели различия химеризма в костном мозге и периферической крови. Так, в периферической крови не обнаруживались клетки, принадлежащие реципиенту, а в костном мозге 1–18% клеток имели хозяйский генотип. В 2012 г. С.А. Rauwerdink et al. опубли-

Таблица 3. Алгоритм наблюдения за химеризмом после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Table 3. Algorithm for monitoring chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Цель	Пациенты	Клеточные популяции	Метод	Временные промежутки
Оценка приживления	Все	Т-, НК-клетки периферической крови	STR-ПЦР	С 15-го дня аллотГСК 1 раз в 14 дней до констатации полного химеризма
		Пунктат костного мозга	STR-ПЦР	30-й день аллотГСК
РТПХ	Все	Т-клетки	STR-ПЦР	1 раз в 14 дней до констатации полного химеризма
Наблюдение после констатации полного химеризма	Пациенты со злокачественными заболеваниями системы крови	Периферическая кровь или костный мозг	STR-ПЦР	90-й, 180-й, 365-й дни аллотГСК
Наблюдение после констатации полного химеризма	Пациенты с злокачественными заболеваниями системы крови с маркером МРБ	Периферическая кровь	STR-ПЦР	Ежемесячно в течение 1 года после аллотГСК, 1 раз в 3 месяца в течение второго года
		Пунктат костного мозга	STR-ПЦР	1 раз в 3 месяца в течение года после аллотГСК
	Пациенты с злокачественными заболеваниями системы крови без маркера МРБ*	Периферическая кровь	qПЦР	Ежемесячно в течение 1 года после аллотГСК, 1 раз в 3 месяца в течение второго года
		Пунктат костного мозга	qПЦР	1 раз в 3 месяца в течение года после аллотГСК

Примечания: \*высокая чувствительность метода оценки химеризма позволяет проводить мониторинг МРБ используя этот метод, однако в любом образце крови или костного мозга всегда будет присутствовать некоторое количество клеток самого пациента (например, клетки эпителия), что затрудняет интерпретацию результатов исследования у пациентов без других маркеров МРБ. МРБ – минимальная резидуальная болезнь

ковали ретроспективное исследование, в котором сравнивали химеризм в костном мозге и периферической крови, в работу включены 42 пациента. Исследователи не обнаружили разницы в показателях химеризма между двумя образцами в сроки 30, 60 и 90 дней после аллотГСК [34]. Vach и соавт. в своей работе исследовали химеризм при помощи метода ПЦР в реальном времени. Разница в показателях химеризма костного мозга и периферической крови составила в среднем 1,9% [35].

#### Взаимосвязь химеризма и основных событий после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Детекция смешанного химеризма при злокачественных заболеваниях системы крови ассоциирована с более низкой безрецидивной и общей выживаемостью пациентов [36–38]. Существуют исследования, в которых продемонстрировано, что смешанный химеризм в ранние сроки после аллотГСК, а именно в первые 3 месяца после трансплантации, не связан с развитием рецидива заболевания [39]. В 2014 г. опубликовано крупное ретроспективное исследование, включавшее

в себя 688 пациентов. В работе было показано, что донорский химеризм, составляющий менее 90% клеток, связан с увеличением риска рецидива заболевания [40]. В исследовании Bacher et al. было продемонстрировано, что у больных, у которых достигнут полный донорский химеризм, вероятность трехлетней безрецидивной выживаемости составила 60%, в отличие от группы пациентов со смешанным химеризмом, у которых 3-летняя безрецидивная выживаемость составила около 30% [41].

В последние годы все больше трансплантационных центров изучают химеризм не только в аспирате костного мозга/периферической крови, но и в отдельных популяциях клеток (так называемый линейный химеризм), что позволяет более качественно оценить клиническую картину и спрогнозировать возможные осложнения на ранних этапах. Для мониторинга химеризма в клетках миелоидной направленности изучают CD15+, CD33+ клетки, в Т-лимфоцитах – CD3+, В-лимфоцитах – CD19+ с последующим выполнением ПЦР. Реже химеризм оценивают в NK-(CD16/CD56) или эритроидных клетках CD71+ [31].

В работе L. Mountjoy et al. показано, что смешанный химеризм на 30-й и 60-й день аллоТГСК в клетках как в лимфоидной (CD3+), так и в миелоидной (CD33+) направленности не ассоциирован с низкой безрецидивной и общей выживаемостью [42].

