

Медико-биологические проблемы жизнедеятельности

Научно-практический рецензируемый журнал

№ 4(36)
2025 г.

Учредитель

Государственное учреждение
«Республиканский научно-
практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»

Журнал включен в

Перечень научных изданий
Республики Беларусь
для опубликования
диссертационных исследований
по медицинской
и биологической
отраслям науки
(31.12.2009, протокол 25/1)

Журнал зарегистрирован

Министерством информации
Республики Беларусь,
Свид. № 762 от 6.11.2009

Подписано в печать 19.11.25
Формат 60×90/8. Бумага мелованная.
Гарнитура «Times New Roman».
Печать цифровая. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 14,5. Уч.-изд. л. 9,2.
Зак. 295.

Издатель ГУ «Республиканский
научно-практический центр
радиационной медицины
и экологии человека»
Свидетельство N 1/410 от 14.08.2014

Отпечатано в
КУП «Редакция газеты
«Гомельская праўда»
г. Гомель, ул. Полесская, 17а

ISSN 2074-2088

Главный редактор, председатель редакционной коллегии

А.В. Рожко (д.м.н., профессор)

Редакционная коллегия

В.С. Аверин (д.б.н., профессор), В.В. Аничкин (д.м.н., профессор),
В.Н. Беляковский (д.м.н., профессор), К.Н. Буздакин (к.т.н.,
доцент), Н.Г. Власова (д.б.н., профессор, научный редактор),
А.В. Величко (к.м.н., доцент), И.В. Веякин (к.б.н., доцент),
Н.Н. Веякина (к.б.н., отв. секретарь), А.В. Воропаева (к.б.н.,
доцент), Д.И. Гавриленко (к.м.н.), М.О. Досина (к.б.н., до-
цент), А.В. Жарикова (к.м.н.), С.В. Зыблева (д.м.н., доцент),
С.А. Игумнов (д.м.н., профессор), А.В. Коротаев (к.м.н.,
доцент), А.Н. Лызилов (д.м.н., профессор), А.В. Макарович
(к.м.н., доцент), С.Б. Мельнов (д.б.н., профессор), В.М. Мицура
(д.м.н., профессор, зам. гл. редактора), Я.Л. Навменова (к.м.н.,
доцент), И.А. Новикова (д.м.н., профессор), Э.Н. Платошкин
(к.м.н., доцент), Э.А. Повелица (к.м.н.), А.С. Подгорная
(к.м.н.), Ю.И. Рожко (к.м.н., доцент), И.П. Ромашевская
(к.м.н., доцент), А.П. Саливончик (к.б.н.), А.Е. Силин (к.б.н.,
доцент), А.Н. Стожаров (д.б.н., профессор), И.О. Стома (д.м.н.,
профессор), Р.М. Тахауов (д.м.н., профессор), Н.И. Шевченко
(к.б.н., доцент), Ю.И. Ярец (к.м.н., доцент)

Редакционный совет

А.В. Аклеев (д.м.н., профессор, Челябинск), О.В. Алейникова
(д.м.н., чл.-кор. НАН РБ, Минск), С.С. Алексанин (д.м.н.,
профессор, Санкт-Петербург), Е.Л. Богдан (Минск),
Л.А. Бокерия (д.м.н., академик РАН и РАМН, Москва),
А.Ю. Бушманов (д.м.н., профессор, Москва), И.И. Дедов
(д.м.н., академик РАМН, Москва), В.И. Жарко (Минск),
К.В. Котенко (д.м.н., профессор, Москва), В.Ю. Кравцов
(д.б.н., профессор, Санкт-Петербург), Н.Г. Кручинский (д.м.н.,
профессор, Пинск), Т.В. Мохорт (д.м.н., профессор, Минск),
В.Ю. Рыбников (д.м.н., профессор, Санкт-Петербург), А.А. Усс
(д.м.н., профессор, Минск), В.А. Филонюк (д.м.н., профессор,
Минск), Р.А. Часнойть (к.э.н., Минск), В.Д. Шило (Минск)

