

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2023-22-2-10-19>

Иммунологические аспекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при опухолях гемопоэтической ткани и некоторые особенности радиоиммунотерапии онкологических заболеваний

А.Д. Ширин, О.Ю. Баранова, В.В. Решетникова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Антон Дмитриевич Ширин shirin-anton@mail.ru

В настоящем обзоре литературы приведены основные сведения о роли трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в лечении миелодиспластических синдромов, острых миелоидных лейкозов и острых лимфобластных лейкозов; указаны рекомендации по применению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Рассмотрены режимы кондиционирования (миелоаблативной, немиелоаблативной, сниженной интенсивности), их достоинства и недостатки, а также освещены вопросы профилактики и лечения реакции «трансплантат против хозяина», включая подготовку трансплантата (деплецию Т-клеток), экстракорпоральный фотоферез и механизмы реакции «трансплантат против опухоли (лейкоза)». Отражены исторические вехи развития иммунотерапии, создания терапевтических моноклональных антител, разработки таргетной терапии, например конъюгатов моноклональных антител с цитостатиками и радионуклидами (таргетная радионуклидная терапия). Представлена информация о радиоиммунотерапии как методе, применяемом для лечения солидных опухолей и неходжкинских лимфом, а также об использовании мезенхимальных стволовых клеток для лечения и профилактики реакции «трансплантат против хозяина».

Ключевые слова: онкология, трансплантация стволовых клеток, режимы кондиционирования, трансплантат против хозяина, моноклональные антитела

Для цитирования: Ширин А.Д., Баранова О.Ю., Решетникова В.В. Иммунологические аспекты трансплантации гемопоэтических стволовых клеток при опухолях гемопоэтической ткани и некоторые особенности радиоиммунотерапии онкологических заболеваний. Российский биотерапевтический журнал 2023;22(2):10–9. DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-2-10-19

Immunological aspects of hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies and some immunological peculiarities of cancer radioimmunotherapy

Anton D. Shirin, Olga Yu. Baranova, Vera V. Reshetnikova

N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia

Contacts: Anton Dmitrievich Shirin shirin-anton@mail.ru

This literature review provides basic information about the role of hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of myelodysplastic syndromes, acute myeloid leukemia, acute lymphoblastic leukemia. The recommendations for the use of stem cell transplantation are indicated. Conditioning regimens (myeloablative, non-myeloablative, reduced intensity), their advantages and disadvantages are considered. The issues of prevention and treatment of graft-versus-host disease, including graft preparation (T-cell depletion), extracorporeal photopheresis and mechanisms of graft-versus-tumor (-leukemia) reaction are highlighted. The historical milestones of the

immunotherapy development, the creation of therapeutic monoclonal antibodies, the development of targeted therapy, for example, conjugates of monoclonal antibodies with cytostatic drugs and radionuclides (targeted radionuclide therapy) are reported. Information about radioimmunotherapy as a method used for treatment of solid tumors and non-Hodgkin's lymphoma, and information on the use of mesenchymal stem cells for the treatment and prevention of the graft-versus-host reaction are presented.

Keywords: oncology, stem cell transplantation, conditioning regimens, graft-versus-host, monoclonal antibodies

For citation: Shirin A.D., Baranova O.Yu., Reshetnikova V.V. Immunological aspects of hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies and some immunological peculiarities of cancer radioimmunotherapy. Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal = Russian Journal of Biotherapy 2023;22(2):10–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2023-22-2-10-19

Введение

Для целого ряда опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей, включая миелодиспластические синдромы (МДС), острые миелоидные лейкозы (ОМЛ), острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) из группы высокого риска у взрослых и детей, эффективным методом, позволяющим излечить больного или существенно увеличить продолжительность жизни, является аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК), цель которой – замена кроветворной системы реципиента на донорскую [1]. Перед алло-ТГСК осуществляются различные режимы кондиционирования. В будущем не исключено дополнение режимов кондиционирования иммуноконъюгатами, включая препараты для таргетной радионуклидной терапии. Пожалуй, основным осложнением алло-ТГСК служит реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ). С целью профилактики РТПХ может осуществляться предварительная подготовка трансплантата *ex vivo* (деплеция Т-клеток трансплантата).

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при миелодиспластических синдромах, острых миелоидных лейкозах, остром лимфобластном лейкозе

Гемопоэтические стволовые клетки для трансплантации могут быть получены из костного мозга, периферической или пуповинной крови [2]. Последний вариант алло-ТГСК используется редко. Видом алло-ТГСК служит трансплантация от гомозиготного (однойящевое) близнеца – сингенная трансплантация. При этом типе алло-ТГСК донором выступает полностью (100 %) генетически и иммунологически идентичный реципиент. Крайне редко при ОМЛ, ОЛЛ и МДС может применяться аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) (собственных гемопоэтических стволовых клеток) при отсутствии признаков поражения костного мозга, т.е. в период ремиссии, как этап консолидации в терапии заболевания [3, 4]. Проведение алло-ТГСК не всегда возможно в связи с пожилым возрастом большинства больных с МДС, общим со-

стоянием, особенностями заболевания и отсутствием HLA-совместимого (-идентичного) донора.

В качестве источников аллогенных гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от степени совместимости по генам HLA-системы могут быть:

- HLA-совместимый (полностью совместимый по основным генам HLA-системы) родственный донор, т.е. донор-сиблинг (брат, сестра от общих родителей);
- HLA-совместимый неродственный донор;
- частично HLA-совместимый неродственный донор;
- не полностью HLA-совместимый родственный гаплоидентичный донор (брат/сестра, мать/отец, ребенок пациента);
- донор пуповинной (плацентарной) крови, взятой из сосудов плаценты и пуповины после рождения ребенка.

В последнее время начались клинические исследования по трансплантации мезенхимальных стволовых клеток для нивелирования РТПХ и приживления гемопоэтических стволовых клеток [5].