В исследовании Joachim Deeg et al. был проведен анализ химеризма у пациентов с миелофиброзом после аллоТГСК. В исследование включен 131 пациент. По результатам проведенной работы было показано, что смешанный химеризм среди CD33+ клеток ассоциирован с рецидивом заболевания [43].

Так, по данным S. Breuer et al. оценка химеризма в ранние сроки среди НК-клеток может служить предиктором развития несостоятельности трансплантата [44]. В работах F. Baron, M. Bornhäuser et al. также продемонстрировано, что снижение донорского генотипа в НК-клетках ниже 50–75% ассоциировано с более высоким риском несостоятельности трансплантата [45–46].

F. Rosenow et al. исследовали химеризм у пациентов с острым лейкозом и миелодиспластическим синдромом. Безрецидивная выживаемость в течение 3 лет у пациентов с полным донорским химеризмом среди CD34+ клеток составляет 74% против 40% у больных со смешанным химеризмом [47].

По данным Y. Jiang, Y.-N. Yang et al., у пациентов с В-острым лимфобластным лейкозом снижение донорского химеризма в В-лимфоцитах является предиктором развития рецидива заболевания [48, 49]. В свою очередь обнаружение смешанного химеризма в популяции клеток, относящихся к миелоидной линии, обычно является предиктором отторжения трансплантата и/или развития рецидива заболевания [50, 51].

Выявление смешанного химеризма среди Т-клеток может также быть предиктором рецидива заболевания. По данным литературы, снижение доли Т-клеток с донорским генотипом до 88,5% ассоциировано с развитием рецидива заболевания ( $p=0,04$ ) [52]. В другой работе было показано, что донорский химеризм среди Т-клеток на уровне 85% и менее был ассоциирован с развитием рецидива у больных после аллоТГСК ( $p=0,02$ ) [53].

Если рецидив заболевания происходит на фоне смешанного химеризма в костном мозге и среди различных клеточных популяций, то острая реакция «трансплантат против хозяина» (ОРТПХ) возникает, как правило, на фоне полного донорского химеризма [54, 55].

По данным литературы, именно полный донорский химеризм среди Т-лимфоцитов после аллоТГСК является прогностическим фактором развития ОРТПХ. В работе Baron было показано, что увеличение доли донорского кроветворения более 90% на 28-е сутки после аллоТГСК среди Т-лимфоцитов связано с развитием ОРТПХ ( $p=0,02$ ) [56]. Похожие результаты были получены Antin, если к 30-му дню после аллоТГСК среди Т-клеток более 90% принадлежали донорскому генотипу, в 68% случаев развивалась ОРТПХ в сравнении с группой пациентов, имевших менее 90% Т-клеток, принадлежащих донору ( $p=0,007$ ) [57].

В ретроспективном исследовании, включавшем в себя 150 пациентов после аллоТГСК, было отмечено, что у 25% больных развилась ОРТПХ. При детальном анализе у всех пациентов с ОРТПХ 2-й степени и выше был выявлен полный донорский химеризм среди популяции Т-клеток на 120-й день после аллоТГСК [54].

В табл. 4 отражена связь смешанного химеризма в селектированных популяциях с развитием осложнений после аллоТГСК.

**Таблица 4. Смешанный химеризм в селектированных популяциях и взаимосвязь с неблагоприятным событием после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток [43–49, 52, 53]**

**Table 4. Mixed chimerism in selected populations and association with an adverse event after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [43–49, 52, 53]**

Популяция	Связь с событием
НК-клетки	Несостоятельность трансплантата
CD34+ клетки, CD33+ клетки, В-лимфоциты, Т-лимфоциты	Рецидив заболевания

При помощи мониторинга химеризма в той или иной популяции можно также отслеживать восстановление определенных клеточных популяций. Так, в работе И.В. Звягина и соавт. было продемонстрировано восстановление Т-клеточного иммунитета у детей после трансплантации с деплецией TCR $\alpha\beta$ /CD19. Исследователи показали, что на 60-й день аллоТГСК  $\alpha\beta$ Т-клетки имеют генотип, принадлежащий реципиенту [58].

