

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПОСТТРАНСПЛАНТАЦИОННОГО ХИМЕРИЗМА

А.А. Сипол, Е.В. Семенова, И.М. Бархатов, М.С. Ведюкова, И.С. Соломонова,
М.В. Прянишникова, А.Б. Чухловин, Л.С. Зубаровская, Б.В. Афанасьев

Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Санкт-Петербург;
Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

В статье описаны результаты исследования общей выживаемости и частоты рецидивов у 62 пациентов после аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток в зависимости от показателей посттрансплантационного химеризма. Обнаружены достоверные различия 5-летней общей выживаемости пациентов с полным донорским и смешанным химеризмом на 30-й и 100-й дни после трансплантации при применении миелоаблативных режимов кондиционирования. Показано прогностическое значение химеризма на различных сроках после трансплантации в отношении частоты развития рецидивов заболевания.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация стволовых гемопоэтических клеток, посттрансплантационный химеризм

THE PROGNOSTIC VALUE OF POSTTRANSPLANT CHIMERISM

A.A. Sipol, E.V. Semenova, I.M. Barkchatov, M.S. Vedjukova, I.S. Solomonova, M.V. Prjanishnikova, A.B. Chukhlovin, L.S. Zoubarovskaja, B.V. Afanasyev
Raisa Gorbacheva Memorial Institute of Children Hematology and Transplantology, Saint-Petersburg Pavlov State Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Overall survival and relapse rates in 62 patients after allogeneic hemopoietic stem cells transplantation according to posttransplantation chimerism values are presented. Significant differences in 5-year overall survival rate have been found in patients with complete donor and mixed chimerism on days 30 and 100 after transplantation with myeloablative conditioning regimens. The influence of chimerism in different time point after transplantation for relapse rate is shown.

Key words: allogenic hemopoietic stem cells transplantation, posttransplant chimerism

Применение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) позволяет достичь излечения у больных с острыми лейкозами, хроническим миелолейкозом (ХМЛ), злокачественными лимфомами [1–5].

Основным показателем приживления донорских гемопоэтических стволовых клеток в организме реципиента является гемопоэтический посттрансплантационный химеризм (ПТХ) [6, 7]. Уменьшение числа донорских клеток служит основанием для активного применения методов иммуноадаптивной терапии, поскольку отсутствие адекватного донорского гемопоэза является фактором риска развития рецидива заболевания [8–13].

В настоящее время широко применяются алло-ТГСК с использованием миелоаблативных режимов кондиционирования (МРК) и режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз цитостатических препаратов (РКСИД). Последние обладают меньшей миело- и органотоксичностью и обеспечивают создание необходимого для приживления донорских клеток уровня иммунологической толерантности. Эффект алло-ТГСК с применением РКСИД основан на иммуноадаптивном цитостатическом действии клеток донора.

Целью данного исследования было определение прогностического значения показателей ПТХ в зависимости от интенсивности применяемых режимов кондиционирования, а также стадии заболевания на момент проведения алло-ТГСК.

Материалы и методы

В исследование включены 62 пациента, которым в период с октября 2000 г. по октябрь 2006 г. была прове-

дена алло-ТГСК в клинике трансплантации костного мозга Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

В качестве материала для исследования использовали периферическую кровь или КМ пациентов, полученные до начала этапа кондиционирования, в день восстановления уровня лейкоцитов (Д+В), а также в следующие сроки: день (Д)+30, Д+45, Д+60, Д+80, Д+100 и на отдаленных сроках после трансплантации. Образцы донорской ДНК получали непосредственно из трансплантата КМ или ПСКК.

Выделение геномной ДНК проводили с использованием набора ДНК-сорб-А-30 (Центральный НИИ эпидемиологии, Россия) согласно прилагаемой инструкции.

У 30 пациентов ПТХ оценивали на основе аллельного полиморфизма генов ИЛ-6, ИЛ-10, МЛР-1 в качественном варианте. Реакцию амплификации проводили по стандартной двухпраймерной схеме с использованием праймеров, специфичных к аллельным вариантам промоторных областей генов ИЛ-6 (C174G), ИЛ-10 (A552G), МДР-1 (C3435T) [13, 14].