Технический редактор

С.Н. Никонович

Корректор

Н.Н. Юрченко

Адрес редакции 246040 г. Гомель, ул. Ильича, д. 290,
ГУ «РНПЦ РМ и ЭЧ», редакция журнала
тел (0232) 38-95-00, факс (0232) 37-80-97
<http://www.mbp.rcrm.by> e-mail: mbp@rcrm.by

© Государственное учреждение
«Республиканский научно-практический центр
радиационной медицины и экологии человека», 2025

№ 4(36)

2025

Medical and Biological Problems of Life Activity

Scientific and Practical Journal

Founder

Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

Journal registration
by the Ministry of information
of Republic of Belarus

Certificate № 762 of 6.11.2009

© Republican Research Centre
for Radiation Medicine
and Human Ecology

ISSN 2074-2088

Обзоры и проблемные статьи**А.В. Жарикова, О.А. Кривошей**

Клинические аспекты тактики ведения мигрени при беременности и в период лактации (обзор)

5

Л.В. Жерко, М.В. Белевцев

Иммунная реконституция после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: современное состояние проблемы

16

Л.А. Ткаченко, А.М. Пристром, В.М. Мицура, Ю.В. Толкачёва

Факторы сердечно-сосудистого риска при хроническом лимфоцитарном лейкозе, возможности ранней диагностики и профилактики

22

Е.А. Ходасевич, В.Л. Краси́льникова

Факоэмульсификация в лечении пациентов с глаукомой

30

Медико-биологические проблемы**Л.А. Анисько**

Совершенствование преаналитического этапа лабораторной диагностики COVID-19: оценка биоматериалов и инновационных материалов зондов

38

А.Е. Силин, С.Л. Зыблев, В.Н. Мартинков, Б.О. Кабешев

Генетические полиморфизмы ABCB1 C3435T, CYP3A4*1G и CYP3A5*3 в группе реципиентов почечного трансплантата и общей популяции

43

А.М. Шестюк, А.С. Карпицкий, Р.П. Лавринюк

Условия и механизмы микробной контаминации донорских органов и тканей

53

Клиническая медицина**А.Н. Демиденко, Н.Н. Климович, И.П. Ромашевская, С.А. Ходулева, Е.Ф. Мицура, Е.В. Борисова**

Токсические осложнения химиотерапии острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL-MB-2008

59

Reviews and problem articles**A.V. Zharikova, O.A. Krivoshey**

Clinical aspects of migraine management tactics during pregnancy and lactation (review)

L.V. Zherko, M.V. Belevtsev

Immune reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation: current state of the problem

L.A. Tkachenko, A.M. Pristrom, V.M. Mitsura, Yu.V. Tolkacheva

Cardiovascular Risk Factors in Chronic Lymphocytic Leukemia: Early Diagnosis and Prevention Options

E.A. Khodasevich, V.L. Krasilnikova

Phacoemulsification in the treatment of glaucoma patients

Medical-biological problems**L.A. Anisko**

Improving the preanalytical stage of COVID-19 laboratory diagnosis: evaluation of biomaterials and innovative swab materials

A.E. Silin, S.L. Zyblev, V.N. Martinkov, B.O. Kabeshev

Genetic polymorphisms ABCB1 C3435T, CYP3A4*1G and CYP3A5*3 in a group of kidney transplant recipients and the general population

A.M. Shestiuk, A.S. Karpitski, R.P. Lavrinuk

Conditions and mechanisms of microbial contamination of donor organs and tissues

Clinical medicine**A. Demidenko, N. Klimovich, I. Romashevskaya, S. Khoduleva, E. Mitsura, E. Borisova**

Toxic complications of chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia in children according to the ALL-MB-2008 protocol

Ж.М. Козич, Т.В. Руденкова, Н.Н. Климович, В.Н. Мартинков, Ж.Н. Пугачева, О.С. Былицкая