По данным регистра Европейского общества по трансплантации костного мозга (European Society for Blood and Marrow Transplantation, EBMT) от 2020 г., было проведено 740 тыс. трансплантаций, из них 16 105 аллогенных и 20 758 аутологичных. По поводу ОМЛ и связанных с ними неоплазий из клеток-предшественниц выполнено 5820 алло-ТГСК и 151 ауто-ТГСК, по поводу новообразований из лимфоидных предшественников, т.е. ОЛЛ/лимфом, выполнено 2421 алло-ТГСК и 47 ауто-ТГСК [6].

Алло-ТГСК на сегодняшний день является наиболее радикальным методом лечения многих пациентов с МДС, ОМЛ и ОЛЛ, по крайней мере методом терапии, позволяющим надеяться на полное излечение (достижение длительной безрецидивной выживаемости) [7, 8]. Однако применение алло-ТГСК при МДС в значительной степени ограничено пожилым возрастом пациентов (только 25 % больных моложе 60 лет). При МДС алло-ТГСК является лечебной опцией для пациентов из группы высокого риска, в то время как в группе промежуточного риска по шкале IPSS-R (International Prognostic Scoring

System Revised) принятие решения остается более сложным [2]. Алло-ТГСК от HLA-совместимого сиблинга, HLA-совместимого неродственного донора или альтернативного донора (включая гаплоидентичного члена семьи или донора клеток пуповинной крови) является предпочтительной опцией для лечения отдельных пациентов с МДС, особенно из группы высокого риска. Рекомендуется раннее направление на обследование для предстоящей трансплантации с целью своевременного перехода к этому методу лечения. Рекомендуется предтрансплантационная противоопухолевая терапия для снижения числа бластных клеток костного мозга до уровня $<5\%$ с целью уменьшения рецидива после трансплантации. Предтрансплантационная подготовка пациента особенно важна при планировании режима кондиционирования с редуцированной (сниженной) интенсивностью (редуцированная интенсивность кондиционирования, РИК). В некоторых медицинских учреждениях невозможность снижения уровня бластных клеток $<5\%$ с помощью циторедукции не является препятствием к трансплантации, поскольку в этих случаях трансплантация, по-видимому, также повышает показатели выживаемости [9].

При ОМЛ у молодых пациентов на этапе консолидации ремиссии выполняется алло-ТГСК, значительно реже – ауто-ТГСК. При сравнении ауто-ТГСК и алло-ТГСК в некоторых исследованиях дизайн не подходил для оценки разницы в безрецидивной выживаемости. В исследовании EORTC-LG/GIMEMAAML-10 [10] пациентам при наличии родственного донора осуществлялась алло-ТГСК. Всем пациентам без родственного донора выполнялась ауто-ТГСК. Группы цитогенетического риска: «хороший» – наличие $t(8;21)$ или $inv(16)$; промежуточный – нормальный кариотип или только $-Y$; «плохой» – наличие других аномалий кроме указанных в группе «хороший» и «очень плохой»; очень плохой – наличие $-5, 5q-, -7, 7q-$, сложный кариотип, аномалии $3q, t(9;22), t(6;9)$ или аномалии $11q23$ и отсутствие признаков для группы «хороший» риск. В группе пациентов с цитогенетикой плохого риска после алло-ТГСК частота 4-летней безрецидивной выживаемости составила 43% , что было значительно выше, чем в группе после ауто-ТГСК (18% , $p = 0,008$). Частота 4-летней безрецидивной выживаемости среди пациентов с ОМЛ промежуточного риска составила 45% в группе после алло-ТГСК и $48,5\%$ в группе после ауто-ТГСК. Частота рецидивов составила 35% и 47% соответственно. Показатель частоты 4-летней общей выживаемости среди пациентов промежуточного риска составил 53% в группе после алло-ТГСК и 54% в группе после ауто-ТГСК.

В течение последнего десятилетия было показано, что «нормальная» цитогенетика охватывает несколько молекулярных аномалий, характеризующихся

разным клиническим течением. Наличие изолированной мутации *NPM1* или биаллельной мутации *CEBPA* характеризуется лучшим прогнозом, чем у пациентов с транслокациями *CBF*.

Согласно рекомендациям Европейской организации по изучению и лечению лейкозов (European LeukemiaNet, ELN) 2011 г. [11] разработана стандартизированная отчетность для сопоставления результатов цитогенетических и молекулярно-генетических исследований с клиническими данными при ОМЛ. В ней учитываются молекулярные факторы с мутациями *FLT3-ITD*, *NPM1* и *CEBPA*, которые являются наиболее частыми и прогностически значимыми абберациями. Согласно этой отчетности, выделяют 4 группы риска (ELN genetic risk groups): группа благоприятного риска, промежуточного I, промежуточного II, неблагоприятного.

У пожилых пациентов (старше 60 лет) применение миелоаблативной алло-ТГСК ограничено из-за сопутствующих заболеваний. Следует отметить постоянный интерес к алло-ТГСК с РИК в качестве консолидирующей терапии. Согласно данным регистра, показатель 2-летней общей выживаемости составляет от 40% до 60% , а смертность вне рецидива у пациентов, перенесших трансплантацию в стадии ремиссии, – 20% . В ретроспективном анализе сравнивались результаты алло-ТГСК с РИК и ауто-ТГСК у пациентов в возрасте ≥ 50 лет. Алло-ТГСК с РИК была связана с более низким риском рецидива и превосходящими показателями безрецидивной и общей выживаемости по сравнению с ауто-ТГСК. В рекомендациях Национальной сети по борьбе с раком (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) подчеркивается, что алло-ТГСК с РИК рассматривается как дополнительный вариант для пациентов в возрасте ≥ 60 лет в качестве постремиссионной терапии после достижения полной ремиссии [12].