При обнаружении различий в аллельных вариантах какого-либо гена в паре донор—реципиент до алло-ТГСК дальнейший мониторинг проводили по этому гену.

Информативными для оценки ПТХ считали варианты, когда пациенты до трансплантации были гетерозиготами по какому-либо гену, а доноры — гомозиготами по этому же гену. В такой ситуации определение гомозиготности после алло-ТГСК позволяло сделать заключение о донорском ПТХ [15]. Сохранение же гетерозигот-

ности не давало оснований однозначно утверждать о наличии или полном отсутствии донорского кроветворения и расценивалось как смешанный ПТХ.

Для удобства последующей статистической обработки данных считали, что при смешанном ПТХ в исследуемом материале определяется <95% клеток, имеющих донорское происхождение, при донорском ПТХ ≥95% клеток имеют донорское происхождение.

У 32 пациентов ПТХ оценивали на основе аллельного полиморфизма генов *LDLR*, *GYP*A, *D7S8*, *HBGG* и *GC* с количественной интерпретацией результатов амплификации в лаборатории молекулярной диагностики НМЦ по молекулярной медицине Санкт-Петербургского госу-

дарственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова. Информация о результатах количественной оценки ПТХ была получена при анализе архивных материалов за период с 2000 по 2003 г.

Данные проанализированы с применением методов параметрической и непараметрической статистики — теста Стьюдента для зависимых и независимых переменных, теста Манна — Уитни, теста χ^2 , точного теста Фишера. Общую выживаемость (ОВ) рассчитывали с использованием метода Каплана — Майера [16].

Результаты

ОВ пациентов после алло-ТГСК в зависимости от показателей ПТХ

Медиана наблюдения составила 7 мес (от 17 дней до 72 мес). За это время 39 пациентов оставались в ремиссии, у 19 наблюдали рецидив заболевания. Рецидивы развились в период от 26 дней до 21 мес после алло-ТГСК (медиана 8,5 мес). 23 (37,7%) пациента умерли по причине, не связанной с рецидивом (инфекция 13, острая реакция «трансплантат против хозяина» — РТПХ — 2, хроническая РТПХ — 2, неприжизненное трансплантата 3, вторичная лимфома 1, суицид 2).

Среднее число дней после алло-ТГСК, необходимых для становления полного донорского ПТХ, составило 29,6, однако имелись различия в зависимости от режима кондиционирования. Для группы пациентов с МРК число дней, необходимых для достижения полного донорского ПТХ, в среднем составило 24,9. У большинства пациентов с РКСИД наблюдали более позднее становление полного донорского ПТХ, среднее число дней было равно 36,3 (табл. 2).

Для группы с МРК характерным является наступление донорского ПТХ у большинства пациентов до Д+30 после алло-ТГСК. Максимально поздним в данной группе было установление донорского ПТХ на Д+45.

В группе с РКСИД также отмечено преимущественное наступление донорского ПТХ до Д+30 после алло-ТГСК. Однако в данной группе пациентов наблюдали случаи отсроченного становления донорского химеризма. Максимальное число дней — 160.

Анализ долгосрочной ОВ выявил различия среди пациентов с донорским и смешанным ПТХ на разных сроках после алло-ТГСК. Максимальный период наблюдения за пациентами составил 6 лет.