Клиническое значение мутаций в генах NRAS, KRAS, BRAF у пациентов с множественной миеломой

65

П.С. Лапанов, Е.В. Лемешко

Особенности реакции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на эмоциональное возбуждение у пациентов с артериальной гипертензией

72

О.П. Логинова, Е.Л. Гасич, Н.И. Шевченко, А.В. Воропаева, Ж.Н. Медведева, Э.А. Домонова

Характеристика распространённости вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска и его генотипов у женщин г. Гомеля и Гомельского района

80

В.Н. Мартинков, Д.К. Новик, А.Е. Силин, О.В. Мурычева, Д.А. Близин, Ю.И. Ярец, И.Б. Тропашко, К.В. Бронская

Факторы риска тромботических осложнений у пациентов с истинной полицитемией

87

А.В. Рожко, В.А. Рожко, И.Г. Савастеева, Ю.С. Кандера

Риски развития сахарного диабета 2 типа как компоненты сердечно-сосудистого риска у женщин трудоспособного возраста

96

Обмен опытом

Е.С. Тихонова, Т.Е. Гавриленко, Е.В. Родина
Случай селективного дефицита иммуноглобулина А, ассоциированного с болезнью Крона

103

Л.А. Ткаченко, Д.И. Гавриленко, Н.И. Корженевская, В.М. Мицура, А.В. Жарикова

Опыт применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда для диагностики ишемической болезни сердца

109

Zh.M. Kozich, T.V. Rudenkova, N.N. Klimovich, V.N. Martinkov, J. Pugacheva, O.S. Bilizkay

Clinical significance of mutations in the NRAS, KRAS, and BRAF genes in patients with multiple myeloma

P.S. Lapanov, Y.V. Lemeshko

Features of the reaction of the renin-angiotensin-aldosterone system to emotional excitement in patients with arterial hypertension

V.P. Lohinava, E.L. Gasich, N.I. Shevchenko, A.V. Voropaeva, Zh.N. Miadzvedzeva, E.A. Domonova

Characteristics of the prevalence of high-risk human papilloma virus and its genotypes in women of the Gomel city /Gomel district

V.N. Martinkov, D.K. Novik, A.E. Silin, O.V. Murychava, D.A. Blizin, Yu.I. Yarets, Y.B. Tropashko, K.V. Bronskaya

Risk factors for thrombotic complications in patients with Polycythemia Vera

A.V. Rozhko, V.A. Rozhko, I.G. Savasteeva, Yu.S. Kandera

Risks of developing diabetes mellitus type 2 as components of cardiovascular risk in women of working age

Experience exchange

E.S. Tikhonova, T.E. Gavrilenko, E.V. Rodina
A case of selective immunoglobulin A deficiency associated with Crohn's disease

L.A. Tkachenko, D.I. Gavrilenko, N.I. Korzhenevskaya, V.M. Mitsura, A.V. Zharikova

Experience of using single-photon emission computed tomography of the myocardium for diagnostics of ischemic heart disease

ИММУННАЯ РЕКОНСТИТУЦИЯ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

ГУ «РНПЦ детской онкологии, гематологии и иммунологии», г. Минск, Беларусь

Известно, что иммунная реконституция — многокомпонентный процесс, от которого зависит выживаемость и качество жизни пациентов после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Для оптимального иммунного ответа необходимо своевременное восстановление всех субпопуляций иммунных клеток: в норме восстановление происходит неравномерно. Основными факторами, влияющими на восстановление Т-клеток, являются реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и иммуносупрессивное лечение.

В обзоре представлены данные об иммунном восстановлении как комплексном процессе, факторах, оказывающих влияние на процесс восстановления, а также особенности и сроки восстановления натуральных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов.

Ключевые слова: иммунная реконституция, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, лимфоциты, реакция трансплантат против хозяина, кондиционирование

Иммунная реконституция (ИР) — это многофакторный процесс, который уникален и изменчив, зависит от источника трансплантата, его клеточности, кондиционирования пациента перед трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) и посттрансплантационных вмешательств, включая те, которые направлены на профилактику или лечение осложнений ТГСК.