Согласно рекомендациям EBMT 2022 г. в целом алло-ТГСК в период первой полной ремиссии следует проводить при ОМЛ с неблагоприятным и промежуточным риском (по определению стратификации риска ELN), в то время как для больных ОМЛ с благоприятным течением заболевания она не рекомендуется. Алло-ТГСК может быть эффективной опцией у пациентов с первично-рефрактерным ОМЛ (определяемым как неспособность достигнуть полного ответа после 2 циклов индукционной химиотерапии) и рецидивирующим течением ОМЛ, особенно после достижения второй полной ремиссии. Пациентам с резистентным заболеванием следует рассмотреть вопрос о новых подходах к трансплантации, включая клинические испытания CAR-T-клеток [2].

Пациенты с ОМЛ из благоприятной группы риска также могут быть рассмотрены для ауто-ТГСК, особенно если они имеют негативный статус в отношении

минимальной остаточной болезни (МОБ) после индукционной терапии, в то время как больные с персистирующей МОБ должны рассматриваться для осуществления алло-ТГСК [2].

Что касается ОЛЛ, алло-ТГСК выполняется в качестве консолидирующей терапии [13]. Алло-ТГСК должна быть основной частью терапии после этапа консолидации у подростков и взрослых пациентов с признаками высокого риска, включая ОЛЛ с t(9;22) (q34.1;q11.2)/*BCR-ABL1* (Ph⁺-ОЛЛ), *BCR-ABL1*-подобный ОЛЛ или наличие персистирующей МОБ [14].

Примечательно, что, хотя у более молодых пациентов смертность, связанная с трансплантацией, может быть ниже, пожилой возраст как таковой не является противопоказанием к ТГСК. По этой причине следует рассмотреть вопрос об HLA-типировании и направлении на трансплантацию всех пациентов с впервые установленным диагнозом или с рецидивом, которым ранее не проводилась ТГСК, чтобы осуществить своевременный поиск донора. Для пациентов в состоянии полной ремиссии рекомендуется дополнительная терапия для устранения МОБ перед трансплантацией. Переход к алло-ТГСК с наличием МОБ не является оптимальным.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что при ОЛЛ с t(9;22)(q34.1;q11.2)/*BCR-ABL1* для более молодых пациентов (возраст ≤21 года), особенно для тех, у кого достигнут отрицательный результат по МОБ, алло-ТГСК может не обладать преимуществом по сравнению с химиотерапией + ингибиторы тирозинкиназы. В работе по ретроспективному анализу результатов лечения детей с Ph⁺-ОЛЛ, получавших интенсивные схемы химиотерапии с алло-ТГСК или без нее, 7-летние показатели бессобытийной и общей выживаемости составили 25 и 36 % соответственно. Это преимущество при использовании ТГСК по сравнению только с химиотерапией не наблюдалось при выполнении ауто-ТГСК или при алло-ТГСК от HLA-совместимого неродственного донора. Это исследование показало, что алло-ТГСК от HLA-совместимого (-идентичного) сиблинга имеет преимущества перед только химиотерапией. Алло-ТГСК считалась стандартом лечения подростков с Ph⁺-ОЛЛ, однако ее роль стала менее ясной с появлением *BCR-ABL*-таргетных ингибиторов тирозинкиназы. В нескольких исследованиях оценивались алло-ТГСК в эпоху иматиниба и роль ингибиторов тирозинкиназы в улучшении результатов лечения с использованием ТГСК.

У пациентов подросткового возраста с Ph⁻-ОЛЛ в первой полной ремиссии алло-ТГСК может быть рассмотрена в случаях высокого риска. Систематический обзор и метаанализ рандомизированных исследований по постремиссионной индукционной терапии взрослых с ОЛЛ показали значительное сни-

жение смертности от всех причин при проведении алло-ТГСК в период первой полной ремиссии по сравнению с ауто-ТГСК или только химиотерапией.

Помимо этого, при рефрактерном/резистентном течении заболевания, если вторая ремиссия достигнута до ТГСК и у пациента ранее не было трансплантации, то ТГСК рекомендуется в качестве консолидационной терапии. Для пациентов с рецидивом ОЛЛ после алло-ТГСК может быть рассмотрена вторая алло-ТГСК и/или инфузия донорских лимфоцитов.

Согласно рекомендациям EBMT 2022 г. ТГСК выполняется при следующих злокачественных опухолях гемопоэтической и лимфоидной тканей: ОМЛ, ОЛЛ, хронический миелоидный лейкоз, миелофиброз (первичный или вторичный), МДС, хронический миеломоноцитарный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, крупноклеточная В-клеточная лимфома, фолликулярная лимфома, лимфома из клеток мантии, макроглобулинемия Вальденстрема (лимфоплазмочитарная лимфома с секрецией моноклонального иммуноглобулина М), периферическая Т-клеточная лимфома, первичная кожная Т-клеточная лимфома, лимфома Ходжкина, множественная миелома [2].

Перед ТГСК выполняются различные режимы кондиционирования, предусматривающие цитостатическую (химио- и/или лучевую) терапию для подготовки к инфузии аутологичных или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Эта подготовка преследует 2 цели: эрадикация опухоли, создание нового плацдарма кроветворения и индукция иммуносупрессии, достаточной для приживания донорских гемопоэтических стволовых клеток при алло-ТГСК [15, 16].

Режимы кондиционирования

Интенсивность режима кондиционирования определяется двумя основными характеристиками: миелосупрессией (миелоаблативность режима) и иммуносупрессией. Соответственно, режим кондиционирования может быть миелоаблативным (миелоаблативное кондиционирование, МАК), т. е. не только максимально разрушающим опухоль, но и повреждающим костный мозг больного, или немиелоаблативным (немиелоаблативное кондиционирование, НМАК), а также сниженной интенсивности. МАК — это высокодозный режим химиотерапии, состоящий из 1 агента или комбинации агентов, которые уничтожают гемопоэтические клетки пациента в костном мозге и вызывают длительную аплазию (панцитопению и гипоплазию костного мозга). Хотя МАК обеспечивает быстрое приживание гемопоэтических донорских клеток, оно связано с миелотоксичностью и значительной смертностью. При НМАК основной расчет обычно делается на эффект «трансплантат против опухоли»

(ТПО) восстановленных донорских иммунных клеток для ликвидации основного заболевания, а выраженного угнетения кроветворения не предполагается [16]. Для поддержки аллотрансплантата и эффекта ТПО после НМАК в посттрансплантационный период могут применяться инфузии лимфоцитов донора. Такая стратегия используется в основном при лечении солидных опухолей с неблагоприятным прогнозом, например меланомы.