Донорский ПТХ на Д+30 зафиксирован у 67% (у 20 из 30) пациентов при проведении алло-ТГСК с МРК. При отсутствии донорского ПТХ на

Таблица 1. Характеристика пациентов

Характеристика группы	Значение (%)
Число пациентов	62
Пол (женский/мужской)	29/33
Возраст, годы	2—66 (медиана — 15 лет)
Период наблюдения, мес	1—72 (медиана — 6 мес)
Диагноз	
острый лимфобластный лейкоз	42 (67,7)
острый миелобластный лейкоз	9 (14,5)
ХМЛ	7 (11,3)
неходжкинская лимфома	3 (4,8)
миелодиспластический синдром	1 (1,6)
Стадия заболевания	
1-я ремиссия	6 (9,7)
2-я ремиссия	20 (32,3)
3-я ремиссия и более	11 (17,7)
1-й рецидив	3 (6)
2-й рецидив и более	13 (21,0)
акселерация, бластный криз ХМЛ	2 (3,2)
первичная резистентность	2 (3,2)
хроническая фаза ХМЛ	5 (8,1)
Доноры	
пол (женский/мужской)	27/35
HLA-совместимые родственные	18 (29)
HLA-совместимые неродственные	42 (67,7)
гаплоидентичные родственные	2 (3,2)
Источник гемопоэтических стволовых клеток	
КМ	17 (27)
КМ + ПСКК	1 (2)
ПСКК	44 (71)
Режим кондиционирования	
МРК:	
— бусульфид 4 мг/кг + циклофосфан 60 мг/кг + АТГ 20—30 мг/кг	17 (27,4)
— бусульфид 4 мг/кг + циклофосфан 60 мг/кг	11 (17,7)
— бусульфид 4 мг/кг + циклофосфан 60 мг/кг + вепезид 30 мг/кг	2 (3,2)
— циклофосфан 60 мг/кг + треоосульфид 30 мг/м ²	1 (1,6)
— циклофосфан 60 мг/кг + треоосульфид 30 мг/кг ² + АТГ 20—30 мг/кг	2 (3,2)
РКСИД:	
— флударабин 90—150 мг/м ² + мелфалан 100 мг/м ² + АТГ 30—60 мг/кг	16 (25,8)
— флударабин 180 мг/м ² + бусульфид 8 мг/кг + АТГ 40 мг/кг	12 (19,4)
— флударабин 120 мг/м ² + цитозар 800 мг/м ² + идарубицин 12 мг/м ²	1 (1,6)

Примечание. КМ — костный мозг, ПСКК — периферические стволовые клетки крови, АТГ — атитомоцитарный глобулин.

Таблица 2. Сроки становления донорского ПТХ в зависимости от режима кондиционирования

Режим кондиционирования	Число больных	Среднее (Д+)	Стандартная ошибка среднего	Медиана	Минимум	Максимум
МРК	27	24,8519	1,70445	23,0000	10,00	45,00
РКСИД	19	36,3158	9,22273	19,0000	11,00	160,00
Итого ...	46	29,5870	3,96818	22,5000	10,00	160,00

Д+30 после алло-ТГСК ОВ в группе пациентов с МРК равна 0% по истечении 2-летнего периода. Значимо лучшей (53%) была 6-летняя ОВ пациентов с донорским ПТХ на Д+30, $p=0,0009$ (рис. 1). Для группы пациентов с МРК было показано прогностическое значение ПТХ на Д+100 (рис. 2). Шестилетняя ОВ составила 47% при достижении ПТХ, 16,7% при отсутствии донорского ПТХ на Д+100.

При анализе прогностического значения ПТХ у пациентов после алло-ТГСК с применением РКСИД не было выявлено статистически значимых различий в долгосрочной ОВ. На Д+30 после алло-ТГСК с применением РКСИД донорский ПТХ наблюдали у 8 (30%) из 27 больных. Четырехлетняя ОВ среди пациентов с донорским ПТХ составила 35%, с ПТХ < 95% — 20%. Данные различия показателей ОВ не являются статистически значимыми ($p=0,6$). Из-за недостаточного числа наблюдений на Д+100 после алло-ТГСК с применением РКСИД ($n=9$) не представляется возможным определить значение ПТХ в эти сроки при РКСИД. Число пациентов с донорским и смешанным ПТХ было равным 4 и 5 соответственно.

Таким образом, влияние срока восстановления донорского ПТХ на ОВ было установлено для алло-ТГСК с МРК.