Трансплантат является источником гемопоэтических стволовых клеток, действует как резервуар иммунных клеток и инициирует процесс ИР. Этот процесс достигается двумя взаимодополняющими волнами регенерации иммунных клеток. Первый этап опосредован донорскими лимфоцитами, присутствующими в трансплантате. При переливании трансплантата лимфоистощённому реципиенту эти зрелые лимфоциты обладают способностью распространяться и пролиферировать в ответ на антигенную или цитокин-опосре-

дованную стимуляцию в процессе, называемом клональным периферическим расширением (клональной периферической экспансией). Более полная ИР основана на лимфопозе *de novo* из донорских стволовых клеток в костном мозге и тимусе [1].

Согласно литературным данным, процесс иммунного восстановления после ТГСК имеет общие закономерности вне зависимости от основного диагноза. Первыми, к 1–3 месяцу после ТГСК, восстанавливаются натуральные киллеры (НК-клетки) и цитотоксические Т-лимфоциты; позже, к году, происходит восстановление В-лимфоцитов и Т-хелперов (В-клетки восстанавливаются быстрее, чем Т-хелперы). В зависимости от компонентов режима кондиционирования, используемой профилактики РТПХ, могут быть некоторые особенности иммунного восстановления [2].

После кондиционирующей терапии пациенты проходят «апластическую фазу» с тяжёлой нейтропенией, называемой так-

же фазой перед приживлением, которая длится до тех пор, пока не восстановится уровень нейтрофилов. Общая доза ядросодержащих клеток (ЯСК), доза стволовых клеток CD34⁺ и Т-лимфоцитов CD3⁺ в трансплантате — важные факторы, влияющие на скорость приживления и исход после ТГСК. Трансплантаты пуповинной крови (ПК) содержат более низкие уровни ЯСК по сравнению с трансплантатом костного мозга (КМ) и трансплантатом стволовых клеток периферической крови (ПСК), что увеличивает время приживления нейтрофилов с примерно 14 дней после трансплантации ПСК и 21 дня после трансплантации КМ до 30 дней после трансплантации ПК [3]. Более того, высокая доза ЯСК связана с улучшением общей выживаемости и увеличением частоты хронической реакции «трансплантат против хозяина» (хрРТПХ) у пациентов, получающих ПСК [4]. С другой стороны, было показано, что у пациентов с высокой дозой CD34⁺ в рамках ПСК наблюдалось быстрее приживление тромбоцитов, но более низкая общая выживаемость [5].

Использование антитимоцитарного глобулина в процессе кондиционирования значительно снижает процент пациентов с восстановлением общего числа лимфоцитов через 12 месяцев после трансплантации, что также важно учитывать при оценке иммунного восстановления.

Количество НК-клеток через 3 месяца после ТГСК восстанавливается до их значений у здоровых субъектов. Факторами, способствующими задержке раннего восстановления НК-клеток, являются более молодой возраст пациента, использование облучения в режиме кондиционирования и наличие острой РТПХ [6].

Следует отметить, что трансплантация пуповинной крови или гаплоидентичные трансплантаты связаны с длительным периодом иммунодефицита из-за отсроченного восстановления иммунитета [7].

Восстановление компартмента Т-клеток зависит от периферического расширения Т-клеток памяти, вызванного

цитокинами, а также аллогенными антигенами, встречающимися у реципиента, и сопровождается образованием наивных Т-клеток в тимусе [8].