Режим кондиционирования сниженной интенсивности направлен на устранение недостатков МАК и НМАК. Концепция РИК основана на идее предотвращения высокой токсичности и смертности, связанных с МАК, у пациентов пожилого возраста или с соответствующими сопутствующими заболеваниями, при этом обеспечивая достаточную иммуноабляцию для предотвращения отторжения трансплантата [15]. Основные характеристики режимов кондиционирования представлены в таблице.

После алло-ТГСК с МАК обычно наблюдается быстрое приживление донорских клеток. Опасения, связанные с применением МАК, чаще всего ассоци-

ировались с токсичностью и острой РТПХ. Однако летальность, связанная с трансплантацией, в большей степени зависит не от режима кондиционирования, а от таких характеристик, как возраст и пол пациента и донора, степень HLA-идентичности, период течения основного заболевания, а также период выполнения ТГСК. Риски летальности, связанной с трансплантацией, после МАК снизились с течением времени благодаря совершенствованию технологий HLA-типирования и сопроводительной терапии. Очевидно, что наибольшее преимущество от этого получают пациенты с ранними стадиями заболевания. Противоопухольевый эффект схем МАК гипотетически может быть расширен путем использования радиоиммунотерапии, место которой в трансплантологии предстоит изучить [16].

Радиоиммунотерапия

Радиоиммунотерапия (таргетная радионуклидная терапия) – перспективная разновидность таргетной терапии, в которой используются моноклональные антитела, меченные радионуклидом, направленные

Режимы кондиционирования

Conditioning regimens

Интенсивность Intensity	Режим Regimen	Комментарии Comments
Миелоаблативная Myeloablative	ЦФ/ТТО CY/TBI	Максимальная переносимая доза ТТО – 16,00 Гр в сочетании с ЦФ в дозе 120 мг/кг Maximum tolerated dose of TBI 16,00 Gy given with CY 120 mg/kg
	Бу/ЦФ BU/CY	Комбинация Бу в дозе 16 мг/кг в течение 4 дней с ЦФ в суммарной дозе 200 мг/кг в течение 4 дней (режим БуЦФ4) была чрезмерно токсичной, и доза ЦФ позже была редуцирована до 60 мг/кг в течение 2 дней, а режим назван БуЦФ2 The combination of BU at a dose of 16 mg/kg for 4 days with CY at a dose of 200 mg/kg divided in four daily doses (BuCy4 regimen) was unacceptably toxic and the CY dose was later reduced to 60 mg/kg for 2 days, and the regimen was called BuCy2
Немиелоаблативная Non-myeloablative	Ф/ТТО FLU/TBI	Режим Ф/ТТО состоит из Ф (25–30 мг/м ² /3 дня) и ТТО 2 Гр Regimen FLU/TBI consisted of FLU (25–30 mg/m ² /3 days) and 2 Gy TBI
	ОЛК/АТГ TLI/ATG	ОЛК осуществлялось в суммарной дозе 8 Гр, доза АТГ – 7,5 мг/кг TLI in total dose 8 Gy, ATG 7,5 mg/kg
	ТТОНМД Low dose TBI	ТТОНМД осуществляется в суммарной дозе ≤2 Гр Low dose TBI in total dose ≤2 Gy
Редуцированная Reduced intensity	Ф/М FLU/MEL	Общая доза Ф – до 180 мг/м ² , М – до 140 мг/м ² Total dose of FLU is up to 180 mg/m ² , MEL is up to 140 mg/m ²
	Ф/Бу FLU/BU	Общая доза Ф – до 180 мг/м ² , Бу – до 10 мг/кг Total dose of FLU is up to 180 mg/m ² , BU is up 10 mg/kg
	Ф/ЦФ FLU/CY	Общая доза Ф – до 180 мг/м ² , ЦФ – до 120 мг/кг Total dose of FLU is up to 180 mg/m ² , CY is up 120 mg/kg

Примечание. Гр – Грей; ЦФ – циклофосфамид; ТТО – тотальное терапевтическое облучение тела; ТТОНМД – тотальное терапевтическое облучение тела с низкими мощностями дозы; Бу – бусульфан; Ф – флударабин; ОЛК – облучение всех лимфатических узлов или коллекторов; АТГ – антитимоцитарный иммуноглобулин; М – мелфалан.

Note. Gy – Gray; CY – cyclophosphamide; TBI – total body irradiation; Low dose TBI – total body irradiation with low dose rates; BU – busulfan; FLU – fludarabine; TLI – total lymphoid irradiation; ATG – antithymocyte globulin; MEL – melphalan.

против опухолеассоциированных антигенов. Наиболее часто используются радионуклиды, являющиеся источниками α - и β -излучения. Способность антитела специфически связываться с опухолеассоциированным антигеном приводит к целенаправленному воздействию ионизирующего излучения на опухолевые клетки, не затрагивая при этом интактные ткани. Особое внимание уделяется изучению возможности клинического применения данного вида системного лечения у пациентов как с онкогематологическими заболеваниями, так и с солидными опухолями. Принцип высокоспецифичного взаимодействия антитела с антигеном послужил основой для проведения доклинических и клинических исследований, направленных на изучение возможности их использования в качестве «транспорта» для доставки радионуклидов к опухолевым клеткам и, соответственно, радиационного цитотоксического воздействия [17]. В отличие от опухолевых заболеваний системы крови, проведение радиоиммунотерапии при солидных опухолях оказалось менее эффективным.