Прогностическое значение ПТХ в отношении вероятности развития рецидива заболевания

Основными факторами, влияющими на долгосрочную выживаемость пациентов после алло-ТГСК, явля-

ются рецидивы лейкозов. В настоящем исследовании нами проанализирована частота возникновения рецидивов после алло-ТГСК в зависимости от показателей химеризма на различных сроках.

В группе пациентов с донорским ПТХ (>95% клеток имеют донорское происхождение) на Д+30 частота развития рецидивов составила 23% (4 из 17). При определении на 30-й день смешанного (<95%) ПТХ частота рецидивов — 50% (12 из 24), $p=0,082$.

При исследовании донорского ПТХ на Д+45 после алло-ТГСК наблюдаемая частота возникновения рецидивов была равна 12,5% (1 из 8). При определении в данной временной точке смешанного ПТХ частота развития рецидивов составила 50% (10 из 20), $p=0,053$.

Аналогичную тенденцию наблюдали при исследовании ПТХ на Д+60 после алло-ТГСК ($p=0,053$). При определении донорского ПТХ частота возникновения рецидивов была меньшей (12,5%), чем при смешанном ПТХ на Д+60 (50%).

При исследовании смешанного или донорского ПТХ на 80-й день развитие рецидивов составило 100 и 0% соответственно ($p=0,029$).

При определении ПТХ на сроках, превышающих 100 дней после алло-ТГСК, частота возникновения рецидивов у пациентов с донорским ПТХ составила 18,2% (2 из 11), у пациентов со смешанным ПТХ — 62,5% ($p=0,067$).