Аллогенные трансплантаты в своём клеточном составе включают наивные Т-клетки и подгруппы Т-клеток памяти, соотношение которых может значительно различаться между пуповинной кровью, где преобладают наивные клетки, и костным мозгом или периферической кровью, которые имеют больше клеток памяти. Интерес представляют стволовые Т-клетки памяти (T memory stem cells) в силу того, что они демонстрируют превосходную способность к восстановлению и содействуют периферическому восстановлению, дифференцируясь в первые дни в эффекторные клетки [9]. Обилие наивных Т-клеток в трансплантате может влиять на исходы у пациентов после аллогенной ТГСК, пока не будет восстановлена функция тимуса. Хотя было показано, что общее количество CD4⁺ Т-клеток напрямую коррелирует с выживаемостью после РТПХ [10], уровни наивных Т-клеток идентифицированы как наиболее мощные драйверы аллореактивности [11]. В соответствии с этим, высокие уровни наивных Т-клеток CD4⁺ (но не Т-клеток CD8⁺) в аллотрансплантатах коррелируют с повышенной частотой острой РТПХ после трансплантации [11].

Основными факторами, влияющими на восстановление Т-клеток, являются РТПХ и иммуносупрессивное лечение.

Острая РТПХ является иммунным ответом трансплантата, направленным против иммунной системы хозяина, его тканей и органов, одним из тяжёлых осложнений, возникающих в ранние сроки после ТГСК и вносящих значительный вклад в смертность. На развитие острой РТПХ влияют несоответствие человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) или гендерные несоответствия между донором и реципиентом, интенсивность применяемого режима кондиционирования, реактивация цитомегаловируса и источник стволовых клеток [12]. Острая РТПХ может также возникнуть в

условиях трансплантации с идентичным HLA (братья и сёстры или совместимые неродственные доноры) из-за незначительных различий в антигенах гистосовместимости между донором и реципиентом [13]. Сама по себе РТПХ может подавлять функции Т-клеток, ограничивая разнообразие Т-клеточного рецептора, развитие Т-клеток и дисфункцию в продукции цитокинов, скорее всего, через повреждение КМ и/или тимуса, апоптоз и высвобождение цитокинов в так называемом «цитокиновом шторме» [14].

CD4⁺ Т-клетки восстанавливаются позже, чем CD8⁺ Т-клетки, и в большей степени зависят от тимической генерации CD4⁺CD45RA⁺ наивных Т-клеток после ТГСК, что объясняет инверсию соотношения CD4/CD8 [15].

Увеличение возраста реципиента связано с атрофией тимуса и снижением его функции, в связи с чем пациенты старшего возраста имеют более медленное восстановление [16].

Отсутствие наивных Т-клеток CD4⁺CD45RA⁺ дополнительно усугубляет РТПХ [17].

После периода восстановления, в котором преобладает клональная периферическая экспансия, тимус начинает пополнять пул наивных Т-клеток новыми эмигрантами из тимуса. В течение первого года после истощения Т-клеток CD34⁺ трансплантата у детей рано восстанавливающиеся Т-клетки демонстрируют преимущественно активированный фенотип с сильно искажённым репертуаром Т-клеточного рецептора [18].

Применяемые режимы кондиционирования, более старший возраст пациента, возникновение острой и хронической РТПХ оказывают разрушительное воздействие на функцию тимуса после ТГСК [19]. Период времени до полного восстановления CD4⁺ Т-клеток может занять до 2 лет после аллогенной ТГСК [20].

Компартмент В-клеток, представляющий гуморальный иммунитет, восстанавливается медленнее всего, чаще в течение

12 месяцев, и может занять до 2 лет после аллогенной ТГСК. А в течение 1–2 лет число В-клеток достигает уровней, превышающих нормальные показатели взрослого человека, после чего происходит постепенное снижение, аналогично нормальному онтогенезу у маленьких детей [21]. Переходные CD19⁺CD21^{low}CD38^{high} В-клетки являются первыми В-клетками, эмигрирующими из КМ, и их уровень в периферической крови повышается в первые месяцы после ТГСК; затем их процент постепенно снижается, в то время как доля более зрелых субпопуляций В-клеток увеличивается [22]. Отсутствие CD19⁺CD27⁺ В-клеток памяти, снижение уровня циркулирующих иммуноглобулинов, нарушение переключения классов иммуноглобулинов делают пациентов с аллогенной ТГСК уязвимыми для инкапсулированных бактерий, таких как *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* [23]. Как правило, РТПХ коррелирует с нарушенным вследствие иммунной реконституции компартментом В-клеток, как в отношении их количества, так и функции.