Стоит учесть, что выделение отдельных клеточных популяций является трудоемким процессом, требующим дополнительного времени для исследования, а полученные результаты стоит интерпретировать, учитывая динамику реконсти-

туции среди различных клеточных субпопуляций [59, 60].

### Заключение

В настоящее время предиктивный потенциал исследования химеризма в различных субпопуляциях до конца не изучен, но по всей видимости мониторинг химеризма отдельных клеточных популяций является более информативным по сравнению с химеризмом в общей популяции клеток у пациентов со злокачественными забо-

леваниями крови. Исследование химеризма в отдельных клеточных популяциях может служить дополнением к исследованию химеризма в целом, а также помочь предотвратить/спрогнозировать различные иммунологические осложнения после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток для более раннего применения таких опций, как отмена иммуносупрессивной терапии, трансфузия лимфоцитов донора и повторная трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

### Список литературы/References

- Owen RD. Immunogenetic consequences of vascular anastomoses between bovine twins. *Science*. 1945;102(2651):400–401. PMID: 17755278 <https://doi.org/10.1126/science.102.2651.400>
- Anderson D, Billingham RE, Lampkin GH, Medawar PB. The use of skin grafting to distinguish between monozygotic and dizygotic twins in cattle. *Heredity (Edinb)*. 1951;5(3):379–397. <https://doi.org/10.1038/hdy.1951.38>
- Ford CE, Hamerton JL, Barnes DWH, Loutit JF. Cytological identification of radiation-chimæras. *Nature*. 1956;177(4506):452–454. PMID: 13309336 <https://doi.org/10.1038/177452a0>
- Thomas ED, Lochte HL, Cannon JH, Sahler OD. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest*. 1959;38(10 Pt1-2):1709–1716. PMID: 13837954 <https://doi.org/10.1172/JCI103949>
- Khan F, Agarwal A, Agrawal S. Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: New variations on an old theme. *Bone Marrow Transplantation*. 2004;34(1):1–12. PMID: 15156163 <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1704525>
- Clark JR, Scott SD, Jack AL, Lee H, Mason J, Carter GI, et al. Monitoring of chimerism following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation (HSCT): technical recommendations for the use of short tandem repeat (STR) based techniques, on behalf of the United Kingdom national external quality assessment service for leucocyte immunophenotyping chimerism working group. *Br J Haematol*. 2015;168(1):26–37. PMID: 25145701 <https://doi.org/10.1111/bjh.13073>
- van Dijk BA, Drenthe-Schonk AM, Bloo A, Kunst VA, Janssen JT, Witte TJ. Erythrocyte repopulation after allogeneic bone marrow transplantation: analysis using erythrocyte antigens. *Transplantation*. 1987;44(5):650–654. PMID: 3318035 <https://doi.org/10.1097/00007890-198711000-00011>
- Hendriks EC, De Man AJ, Van Berkel YC, Stienstra S, Witte T. Flow cytometric method for the routine follow-up of red cell populations after bone marrow transplantation. *Br J Haematol*. 1997;97(1):141–145. PMID: 9136956 <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.d01-2138.x>
- Andreani M, Testi M, Battarra M, Lucarelli G. Split chimerism between nucleated and red blood cells after bone marrow transplantation for haemoglobinopathies. *Chimerism*. 2011;2(1):21–22. PMID: 21547033 <https://doi.org/10.4161/chim.15057>
- Buño I, Nava P, Simón A, González-Rivera M, Jiménez JL, Balsalobre P, et al. A comparison of fluorescent in situ hybridization and multiplex short tandem repeat polymerase chain reaction for quantifying chimerism after stem cell transplantation. *Haematologica*. 2005;90(10):1373–1379. PMID: 16219574
- Alizadeh M, Bernard M, Danic B, Dauriac C, Birebent B, Lapart C, et al. Quantitative assessment of hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Blood*. 2002;99(12):4618–4625. PMID: 12036896 <https://doi.org/10.1182/blood.v99.12.4618>
- Jólkowska J, Pieczonka A, Strabel T, Borucki D, Wachowiak J, Bader P, et al. Hematopoietic chimerism after allogeneic stem cell transplantation: a comparison of quantitative analysis by automated DNA sizing and fluorescent in situ hybridization. *BMC Blood Disord*. 2005;5(1):1. PMID: 15642114 <https://doi.org/10.1186/1471-2326-5-1>
- Dewald G, Stallard R, Saadi AA, Arnold S, Bader PI, Blough R, et al. A multicenter investigation with interphase fluorescence in situ hybridization using X- and Y-chromosome probes. *Am J Med Genet*. 1998;76(4):318–326. PMID:

9545096

14. Thiede C, Bornhäuser M, Ehninger G. Strategies and clinical implications of chimerism diagnostics after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Acta Haematologica*. 2004;112(1-2):16-23. PMID: 15179000 <https://doi.org/10.1159/000077555>
15. Kristt D, Stein J, Yaniv I, Klein T. Assessing quantitative chimerism longitudinally: technical considerations, clinical applications and routine feasibility. *Bone Marrow Transplant*. 2007;39(5):255-268. PMID: 17262064 <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705576>
16. Andrikovics H, Örfi Z, Meggyesi N, Bors A, Varga L, Kövy P, et al. Current trends in applications of circulatory microchimerism detection in transplantation. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4450. PMID: 31509957 <https://doi.org/10.3390/ijms20184450>
17. Bach C, Tomova E, Goldmann K, Weisbach V, Roesler W, Mackensen A, et al. Monitoring of hematopoietic chimerism by real-time quantitative PCR of micro insertions/deletions in samples with low DNA quantities. *Transfus Med Hemother*. 2015;42(1):38-45. PMID: 25960714 <https://doi.org/10.1159/000370255>
18. Fan H, Chu JY. A brief review of short tandem repeat mutation. *Genomics, Proteomics Bioinformatics*. 2007;5(1):7-14. PMID: 17572359 [https://doi.org/10.1016/S1672-0229\(07\)60009-6](https://doi.org/10.1016/S1672-0229(07)60009-6)
19. Nollet F, Billiet J, Selleslag D, Criel A. Standardisation of multiplex fluorescent short tandem repeat analysis for chimerism testing. *Bone Marrow Transplant*. 2001;28(5):511-518. PMID: 11593326 <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1703162>
20. Blouin AG, Ye F, Williams J, Askar M. A practical guide to chimerism analysis: review of the literature and testing practices worldwide. *Hum Immunol*. 2021;82(11):838-849. PMID: 34404545 <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2021.07.013>
21. Stahl T, Böhme MU, Kröger N, Fehse B. Digital PCR to assess hematopoietic chimerism after allogeneic stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2015;43(6):462-468.e1. PMID: 25795523 <https://doi.org/10.1016/j.exph.2015.02.006>
22. Kletzel M, Huang W, Olszewski M, Khan S. Validation of chimerism in pediatric recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) a comparison between two methods: real-time PCR (qPCR) vs. variable number tandem repeats PCR (VNTR PCR). *Chimerism*. 2013;4(1):1-8. PMID: 23238335 <https://doi.org/10.4161/chim.23158>
23. Quan PL, Sauzade M, Brouzes E. DPCR: a technology review. *Sensors (Switzerland)*. 2018;18(4):1271. PMID: 29677144 <https://doi.org/10.3390/s18041271>
24. Basu AS. Digital assays part I: partitioning statistics and digital PCR. *SLAS Technology*. 2017;22(4):369-386. PMID: 28448765 <https://doi.org/10.1177/2472630317705680>
25. Das TP, Kipp DA, Kliman DS, Patil SS, Curtis DJ, O'Brien ME, et al. Important factors in implementation of lineage-specific chimerism analysis for routine use. *Bone Marrow Transplant*. 2021;56(4):946-948. PMID: 33082555 <https://doi.org/10.1038/s41409-020-01089-6>
26. Bader P. Documentation of engraftment and chimerism after HSCT. Chapter 20. In: Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N. *The EBMT handbook: hematopoietic stem cell transplantation and cellular therapies*. 7th edition. Cham (CH): Springer; 2019. p. 143-147. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5\\_20](https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_20)