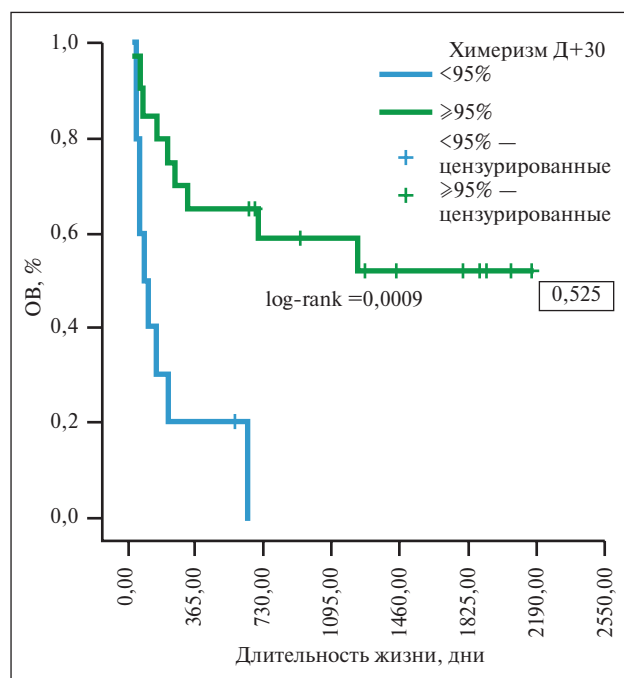


Рис. 1. 6-летняя ОВ в зависимости от ПТХ на Д+30 в группе с МРК

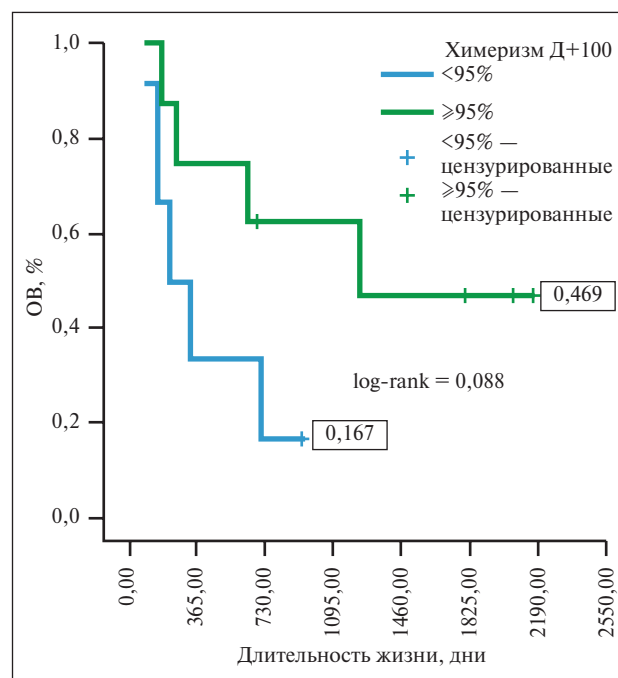


Рис. 2. 6-летняя ОВ в зависимости от ПТХ на Д+100 в группе с МРК

В работе также оценено прогностическое значение ПТХ в отношении вероятности развития рецидива заболевания в группах больных, выделенных в зависимости от стадии заболевания в момент алло-ТГСК.

При рассмотрении группы пациентов, которым алло-ТГСК проведена в 1-й или 2-й ремиссии, не выявлено достоверных различий в частоте возникновения рецидивов в зависимости от ПТХ. Ремиссия сохранялась после алло-ТГСК у 80% (12 из 15) пациентов с донорским ПТХ на Д+30, и у 67% пациентов с ПТХ <95% на Д+30. Различия статистически незначимы ($p=0,4$).

Для пациентов, которым алло-ТГСК проведена в 3-й ремиссии и более, в рецидиве, а также в фазе акселерации, бластного криза ХМЛ, были характерны достоверные различия в частоте развития рецидивов после алло-ТГСК в зависимости от показателей ПТХ на Д+30. Ремиссия после алло-ТГСК сохранялась у 83% (10 из 12) пациентов с донорским ПТХ на Д+30 и у 43% (9 из 21) — с ПТХ <95%. Данные различия являются статистически значимыми ($p=0,03$).

Таким образом, нами выявлено, что наличие смешанного (< 95%) ПТХ на Д+30 имеет неблагоприятное прогностическое значение в отношении вероятности возникновения рецидива при выполнении алло-ТГСК в 3-й ремиссии и более, в рецидиве, в хронической фазе, фазе акселерации, бластного криза ХМЛ. При алло-ТГСК, выполненной в 1-ю или 2-ю ремиссию, отсутствие донорского ПТХ на Д+30 не является неблагоприятным прогностическим фактором.

При анализе количественных значений ПТХ выявлено, что для групп пациентов с рецидивом после алло-ТГСК характерен более низкий процент химеризма по сравнению с группой больных с сохраняющейся за период наблюдения ремиссией.

При исследовании на Д+20 после алло-ТГСК медиана числа клеток, имеющих донорское происхождение, составила 95 и 92,5% для групп в ремиссии ($n=17$) и с рецидивом ($n=6$) после алло-ТГСК соответственно.

Максимальное значение ПТХ (95%) было одинаковым для обеих исследуемых групп. Для группы с рецидивом после алло-ТГСК характерны более низкие минимальные значения ПТХ (5%) по сравнению с группой пациентов с длительно сохранявшейся ремиссией (80%).

Схожими были наблюдения и при анализе ПТХ в данных группах на других сроках после алло-ТГСК. Различия в числе донорских клеток в данных группах оказались значимыми ($p<0,05$) при исследовании ПТХ на Д+30 и Д+80 исследования. На Д+45 и на отдаленных сроках после ТГСК (>100 дней) различия показателей ПТХ имели тенденцию к достоверности ($p<0,1$).

На Д+30 после ТГСК медианы числа клеток, имеющих донорское происхождение, составили 95 и 80% для групп в ремиссии ($n=25$) и с рецидивом ($n=16$) соответственно ($p=0,043$). Размах значений ПТХ — от 50 до 95% в группе пациентов, остававшихся в ремиссии, и от 0 до 99% в группе больных с рецидивом заболевания.

На Д+45 медианы ПТХ — 85 и 80% в группах без признаков рецидива и с рецидивом после ТГСК. Диапазон значений — от 80 до 95% для пациентов в ремиссии, от 5 до 95% — с рецидивом после ТГСК. В данной временной точке различия имели тенденцию к достоверности ($p=0,075$, $n=29$).