Эффективность клинического применения радиоиммунотерапии исследовалась при злокачественных новообразованиях различных локализаций, включая опухоли желудочно-кишечного тракта, нервной системы, а также органов репродуктивной системы. Так, большой интерес представляет изучение возможностей данного вида направленной терапии у пациентов с колоректальным раком, при котором в качестве основных мишеней рассматриваются раково-эмбриональный антиген и опухолеассоциированный муциноподобный гликопротеин (TAG-72) [18].

Наибольшее внимание в качестве мишени воздействия при раке яичников уделяется изучению трастузумаба, представляющего собой гуманизированное моноклональное антитело, направленное против экстрацеллюлярного домена эпидермального ростового фактора человека 2-го типа (HER2/neu). Обычно гиперэкспрессия этого антигена отмечается на поверхности опухолевых клеток при раке молочной железы, яичников и желудка. В результате экспериментальных исследований показана возможность конъюгирования трастузумаба с такими радионуклидами, как ^{90}Y , ^{177}Lu , ^{186}Re , ^{211}At , ^{212}Pb , ^{225}Ac и ^{227}Th . В ходе доклинических исследований были протестированы актиний-225 (^{225}Ac), конъюгированный с соединениями ПСМА-617 (простатспецифического мембранного антигена), — для терапии рака предстательной железы; линтузумаб, конъюгированный с висмутом-213 (^{213}Bi), актинием-225 (^{225}Ac) и торием-227 (^{227}Th), — для терапии ОМЛ.

В ходе клинических исследований были протестированы препараты: ^{213}Bi -ДОТАТОС — у пациентов с прогрессирующими нейроэндокринными опухолями, рефрактерными к β -излучению; ^{213}Bi -ДОТА-суб-

станция Р — для терапии пациентов с рецидивирующей глиобластомой; ^{177}Lu -меченный ПСМА-617 — в терапии метастатического кастрационно-резистентного рака предстательной железы; омбуртамаб — антитело против В7-Н3, которое после маркировки ^{131}I применялось у пациентов с нейробластомой.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило препараты: анти-CD20 антитела, меченные ^{90}Y (иттрием-90), ибритумомаб тиуксетан (Zevalin[®]); анти-CD20 антитела, меченные ^{131}I (йодом-131), тозитумомаб (Bexxar[®]); а также ^{177}Lu (лютеций-177) DOTATATE (Lutathera[®]). Zevalin[®] проявляет активность при рецидивирующей и/или рефрактерной CD20-позитивной индолентной В-клеточной неходжкинской лимфоме у взрослых пациентов и фолликулярной лимфоме [19]. Bexxar[®] одобрен для терапии CD20-положительной рецидивирующей или рефрактерной низкой степени злокачественности фолликулярной или трансформированной неходжкинских лимфом, которые прогрессировали во время или после терапии ритуксимабом, включая пациентов с неходжкинской лимфомой, рефрактерной к ритуксимабу [20]. Препарат Lutathera[®] эффективен при терапии положительных по рецептору соматостатина гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных опухолей [21].

К перспективным направлениям развития радиофармпрепаратов относят разработку препаратов на основе антагонистов рецепторов нейротензина. Выделяют 3 вида рецепторов нейротензина (NTSR1, NTSR2 и NTSR3). Нейротензин относится к семейству нейропептидов, взаимодействующих с соответствующими рецепторами. Нейротензиновые рецепторы экспрессируются в тканях колоректальной аденокарциномы, аденокарциномы поджелудочной железы. Взаимодействие нейротензина с NTSR1 стимулирует пролиферацию опухолевых клеток посредством различных сигнальных путей.

По этой причине антагонисты рецептора нейротензина могут рассматриваться в качестве потенциально эффективных противоопухолевых препаратов. Препарат ^{177}Lu -3BP-227, представляющий собой высокоаффинный непептидный антагонист NTSR1, применяли для терапии аденокарциномы поджелудочной железы [22, 23].

Реакции «трансплантат против хозяина», «трансплантат против опухоли», эффект «трансплантат против лейкоза»

К одному из главных осложнений алло-ТГСК относят РТПХ. Термин «РТПХ» отражает патологический процесс в организме реципиента после трансплантации иммунокомпетентных тканей, обусловленный иммунологической реакцией донорской ткани

против тканей реципиента. Попадание в организм реципиента зрелых Т-лимфоцитов из трансплантата может обуславливать развитие РТПХ. Эта реакция вызвана тем, что иммунная система донора содержит клоны Т-лимфоцитов, специфичные к аллоантигенам реципиента. При встрече донорских Т-лимфоцитов со своими антигенами происходит их активация с последующим системным повреждением здоровых тканей [24, 25].

К основным факторам риска развития РТПХ относятся: различия в HLA-совместимости донора и реципиента (при классическом подходе к профилактике РТПХ), донор женского пола у реципиента мужского пола, использование стволовых клеток периферической или пуповинной крови в качестве источника трансплантата, аллоиммунизация донора (беременность, гемотрансфузии в анамнезе), предшествующее лечение пациента моноклональными антителами, наличие цитомегаловирусной инфекции [26]. Профилактика РТПХ заключается в тщательном подборе донора, совместимого с реципиентом. Однако это не полностью предотвращает развитие РТПХ, так как помимо генов главного комплекса гистосовместимости донор и реципиент могут различаться по так называемым минорным антигенам гистосовместимости (МАГ) [24, 26].