Abdel-Azim Н. и соавторы наблюдали у детей-реципиентов трансплантата гемопоэтических стволовых клеток нормализацию количества наивных В-клеток к 6 месяцам одновременно с дефицитом IgM⁺ В-клеток памяти и переключённых В-клеток памяти [24]. В то время как переключённые В-клетки памяти нормализовались в течение первого года после ТГСК, дефицит IgM В-клеток памяти сохранялся до 2 лет. Исследователи пришли к выводу, что у детей, которым проводилась трансплантация костного мозга, нарушена гуморальная ИР, в основном из-за блокады созревания IgM В-клеток по сравнению с более ранней ИР переключённых клеток памяти, зависящей от Т-клеток.

Восстановление В-клеток памяти происходит при воздействии антигенов окружающей среды или вакцины и требует помощи Т-клеток CD4⁺. Полное развитие В-клеток памяти CD19⁺CD27⁺ может за-

нять до 5 лет после ТГСК [25]. Различные параметры ТГСК также могут влиять на восстановление В-клеток. Пациенты, получающие антиtimoцитарный глобулин (АТГ), продемонстрировали замедленное восстановление CD19+ В-клеток до 5 месяцев после ТГСК по сравнению с пациентами, не получающими АТГ [26].

У пациентов, получавших АТГ, наблюдалось значительное ухудшение регенерации CD19+CD21highCD27– naïvе В-клеток и CD19+CD27+ памяти В-клеток в течение первого месяца после ТГСК, что указывает на отрицательное влияние АТГ на восстановление В-клеточного звена [26].

Медленное восстановление В-клеток наблюдалось у пациентов, получавших немиелоаблативное кондиционирование, по сравнению с теми, кто получал миелоаблативную терапию. При этом у большинства субъектов встречалось снижение количества В-клеток в течение 12 месяцев после немиелоаблативной терапии для ТГСК [27].

Как острая, так и хроническая РТПХ были связаны с задержкой восстановления В-клеток, и у этих пациентов наблюдалось снижение или отсутствие предшественников В-клеток в КМ по сравнению с пациентами без РТПХ [28].

В одном из исследований на когорте из 93 реципиентов аллотрансплантата количество предшественников В-клеток на 30-й день после ТГСК было значительно ниже у пациентов, у которых позднее развилась острая РТПХ 2–4 степени, по сравнению с пациентами с РТПХ 0–1 степени. Более того, у пациентов с развившейся в течение первого года после трансплантации обширной хронической РТПХ, процент предшественников В-клеток был ниже на 365-й день по сравнению с пациентами без хронической РТПХ или с ограниченной хронической РТПХ [29].

Заключение

Таким образом, на сегодня изучены механизмы и общие закономерности иммун-

ной реконституции. В то же время остаётся неясным, существуют ли закономерности, отличные от изученных, у пациентов с первичными иммунодефицитами; каковы различия в иммунном восстановлении у реципиентов с различными иммунными дефектами, режимом кондиционирования, при инфекционных эпизодах. Понимание этих закономерностей может помочь оптимизировать мониторинг иммунологических параметров у пациентов после ТГСК.