Значимые различия ($p=0,026$) наблюдали при исследовании ПТХ на 80-й день после ТГСК. При определении ПТХ на различных сроках, превышающих 100 дней после ТГСК, выявлены различия, имеющие тенденцию к достоверности ($p=0,068$).

Данные, полученные в результате анализа ПТХ в зависимости от результата лечения (рецидив/ремиссия после алло-ТГСК), представлены в виде боксовых диаграмм (рис. 3). Медианы значений ПТХ отмечены на диаграммах черной чертой. Величины прямоугольников соответствуют диапазону значений ПТХ, в пределах которых находятся 50% исследованных значений.

Из представленных диаграмм видно, что во всех

точках исследования у пациентов, находящихся в ремиссии после алло-ТГСК, преобладают более высокие значения ПТХ, чем у больных с рецидивом заболевания после алло-ТГСК. Все аномально низкие, не характерные для большинства наблюдений значения ПТХ распределены в группе диаграмм, соответствующих состоянию «рецидив» после ТГСК.

Таким образом, по результатам исследования существуют значимые различия в частоте развития рецидивов после алло-ТГСК в зависимости от показателей ПТХ на различных этапах наблюдения. На показатели ПТХ влияют стадия заболевания, в которую была проведена алло-ТГСК, а также интенсивность режима кондиционирования. Существуют значимые различия в ОВ пациентов после алло-ТГСК в зависимости от показателей ПТХ на различных этапах наблюдения.

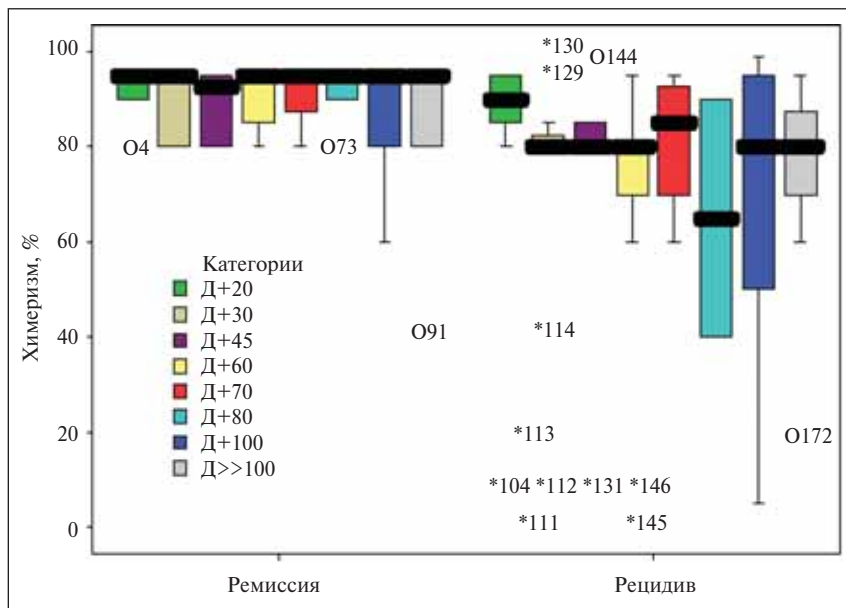


Рис. 3. Боксовые диаграммы значений ПТХ в группах пациентов в ремиссии и с рецидивом после алло-ТГСК. Звездочками и кругами обозначены значения ПТХ, которые не укладываются в диапазон, характерный для большинства наблюдений

Обсуждение

В настоящем исследовании прогностическая значимость ПТХ оценивалась на основании анализа долгосрочной выживаемости пациентов после алло-ТГСК и частоты развития рецидивов.