27. Sellmann L, Rabe K, Bünting I, Dammann E, Göhring G, Ganser A, et al. Diagnostic value of highly-sensitive chimerism analysis after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2018;53(11):1457-1465. PMID: 29720704 <https://doi.org/10.1038/s41409-018-0176-7>
28. Miura Y, Tanaka J, Toubai T, Tsutsumi Y, Kato N, Hirate D, et al. Analysis of donor-type chimerism in lineage-specific cell populations after allogeneic myeloablative and nonmyeloablative stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006;37(9):837-843. PMID: 16547484 <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705352>
29. Gineikiene E, Stoskus M, Griskevicius L. Recent advances in quantitative chimerism analysis. *Expert Rev Mol Diagn*. 2009;9(8):817-832. PMID: 19895227 <https://doi.org/10.1586/erm.09.66>
30. Lawler M, McCann SR, Marsh JCW, Ljungman P, Hows J, Vandenberghe E, et al. Serial chimerism analyses indicate that mixed haemopoietic chimerism influences the probability of graft rejection and disease recurrence following allogeneic stem cell transplantation (SCT) for severe aplastic anaemia (SAA): indication for routine assessment of chimerism post SCT for SAA. *Br J Haematol*. 2009;144(6):933-945. PMID: 19183198 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07533.x>
31. Zimmerman C, Shenoy S. Chimerism in the realm of hematopoietic stem cell transplantation for non-malignant disorders – a perspective. *Front Immunol*. 2020;11:1791. PMID: 32903736 <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01791>
32. Navarro-Bailón A, Carbonell D, Escudero A, Chicano M, Muñoz P, Suárez-González J, et al. Short tandem repeats (STRs) as biomarkers for the quantitative follow-up of chimerism after stem cell transplantation: methodological considerations and clinical application. *Genes (Basel)*. 2020;11(9):993. PMID: 32854376 <https://doi.org/10.3390/genes11090993>
33. Stumph J, Vnencak-Jones CL, Koyama T, Frangoul H. Comparison of peripheral blood and bone marrow samples for detection of post transplant mixed chimerism. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(6):589-590. PMID: 18037938 <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1705938>
34. Rauwerdink CA, Tsongalis GJ, Tosteson TD, Hill JM, Meehan KR. The practical application of chimerism analyses in allogeneic stem cell transplant recipients: blood chimerism is equivalent to marrow chimerism. *Exp Mol Pathol*. 2012;93(3):339-344. PMID: 22850633 <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2012.07.003>
35. Bach C, Steffen M, Roesler W, Winkler J, Mackensen A, Stachel K-D, et al. Systematic comparison of donor chimerism in peripheral blood and bone marrow after hematopoietic stem cell transplantation. *Blood Cancer J*. 2017;7(6):e566. PMID: 28574489 <https://doi.org/10.1038/bcj.2017.42>
36. Reshef R, Hexner EO, Loren AW, Frey NV, Stadtmauer EA, Luger SM, et al. Early donor chimerism levels predict relapse and survival after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(11):1758-1766. PMID: 25016197 <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.07.003>
37. Jain T, Kunze KL, Mountjoy L, Partain DK, Kosiorek H, Khera N, et al. Early post-transplantation factors predict survival outcomes in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation for myelofibrosis. *Blood Cancer J*. 2020;10(3):36. PMID: 32157091 <https://doi.org/10.1038/s41408-020-0302-9>