Библиографический список

1. Immune Reconstitution After Allogeneic Haematopoietic Cell Transplantation: From Observational Studies to Targeted Interventions / A. Yanir, A. Schulz, A. Lawitschka, S. Nierkens, M. Eyrich // *Front. Pediatr.* – 2021. – 9:786017. – DOI: 10.3389/fped.2021.786017.
2. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a single institution study of 59 patients / H.O. Kim [et al.] // *Korean J Pediatr.* – 2013. – Vol. 56(1). – P. 26–31. – DOI: 10.3345/kjp.2013.56.1.26.
3. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update / R. Seggewiss, H. Einsele // *Blood.* – 2010. – Vol. 115(19). – P. 3861–3868. – DOI: 10.1182/blood-2009-12-234096.
4. Infused total nucleated cell dose is a better predictor of transplant outcomes than CD34(+) cell number in reduced-intensity mobilized peripheral blood allogeneic hematopoietic cell transplantation / P.S. Martin [et al.] // *Haematologica.* – 2016. – Vol. 101(4). – P. 499–505. – DOI: 10.3324/haematol.2015.134841.
5. Effect of total nucleated and CD34+ cell dose on outcome after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / M. Remberger [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant.* – 2015. – Vol. 21(5). – P. 889–893. – DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.01.025.
6. Immune reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a single institution study of 59 patients / H.O. Kim [et al.] // *Korean J Pediatr.* – 2013. – Vol. 56(1). – P. 26–31. – DOI: 10.3345/kjp.2013.56.1.26.
7. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation / J. Ogonek [et al.] // *Front. Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 507. – DOI: 10.3389/fimmu.2016.00507.
8. Immune reconstitution following hematopoietic progenitor cell transplantation: challenges for the future / T.J. Fry, C.L. Mackall // *Bone Marrow Transplant.* – 2005. – Vol. 35(Suppl 1). – P. S53–57. – DOI: 10.1038/sj.bmt.1704848.
9. Generation of human memory stem T cells after haploidentical T-replete hematopoietic stem