Следует помнить о том, что иммунный ответ может возникать и при полностью HLA-совместимой алло-ТГСК, при которой мишенью иммунного ответа служат МАГ. МАГ представляют собой полиморфные пептиды, презентруемые в молекулах HLA, которые различаются по аминокислотной последовательности у донора и реципиента из-за генетических полиморфизмов вне HLA-локусов хромосомы 6. При алло-ТГСК иммунный ответ, направленный на МАГ, может приводить как к РТПХ, так и к реакции ТПО. Некоторые МАГ представляют собой перспективные и безопасные мишени для Т-клеточной иммунотерапии рецидива лейкоза после алло-ТГСК [27].

С целью уменьшения РТПХ может осуществляться предварительная подготовка трансплантата *ex vivo* и за счет воздействия на реципиента путем применения ряда препаратов. Подготовка трансплантата *ex vivo* может включать в себя деплецию Т-клеток трансплантата [28].

Кроме того, для деплеции/очистки гемопоэтических стволовых клеток при ОМЛ/МДС может применяться первое в своем классе анти-CD117 моноклональное антитело (JSP191) в качестве инновационной стратегии для уменьшения рецидивов при сохранении низкой токсичности НМАК. JSP191 действует путем ингибирования связывания фактора стволовых клеток с CD117 (c-Kit), присутствующим на гемопоэтических стволовых клетках. Как было показано на доклинических моделях, истоще-

ние пула гемопоэтических стволовых клеток может быть усилено сочетанием анти-CD117 МКА с низкой дозой тотального терапевтического облучения тела (ТТО).

На основании этих данных была инициирована I фаза испытания JSP191 у взрослых больных с МДС/ОМЛ высокого риска, которым предстоит алло-ТГСК с измеряемой МОБ (NCT04429191, ClinicalTrials.gov).

В клиническом исследовании анти-CD117 моноклональное антитело (JSP191) сочеталось с низкой дозой ТТО + флударабин. Ранние результаты I фазы исследования продемонстрировали, что режим JSP191/ТТО/флударабин безопасен, хорошо переносится и способен излечивать МОБ при МДС/ОМЛ у взрослых больных с НМАК перед алло-ТГСК [29].

Под Т-деплецией подразумевают обработку трансплантата с помощью МКА с целью удаления $\alpha\beta$ -Т-лимфоцитов. После Т-деплеции у больных онкогематологическими заболеваниями реже развивается РТПХ, но чаще возникают рецидивы, что может быть связано с уменьшением выраженности реакции ТПО, включая эффект «трансплантат против лейкоза» (ТПЛ) [30].

Идея использования эффекта ТПЛ для терапии и излечения от лейкоза с помощью аллогенной трансплантации костного мозга была высказана в 1956 г. после описания эффекта ТПЛ после трансплантации костного мозга по поводу лейкоза у мыши, что привело к возникновению концепции о том, что клетки донорского костного мозга могут быть ответственны за уничтожение лейкемии [31]. Это наблюдение было применено в клинике почти 10 лет спустя G. Mathé и соавт. – в 1965 г. [32].

Анализ результатов трансплантации, проведенный М.М. Horowitz и соавт., убедительно показал, что эффект ТПЛ важен для снижения вероятности рецидива. Повышенная частота рецидивов наблюдалась, когда трансплантат был истощен Т-клетками для предотвращения РТПХ [33]. В связи с этим представляется перспективной разработка направлений снижения риска РТПХ при сохранении или усилении эффекта ТПЛ. Кроме того, в центре внимания при проведении алло-ТГСК находятся $\gamma\delta$ -Т-лимфоциты [34].

Проведенные исследования показали, что у больных хроническим миелолейкозом с рецидивами после трансплантации костного мозга можно получить стабильную ремиссию в результате инфузии донорских лимфоцитов. Инфузия донорских лимфоцитов была успешно применена также для индукции ремиссии у больных с острым и хроническим лейкозом, лимфомой, множественной миеломой, МДС [35].

К настоящему времени установлено, что в некоторых случаях опухолевые метастазы инфильтрируются Т-клетками, и их регрессия может быть обусловлена этими лимфоцитами [36]. Исходя из этого,

предполагается, что аллогенные Т-лимфоциты способны так же воздействовать на опухоль.

Существование реакции ТПО подтверждает тот факт, что злокачественные новообразования, возникающие в органах и тканях, являющихся мишенями для РТПХ, имеют те же антигены, которые в равной степени подвергаются атаке цитотоксических лимфоцитов. Помимо этого, получены экспериментальные данные, подтверждающие существование реакции ТПО.

Применение инфузии донорских лимфоцитов для индукции реакции ТПО, вероятно, можно рассматривать как направление иммунотерапии онкологических заболеваний. Хотя в настоящее время к иммунотерапии (в классическом понимании) онкологических заболеваний относят применение вакцин, цитокинов, антител, адоптивной иммунотерапии и ингибиторов иммунных контрольных точек.

Для лечения хронической РТПХ используются ингибиторы кальциневрина (циклоспорин А или такролимус) в комбинации с глюкокортикоидами. Возможно сочетание этих препаратов с антитимоцитарным/антилимфоцитарным иммуноглобулином, микофенолата мофетиллом. В настоящее время одним из основных методов терапии при хронической РТПХ является фотохимиотерапия (экстракорпоральный фотоферез) — экстракорпоральное воздействие на кровь реципиента ультрафиолетовым излучением после предварительного приема препаратов, обладающих фотосенсибилизирующим эффектом (псорален).

Механизм действия экстракорпорального облучения крови до конца не ясен. Считают, что он может быть связан с индукцией апоптоза цитотоксических Т-лимфоцитов и созданием толерантности при развитии Т-клеточного ответа [37, 38]. Перспективным подходом к лечению и профилактике РТПХ является использование мезенхимальных стволовых клеток при алло-ТГСК. Однако, несмотря на большое количество проведенных клинических исследований эффективности использования мезенхимальных стволовых клеток, в настоящее время нет однозначных рекомендаций, регламентирующих их применение, а результаты различных испытаний весьма противоречивы. Толерогенные свойства мезенхимальных стволовых клеток при регуляции иммунного ответа опосредованы прежде всего спектром секретируемых биорегуляторов, которые подавляют активацию и пролиферацию эффекторных иммунных клеток [39, 40].