38. Блау О.В. Химеризм после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2013;6(1):34–39. Blau OV. Chimerism following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical oncohematology*. 2013;6(1):34–39. (In Russ.).
39. Lamba R, Abella E, Kukuruga D, Klein J, Savasan S, Abidi MH, et al. Mixed hematopoietic chimerism at day 90 following allogeneic myeloablative stem cell transplantation is a predictor of relapse and survival. *Leukemia*. 2004;18(10):1681–1686. PMID: 15318247 <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2403468>
40. Koreth J, Kim HT, Nikiforow S, Milford EL, Armand P, Cutler C, et al. Donor chimerism early after reduced-intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation predicts relapse and survival. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2014;20(10):1516–1521. PMID: 24907627 <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.05.025>
41. Bacher U, Haferlach T, Fehse B, Schnittger S, Kröger N. Minimal residual disease diagnostics and chimerism in the post-transplant period in acute myeloid leukemia. *Scientific World Journal*. 2011;11:310–319. PMID: 21298222 <https://doi.org/10.1100/tsw.2011.16>
42. Mountjoy L, Palmer J, Kunze KL, Khara N, Sproat LZ, Leis JF, et al. Does early chimerism testing predict outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation? *Leuk Lymphoma*. 2021;62(1):252–254. PMID: 33012186 <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1827249>
43. Deeg HJ, Salit RB, Monahan T, Schoch G, McFarland C, Scott BL, et al. Early mixed lymphoid donor/host chimerism is associated with improved transplant outcome in patients with primary or secondary myelofibrosis: mixed chimerism, GVHD, and relapse. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(12):2197–2203. PMID: 32693211 <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2020.07.013>
44. Breuer S, Preuner S, Fritsch G, Daxberger H, Koenig M, Poetschger U, et al. Early recipient chimerism testing in the T- and NK-cell lineages for risk assessment of graft rejection in pediatric patients undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Leukemia*. 2012;26(3):509–519. PMID: 21926962 <https://doi.org/10.1038/leu.2011.244>
45. Baron F, Baker JE, Storb R, Goo-ley TA, Sandmaier BM, Maris MB, et al. Kinetics of engraftment in patients with hematologic malignancies given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blood*. 2004;104(8):2254–2262. PMID: 15226174 <https://doi.org/10.1182/blood-2004-04-1506>
46. Bornhäuser M, Thiede C, Platzbecker U, Jenke A, Helwig A, Plettig R, et al. Dose-reduced conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in 42 patients. *Clin Cancer Res*. 2001;7(8):2254–2262. PMID: 11489799
47. Rosenow F, Berkemeier A, Krug U, Müller-Tidow C, Gerss J, Silling G, et al. CD34+ lineage specific donor cell chimerism for the diagnosis and treatment of impending relapse of AML or myelodysplastic syndrome after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant*. 2013;48(8):1070–1076. PMID: 23376821 <https://doi.org/10.1038/bmt.2013.2>
48. Jiang Y, Wan L, Qin Y, Wang X, Yan S, Xie K, et al. Donor chimerism of B cells and nature killer cells provides useful information to predict hematologic relapse following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *PLoS One*. 2015;10(7):e0133671. PMID: 26226104 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133671>
49. Yang Y-N, Wang X, Qin Y, Wan L, Jiang Y, Wang C. Is there a role for B lymphocyte chimerism in the monitoring of B-acute lymphoblastic leukemia patients receiving allogeneic stem cell transplantation? *Chronic Dis Transl Med*. 2015;1(1):48–54. PMID: 29062987 <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2015.02.004>
50. Hsieh MM, Fitzhugh CD, Tisdale JF. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: the time is now. *Blood*. 2011;118(5):1197–1207. PMID: 21628400 <https://doi.org/10.1182/blood-2011-01-332510>
51. Bornhäuser M, Oelschlaegel U, Platzbecker U, Bug G, Lutterbeck K, Kiehl MG, et al. Monitoring of donor chimerism in sorted CD34+ peripheral blood cells allows the sensitive detection of imminent relapse after allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica*. 2009;94(11):1613–1617. PMID: 19880783 <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.007765>
52. Broglie L, Helenowski I, Jennings LJ, Schafernak K, Duerst R, Schneiderman J, et al. Early mixed T-cell chimerism is predictive of pediatric AML or MDS relapse after hematopoietic stem cell transplant. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(9):e26493. PMID: 28266766 <https://doi.org/10.1002/pbc.26493>
53. Lee HC, Saliba RM, Rondon G, Chen J, Charafeddine Y, Medeiros LJ, et al. Mixed T lymphocyte chimerism after allogeneic hematopoietic transplantation is predictive for relapse of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015;21(11):1948–1954. PMID: 26183077 <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2015.07.005>
54. El-Cheikh J, Vazquez A, Crocchio R, Furst S, Calmels B, Castagna L, et al. Acute GVHD is a strong predictor of full donor CD3+ T cell chimerism after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2012;87(12):1074–1078. PMID: 22911907 <https://doi.org/10.1002/ajh.23319>
55. Mattsson J, Uzunel M, Remberger M, Ringdén O. T cell mixed chimerism is significantly correlated to a decreased risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Transplantation*. 2001;71(3):433–439. PMID: 11233907 <https://doi.org/10.1097/00007890-200102150-00017>
56. Baron F, Little MT, Storb R. Kinetics of engraftment following allogeneic hematopoietic cell transplantation with reduced-intensity or nonmyeloablative conditioning. *Blood Rev*. 2005;19(3):153–164. PMID: 15748963 <https://doi.org/10.1016/j.blre.2004.06.003>
57. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, Giralt S, Mackinnon S, Spitzer T, et al. Establishment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a workshop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplant Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001;7(9):473–485. PMID: 11669214 <https://doi.org/10.1053/bbmt.2001.v7.pm11669214>
58. Zvyagin IV, Mamedov IZ, Tatarnova OV, Komech EA, Kurnikova EE, Boyakova EV, et al. Tracking T-cell immune reconstitution after TCRαβ/CD19-depleted hematopoietic cells transplantation in children. *Leukemia*. 2017;31(5):1145–1153. PMID: 27811849 <https://doi.org/10.1038/leu.2016.321>
59. Попова Н.Н., Савченко В.Г. Реконструкция Т-клеточного звена иммунной