- cell transplantation / N. Cieri [et al.] // *Blood*. – 2015. – Vol. 125. – P. 2865–74. – DOI: 10.1182/blood-2014-11-608539.
10. CD4+ T-cell reconstitution predicts survival outcomes after acute graft-versus-host-disease: a dual-center validation / C. de Koning [et al.] // *Blood*. – 2021. – Vol. 137. – P. 848–855. – DOI: 10.1182/blood.2020007905.
11. Naive subset develops the most important alloreactive response among human CD4+ T lymphocytes in human leukocyte antigen-identical related setting / M. Cherel [et al.] // *Eur J Haematol*. – 2014. – Vol. 92. – P. 491–496. – DOI: 10.1111/ejh.12283.
12. Acute graft versus host disease / D.A. Jacobsohn, G.B. Vogelsang // *Orphanet J Rare Dis*. – 2007. – Vol. 2. – P. 35. – DOI: 10.1186/1750-1172-2-35.
13. The pathophysiology of acute graft-versus-host disease / J.L. Ferrara, K.R. Cooke, T. Teshima // *Int J Hematol*. – 2003. – Vol. 78(3). – P. 181–187. – DOI: 10.1007/BF02983793.
14. Advances in graft-versus-host disease biology and therapy / B.R. Blazar, W.J. Murphy, M. Abedi // *Nat Rev Immunol*. – 2012. – Vol. 12(6). – P. 443–458. – DOI: 10.1038/nri3212.
15. Impact of very early CD4+/CD8+ T cell counts on the occurrence of acute graft-versus-host disease and NK cell counts on outcome after pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation / P. Huttunen, M. Taskinen, S. Siitonen, U. M. Saarinen-Pihkala // *Pediatr Blood Cancer*. – 2015. – Vol. 62(3). P. 522–528. – DOI: 10.1002/pbc.25347.
16. Age-dependent incidence, time course, and consequences of thymic renewal in adults / F. T. Hakim [et al.] // *J Clin Invest*. – 2005. – Vol. 115(4). – P. 930–939. – DOI: 10.1172/JCI200522492.
17. Reconstitution of the immune system after hematopoietic stem cell transplantation in humans / J. Storek [et al.] // *Semin Immunopathol*. – 2008. – Vol. 30(4). – P. 425–437. – DOI: 10.1007/s00281-008-0132-5.
18. A prospective analysis of the pattern of immune reconstitution following transplantation of HLA-disparate hematopoietic stem cells from parental donors / M. Eyrych [et al.] // *Br J Haematol*. – 2001. – Vol. 114. – P. 422–432. – DOI: 10.1046/j.1365-2141.2001.02934.x.
19. Le, R.Q. Evolution of the donor T-cell repertoire in recipients in the second decade after allogeneic stem cell transplantation / R.Q. Le [et al.] // *Blood*. – 2011. – Vol. 117(19). – P. 5250–5256. – DOI: 10.1182/blood-2011-01-329706.
20. Heining, C. Lymphocyte reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study including 148 patients / C. Heining [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. – 2007. – Vol. 39(10). – P. 613–622. – DOI: 10.1038/sj.bmt.1705648.
21. Williams, K.M. Immune reconstitution and implications for immunotherapy following hematopoietic stem cell transplantation / K.M. Williams, R.E. Gress // *Best Pract Res Clin Haematol*. – 2008. – Vol. 21(3). – P. 579–596. – DOI: 10.1016/j.beha.2008.06.003.
22. Transitional B cells in humans: characterization and insight from B lymphocyte reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation / A. Marie-Cardine [et al.] // *Clin Immunol*. – 2008. – Vol. 127(1). – P. 14–25. – DOI: 10.1016/j.clim.2007.11.013.
23. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients have defects of both switched and IgM memory B cells / L.J. D’Orsogna [et al.] // *Biol Blood Marrow Transplant*. – 2009. – Vol. 15(7). – P. 795–803. – DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.11.024.
24. Humoral immune reconstitution kinetics after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children: a maturation block of IgM memory B cells may lead to impaired antibody immune reconstitution / H. Abdel-Azim, A. Elshoury, K.M. Mahadeo, R. Parkman // *Biol Blood Marrow Tr*. – 2017. – Vol. 23. – P. 1437–1446. – DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.005.
25. Background to hematopoietic cell transplantation, including post transplant immune recovery / C. Mackall [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. – 2009. – Vol. 44(8). – P. 457–462. – DOI: 10.1038/bmt.2009.255.
26. Effect of ATG-F on B-cell reconstitution after hematopoietic stem cell transplantation / P. Roll [et al.] // *Eur J Haematol*. – 2015. – Vol. 95(6). – P. 514–523. – DOI: 10.1111/ejh.12524.
27. A comparison of T-, B- and NK-cell reconstitution following conventional or nonmyeloablative conditioning and transplantation with bone marrow or peripheral blood stem cells from human leukocyte antigen identical sibling donors / S.L. Petersen [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. – 2003. – Vol. 32(1). – P. 65–72. – DOI: 10.1038/sj.bmt.1704084.
28. Factors influencing B lymphopoiesis after allogeneic hematopoietic cell transplantation / J. Storek, D. Wells, M.A. Dawson, B. Storer // *Blood*. – 2001. – Vol. 98(2). – P. 489–491. – DOI: 10.1182/blood.V98.2.489.
29. Heining, C. Lymphocyte reconstitution following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective study including 148 patients / C. Heining [et al.] // *Bone Marrow Transplant*. – 2007. – Vol. 39(10). – P. 613–622. – DOI: 10.1038/sj.bmt.1705648.

L.V. Zherko, M.V. Belevtsev

**IMMUNE RECONSTITUTION AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL
TRANSPLANTATION: CURRENT STATE OF THE PROBLEM**

It is known that immune reconstitution is a multicomponent process that determines the survival and quality of life of patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. For an optimal immune response, it is necessary to restore all subpopulations of immune cells in a timely manner; normally, restoration occurs unevenly. The main factors influencing T-cell restoration are GVHD and immunosuppressive treatment.

The review presents data on immune restoration as a complex process, factors influencing the restoration process. Features and timing of restoration of natural killers, cytotoxic T-lymphocytes, T-helpers, B-lymphocytes.

Key words: *immune reconstitution, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, lymphocytes, graft-versus-host reaction, conditioning*

Поступила 05.09.2025