Заключение

Таким образом, алло-ТГСК в различных модификациях имеет большое значение в лечении онкологических (онкогематологических) заболеваний, включая опухоли кроветворной ткани. Однако остается еще много вопросов, требующих своего решения, поэтому необходима дальнейшая оптимизация подходов к трансплантации за счет снижения риска рецидива заболевания и минимизации осложнений, связанных с трансплантацией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология 2022;15(2):119–29. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129
Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V. et al. Protocol ALL-IC BFM 2002: outcomes of pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment under multi-center clinical trial. Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology 2022;15(2):119–29. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129
2. Snowden J.A., Sánchez-Ortega I., Corbacioglu S. et al. Indications for haematopoietic cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2022. Bone Marrow Transplant 2022;57(8):1217–39. DOI: 10.1038/s41409-022-01691-w
3. de Witte T., Oosterveld M., Muus P. Autologous and allogeneic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome. Blood Rev 2007;21(1):49–59. DOI: 10.1016/j.blre.2006.03.002
4. Doubek M., Folber F., Koristek Z. et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation in adult acute lymphoblastic leukemia: still not out of fashion. Ann Hematol 2009;88(9):881–7. DOI: 10.1007/s00277-009-0700-3
5. Liu X., Wu M., Peng Y. et al. Improvement in poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation upon administration of mesenchymal stem cells from third-party donors: a pilot prospective study. Cell Transplant 2014;23(9):1087–98. DOI: 10.3727/096368912X661319
6. EBMT annual report 2020. The EBMT Registry 2020. Available at: <https://www.ebmt.org/annual-report-2020/ebmt-registry-2020>
7. Shimomura Y., Hara M., Konuma T. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome in adolescent and young adult patients. Bone Marrow Transplant 2021;56(10):2510–17. DOI: 10.1038/s41409-021-01324-8
8. Truong T.H., Jinca C., Mann G. et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia: shifting indications in the era of immunotherapy. Front Pediatr 2021;9:782785. DOI: 10.3389/fped.2021.782785
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Myelodysplastic Syndromes. Version 1.2023. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf
10. Suciú S., Mandelli F., de Witte T. et al. Allogeneic compared with autologous stem cell transplantation in the treatment of patients younger than 46 years with acute myeloid leukemia (AML) in first complete remission (CR1): an intention-to-treat analysis of the EORTC/GIMEMAAML-10 trial. Blood 2003;102(4):1232–40. DOI: 10.1182/blood-2002-12-3714
11. Röllig C., Bornhäuser M., Thiede C. et al. Long-term prognosis of acute myeloid leukemia according to the new genetic risk

