

## Сохранение фертильности у пациенток, перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток

Л.И. Папуша, Е.С. Младова, Л.В. Хилькевич, Д.Н. Балашов, А.А. Масчан, М.А. Курцер

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Минздравсоцразвития России; Перинатальный медицинский центр, Москва

**Введение.** Женщины, перенесшие трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), в репродуктивном периоде сталкиваются с проблемой бесплодия, обусловленного, в первую очередь, повреждением фолликулярного аппарата яичников химиотерапевтическими препаратами. Цель работы – разработка и внедрение в практику метода сохранения фертильности у пациенток подросткового возраста после ТГСК, сохранивших регулярный менструальный цикл, однако имеющих признаки снижения овариального резерва.

**Материалы и методы.** Было обследовано 37 пациенток в возрасте от 14 до 21 года (средний возраст 16 лет), перенесших ТГСК при лечении острого лейкоза (ОЛ). Всем участникам исследования проводили оценку овариального резерва антимюллерова гормона (АМГ), исследование количества антральных фолликулов. Криоконсервацию ооцитов прово-

дили посредством витрификации с помощью метода Cryotop (Kuwayama, 2005).

**Результаты и обсуждение.** У всех больных ( $n = 25$ ), получивших бусульфан в режиме кондиционирования, развился вторичный гипергонадотропный гипогонадизм (вторичная аменорея). Пациентки, получившие мельфалан ( $n = 12$ ), имели регулярный менструальный цикл, однако показатели овариального резерва у них были резко снижены: содержание АМГ  $0,6 \pm 0,2$  нг/мл, количество антральных фолликулов  $4,08 \pm 1,67$ . У 5 больных, имеющих снижение овариального резерва, выполнена витрификация ооцитов, полученных в циклах с мягкими протоколами стимуляции.

**Заключение.** Витрификация ооцитов может рассматриваться как метод сохранения фертильности у пациенток подросткового возраста после ТГСК, что позволит реализовать репродуктивную функцию с собственными, а не донорскими ооцитами.

## Анализ стромальных клеток-предшественников у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Н.А. Петинати, Л.А. Кузьмина, И.Н. Шипунова, Е.Н. Паровичникова, Н.И. Дризе, В.Г. Савченко

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

**Введение.** Кроветворение в костном мозге происходит в постоянном взаимодействии с мезенхимными стромальными клетками. Возрастные изменения в кроветворении зависят от состояния кроветворного микроокружения. Повреждения стромального микроокружения при гемобластозах, после высокодозной химиотерапии и после облучения затрагивают клетки-предшественники кроветворной стромы. Изменения стромальных клеток-предшественников у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) исследованы недостаточно. Целью данной работы было изучение динамики изменения концентрации колониеобразующих единиц фибробластов (КОЕф) в костном мозге и кумулятивной клеточной продукции мультипотентных мезенхимных стромальных клеток (ММСК) у больных в течение года после алло-ТГСК.

**Материалы и методы.** Анализ КОЕф и ММСК был проведен у 17 больных (6 мужчин и 11 женщин в возрасте от 17 до 60 лет, медиана 34 года): 2 больных хроническим миелолейкозом (ХМЛ), 6 – острым миелобластным лейкозом (ОМЛ), 5 – острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 1 – острым недифференцированным лейкозом (ОНдЛ), 1 – острым промиелоцитарным лейкозом (ОПЛ), 1 – В-хроническим лимфолейкозом (В-ХЛЛ), 1 – апластической анемией (АА). После подписания информированного согласия больными, во время стандартных диагностических процедур костный мозг был аспирирован до алло-ТГСК (точка 0) и через 30, 60, 90, 120, 150, 180 и 360 дней после алло-ТГСК. КОЕф из костного мозга тестировали стандартным методом, ММСК культивировали в среде  $\alpha$ -МЕМ с 10% эмбриональной телячьей сыворотки. Кумулятивную клеточную продукцию определяли за 5 пассажей.

**Результаты и обсуждение.** Концентрация КОЕф и параметры роста ММСК у больных до трансплантации отличались от таковых у доноров и были снижены для КОЕф в 1,5 раза, а для кумулятивной продукции ММСК в 5 раз. Через 30 дней после алло-ТГСК концентрация КОЕф у больных снижалась

более чем в 4 раза по сравнению с таковой до трансплантации. Затем концентрация КОЕф в костном мозге больных постепенно повышалась и через год достигала 75% от значения до алло-ТГСК. Динамика изменений концентрации КОЕф не зависела от режима кондиционирования и возраста пациентов. Однако в группе больных, которым с целью профилактики острой реакции "трансплантат против хозяина" (РТПХ) дополнительно вводили ММСК, концентрация КОЕф была выше, чем у больных только со стандартной профилактикой, в течение всего времени наблюдения, причем различия были наиболее выражены через 6 мес и через год после алло-ТГСК. Параметры роста ММСК у доноров и больных статистически значимо различались. До алло-ТГСК средняя продолжительность пассажа ММСК у больных была в 1,5 раза больше, чем у доноров. Через 30 дней после алло-ТГСК время пассажа увеличивалось в 3 раза, а затем очень медленно уменьшалось в течение года. Кумулятивная продукция ММСК больных после алло-ТГСК снизилась еще в 5 раз. ММСК больных в возрасте до 35 лет пролиферировали гораздо эффективнее, чем в старшей возрастной группе, что было особенно выражено через год после алло-ТГСК. Повышение клеточной продукции в культурах ММСК от больных, получавших дополнительную профилактику острой РТПХ с помощью ММСК, может быть связано с меньшим повреждением стромального микроокружения. Время роста ММСК было увеличено у больных после алло-ТГСК в течение всего времени наблюдения.

**Заключение.** Полученные данные демонстрируют существенное повреждение стромальных клеток-предшественников у больных после алло-ТГСК. Ни концентрация КОЕф, ни параметры роста ММСК не достигают исходного уровня в течение года после трансплантации. Неполноценная регенерация стромального микроокружения после алло-ТГСК может быть одной из причин нарушений процесса кроветворения у этих больных. Необходимость дальнейших исследований очевидна.

## Характеристика цитогенетических изменений в клетках костного мозга, мезенхимальных стромальных клетках и лимфоцитах периферической крови у больных миелодиспластическим синдромом и острым миелобластным лейкозом

М.А. Пименова, А.В. Кохно, Е.В. Домрачева, Н.И. Дризе, Т.Е. Манакова, Е.Н. Паровичникова, В.Г. Савченко

ФГБУ Гематологический научный центр Минздравсоцразвития России, Москва

**Введение.** Миелодиспластический синдром (МДС) и острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – заболевания, харак-

теризующиеся клональными нарушениями на уровне стволовой кроветворной клетки. У 40–70% больных МДС и ОМЛ