системы у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Гематология и трансфузиология*. 2020;65(1):24–38. Popova NN, Savchenko VG. Reconstitution of t-cell-mediated immunity in patients after allogeneic stem cell transplantation. *Gematologiya i Transfusiologiya. Meditsina Publishers*. 2020;65(1):24–38. (In Russ.). [https://doi.org/10.35754/0234-5730-](https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-24-38)

2020-65-1-24-38

60. Михальцова Е.Д., Попова Н.Н., Дроков М.Ю., Капранов Н.М., Давыдова Ю.О., Васильева В.А. и др. Влияние режимов профилактики РТПХ на восстановление клеточного звена иммунной системы у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. *Медицинская иммунология*. 2021;23(5):1125–1136.

Mikhaltsova ED, Popova NN, Drokov MYu, Kapranov NM, Davydova YuO, Vasilieva VA, et al. Impact of graft-versus-host disease prophylaxis on immune reconstitution in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Med Immunol*. 2021;23(5):1125–36. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/1563-0625-IOG-2167>

### Информация об авторах

**Дарья Станиславовна  
Дубняк**

врач-гематолог ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ,  
<https://orcid.org/0000-0002-2253-9870>, [darya-dubnyak@yandex.ru](mailto:darya-dubnyak@yandex.ru)  
30% – написание текста рукописи, анализ публикаций по теме статьи

**Наталья Владимировна  
Рисинская**

канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0003-2957-1619>  
25% – разработка концепции и дизайна обзора, редактирование рукописи

**Михаил Юрьевич  
Дроков**

канд. мед. наук, врач-гематолог, руководитель сектора научных исследований химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и трансплантации костного мозга ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ,  
<https://orcid.org/0000-0001-9431-8316>  
25% – разработка концепции и дизайна обзора, редактирование рукописи

**Андрей Борисович  
Судариков**

д-р биол. наук, заведующий лабораторией молекулярной гематологии ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, <https://orcid.org/0000-0001-9463-9187>  
20% – редактирование рукописи

## Information about the authors

<b>Darya S. Dubnyak</b>	Hematologist, National Medical Research Center for Hematology, <a href="https://orcid.org/0000-0002-2253-9870">https://orcid.org/0000-0002-2253-9870</a> , darya-dubnyak@yandex.ru 30%, writing the text of the manuscript, analysis of publications on the topic of the article
<b>Natalia V. Risinskaya</b>	Cand. Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology, <a href="https://orcid.org/0000-0003-2957-1619">https://orcid.org/0000-0003-2957-1619</a> 25%, development of the concept and design of the review, editing the manuscript
<b>Mikhail Yu. Drokov</b>	Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Head of the Sector for Scientific Research in Chemoblastosis Chemotherapy, Hematopoietic Depressions, and Bone Marrow Transplantation, National Medical Research Center for Hematology, <a href="https://orcid.org/0000-0001-9431-8316">https://orcid.org/0000-0001-9431-8316</a> 25%, development of the concept and design of the review, editing the manuscript
<b>Andrey B. Sudarikov</b>	Dr. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Molecular Hematology, National Medical Research Center for Hematology, <a href="https://orcid.org/0000-0001-9463-9187">https://orcid.org/0000-0001-9463-9187</a> 20%, editing the manuscript

Статья поступила в редакцию 08.09.2022;  
одобрена после рецензирования 27.09.2022;  
принята к публикации 28.09.2022

The article was received on September 8, 2022;  
approved after reviewing September 27, 2022;  
accepted for publication September 28, 2022