- classification of the European LeukemiaNet recommendations: evaluation of the proposed reporting system. *J Clin Oncol* 2011;29(20):2758–65. DOI: 10.1200/JCO.2010.32.8500
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Myeloid Leukemia. Version 2.2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
 13. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Acute Lymphoblastic Leukemia. Version 1.2022. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/all.pdf
 14. Шервашидзе М.А., Валиев Т.Т. Совершенствование программ терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: акцент на минимальную остаточную болезнь. *Онкогематология* 2020;15(3):12–26. DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28
Shervashidze M.A., Valiev T.T. Pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment protocols improvement: emphasis on minimal residual disease. *Onkohematologiya = Oncohematology* 2020;15(3):12–26. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2020-15-2-19-28
 15. Juric M.K., Ghimire S., Ogonek J. et al. Milestones of hematopoietic stem cell transplantation – from first human studies to current developments. *Front Immunol* 2016;7:470. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00470
 16. Мелкова К.Н., Петрова Г.Д., Горбунова Н.В. и др. Классификация режимов кондиционирования: исторические предпосылки и современные представления. *Клиническая онкогематология* 2017;10(4):494–500. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-494-500
Melkova K.N., Petrova G.D., Gorbunova N.V. et al. Classification of conditioning regimens for bone marrow transplantation: historical background and current perspectives. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology* 2017;10(4):494–500. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-4-494-500
 17. Larson S., Carrasquillo J., Cheung N.K., Press O.W. Radioimmunotherapy of human tumours. *Nat Rev Cancer* 2015;15(6):347–60. DOI: 10.1038/nrc3925
 18. Bertagnolli M.M. Radioimmunotherapy for colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11(13):4637–8. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-05-0485
 19. Cheung M.C., Haynes A.E., Stevens A. et al. Yttrium 90 ibritumomab tiuxetan in lymphoma. *Leuk Lymph* 2006;47(6):967–7. DOI: 10.1080/10428190600572582
 20. Davies A.J., Rohatiner A.Z.S., Howell S. et al. Tositumomab and iodine I¹³¹ tositumomab for recurrent indolent and transformed B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2004;22(8):1469–79. DOI: 10.1200/JCO.2004.06.055
 21. Kwekkeboom D.J., de Herder W.W., Krenning E.P. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(1):173–85. DOI: 10.1016/j.ecl.2010.12.003
 22. Schulz J., Rohracker M., Stiebler M. et al. Proof of therapeutic efficacy of a ¹⁷⁷Lu-labeled neurotensin receptor 1 antagonist in a colon carcinoma xenograft model. *J Nucl Med* 2017;58(6):936–41. DOI: 10.2967/jnumed.116.185140
 23. Baum R.P., Singh A., Schuchardt C. et al. ¹⁷⁷Lu-3BP-227 for neurotensin receptor 1-targeted therapy of metastatic pancreatic adenocarcinoma: first clinical results. *J Nucl Med* 2018;59(5):809–14. DOI: 10.2967/jnumed.117.193847
 24. Ghimire S., Weber D., Mavin E. et al. Pathophysiology of GvHD and other HSCT-related major complications. *Front Immunol* 2017;8:79. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00079
 25. Алиев Т.З., Мачнева Е.Б., Сидорова Н.В. и др. Поражение кожных покровов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии* 2020;19(2):184–92. DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-184-192
Aliev T.Z., Machneva E.B., Sidorova N.V. et al. Skin damage after the hematopoietic stem cell transplantation. Literature review. *Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology* 2020; 19(2):184–92. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-184-192
 26. Реакция «трансплантат против хозяина». Доступно по: <https://medobr.com/news/reaktsiya-transplantat-protiv-khozyaina/>.
“Graft versus host” reaction. (In Russ.). Available at: <https://medobr.com/news/reaktsiya-transplantat-protiv-khozyaina/>.
 27. Goulmy E. Minor histocompatibility antigens: allo target molecules for tumor-specific immunotherapy. *Cancer J* 2004; 10(1):1–7. DOI: 10.1097/00130404-200401000-00001
 28. Choi E.S., Im H.J., Kim H. et al. Depletion of αβ⁺ T cells for a haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children. *J Clin Apher* 2018;33(4):521–8. DOI: 10.1002/jca.21634
 29. Muffly L.S., Chin M., Kwon H.-S. et al. Early results of phase 1 study of JSP191, an anti-CD117 monoclonal antibody, with non-meloablative conditioning in older adults with MRD-positive MDS/AML undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2021;39(15_suppl):7035. DOI: 10.1200/jco.2021.39.15_suppl.7035
 30. Schmaltz C. Graft versus leukemia and graft versus tumor activity. In: *Encyclopedia of Cancer*. Ed. by J.R. Bertino. 2nd edn. San Diego, Elsevier, 2002. P. 325–338. DOI: 10.1016/B0-12-227555-1/00094-0
 31. Barnes D.W., Corp M.J., Loutit J.F., Neal F.E. Treatment of murine leukaemia with X rays and homologous bone marrow; preliminary communication. *Br Med J* 1956;2(4993):626–7. DOI: 10.1136/bmj.2.4993.626
 32. Mathé G., Amiel J.L., Schwarzenberg L. et al. Successful allogeneic bone marrow transplantation in man: chimerism, induced specific tolerance and possible anti-leukemic effects. *Blood* 1965;25(2):179–96. DOI: 10.1182/blood.v25.2.179.179
 33. Dickinson A.M., Norden J., Li S. et al. Graft-versus-leukemia effect following hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. *Front Immunol* 2017;8:496. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00496
 34. Minculescu L., Sengeløv H. The role of gamma delta T cells in haematopoietic stem cell transplantation. *Scand J Immunol* 2015;81(6):459–68. DOI: 10.1111/sji.12289
 35. Слесарчук О.А., Бабенко Е.В., Семенова Е.В. и др. Эффективность инфузии донорских лимфоцитов у пациентов после различных видов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Терапевтический архив* 2013; 85(7):26–33.
Slesarchuk O.A., Babenko E.V., Semenova E.V. et al. Efficacy of donor lymphocyte infusion in patients after different types of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2013;85(7):26–33. (In Russ.).
 36. Vose B.M., Moore M. Suppressor cell activity of lymphocytes infiltrating human lung and breast tumours. *Int J Cancer* 1979;24(5):579–85. DOI: 10.1002/ijc.2910240510
 37. Гуз И.В., Трахтман П.Е. Экстракорпоральный фотоферез в лечении реакции «трансплантат против хозяина». *Онкогематология* 2016;11(1):47–51. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-47-51
Guz I.V., Trachtman P.E. Extracorporeal photopheresis in the treatment of graft-versus-host disease. *Onkohematologiya = Oncohematology* 2016;11(1):47–51. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-1-47-51
 38. Bruserud Ø., Tvedt T.H.A., Paulsen P.Q. et al. Extracorporeal photopheresis (photochemotherapy) in the treatment of acute and chronic graft versus host disease: immunological mechanisms and the results from clinical studies. *Cancer Immunol Immunother* 2014;63(8):757–77. DOI: 10.1007/s00262-014-1578-z

39. Kiselevskiy M., Vlasenko R., Reshetnikova V. et al. Potential use of mesenchymal multipotent cells for hemopoietic stem cell transplantation: pro and contra. *J Pediatr Hematol Oncol* 2021;43(3):90–4. DOI: 10.1097/MPH.0000000000002065
40. Киселевский М.В., Власенко Р.Я., Степанян Н.Г. и др. Секретом мезенхимных стволовых клеток костного мозга: иммуносупрессивный или провоспалительный? *Клеточные технологии в биологии и медицине* 2021;3:171–5. DOI: 10.47056/1814-3490-2021-3-171-175
- Kiselevsky M.V., Vlasenko R.Ya., Stepanyan N.G. et al. Mesenchymal bone marrow stem cell secretion: is it immunosuppressive or pro-inflammatory? *Kletochniye tekhnologii v biologii i medicine = Cell Technologies in Biology and Medicine* 2021;3:171–5. (In Russ.). DOI: 10.47056/1814-3490-2021-3-171-175

Вклад авторов

А.Д. Ширин: разработка концепции и дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

О.Ю. Баранова: обзор публикаций по теме статьи, редактирование статьи;

В.В. Решетникова: написание и редактирование текста статьи.

Author's contributions

A.D. Shirin: research concept and design, review of publications on the topic of the article, article writing;

O.Yu. Baranova: review of publications on the topic of the article, editing of the article;

V.V. Reshetnikova: writing and editing of the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Д. Ширин / A.D. Shirin: <https://orcid.org/0000-0003-3244-7774>

О.Ю. Баранова / O.Yu. Baranova: <https://orcid.org/0000-0002-0202-8176>

В.В. Решетникова / V.V. Reshetnikova: <https://orcid.org/0000-0002-2821-3425>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 28.10.2022. Принята к публикации: 13.02.2023.

Article received: 28.10.2022. Accepted for publication: 13.02.2023.