Было показано отсутствие прогностического значения ПТХ при определении на различных сроках вплоть до Д+100 в группе больных с применением режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз. У многих пациентов после алло-ТГСК с немиелоаблативными режимами кондиционирования длительное время определяется смешанный химеризм. Можно предполагать, что это явление связано с постепенным уменьшением числа кроветворных клеток реципиента под воздействием донорских иммунокомпетентных клеток. По нашим данным, среднее число дней, необходимых для становления полного донорского ПТХ после трансплантаций с применением РКСИД, равно 36,3. Были отмечены случаи определения донорского ПТХ впервые на Д+50, Д+80, Д+120 и Д+160.

Таким образом, исследование у пациентов после алло-ТГСК с применением РКСИД смешанного ПТХ на сроках до Д+100 не является неблагоприятным фактором прогноза. Определение смешанного ПТХ после алло-ТГСК с МРК на этом сроке (Д+100) негативно сказывается на долгосрочной выживаемости больных. Однако нельзя исключить вероятность того, что отсроченное становление полного донорского химеризма связано с особенностями пациентов и их заболевания. Как правило, у больных, включенных в данное исследование, при принятии решения о применении РКСИД учитывались такие особенности, как тяжелая предлеченность, возраст, стадия заболевания, сопутствующая патология. На наш взгляд, продолжением данного исследования должно стать изучение прогностического значения ПТХ при

РКСИД в более обширных группах пациентов. Кроме того, необходимо исследование прогностического значения химеризма, определяемого более чувствительным методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени и сравнение данных по химеризму в различных клеточных популяциях.

Анализ частоты рецидивов после алло-ТГСК также выявил прогностическую значимость оценки ПТХ на различных сроках. Вероятность развития рецидива заболевания выше при определении смешанного ПТХ на Д+30, Д+45, Д+60, Д+80 и на отдаленных (более Д+100) сроках.

Результаты количественного определения ПТХ показали, что для группы пациентов, у которых наблюдали рецидив после алло-ТГСК, характерными являются более низкие значения ПТХ. Во всех точках исследования медианы значений ПТХ были ниже по сравнению с пациентами, которые находились в ремиссии после алло-ТГСК. Количественное определение ПТХ необходимо для динамического наблюдения за состоянием кроветворения пациента. Уменьшение процентного содержания клеток, имеющих донорское происхождение, должно рассматриваться как признак развивающегося рецидива. При проведении иммуноадаптивной терапии оценка эффективности возможна только на основании данных количественного определения ПТХ. Для случаев смешанного ПТХ после алло-ТГСК с применением режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз динамическое наблюдение количественных значений ПТХ определяет прогноз и тактику ведения больных.

Отсутствие у пациентов после алло-ТГСК с использованием МРК донорского ($\geq 95\%$) ПТХ на 30-й день является показанием к расширению спектра исследований для ранней диагностики рецидива лейкоза и своевременного начала противорецидивной терапии.

Л и т е р а т у р а

1. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. Роль трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в терапии взрослых больных острыми лейкозами. Онкогематология 2006;1(2):70—85.
2. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Семенова Е.В. и др. Опыт применения трансплантации стволовых гемопоэтических клеток в клинике трансплантации костного мозга СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Тер арх 2007;79(7):36—43.
3. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. М.: МИА, 2003.
4. Савченко В.Г., Любимова Л.С., Паровичникова Е.Н. и др. Трансплантация аллогенных и аутологичных гемопоэтических стволовых клеток при острых лейкозах (итоги 20-летнего опыта). Тер арх 2007;79(7):30—5.
5. Büchner T., Hiddemann W., Wörmann B. et al. Acute myeloid leukemia in adults: is postconsolidation maintenance therapy necessary? Int J Hematol 2000;72(3):285—9.
6. McCann S.R., Crampe M., Molloy K. et al. Hemopoietic chimerism following stem cell transplantation. Transfus Apher Sci 2005;32(1):55—61.
7. Ramires M., Diaz M.A., Garcia-Sanchez F.

- et al. Chimerism after allogeneic hematopoietic cell transplantation in childhood acute lymphoblastic leukemia. Bone Marrow Transplant 1996;18(6):1161—5.
8. Rubnitz J.E., Hijiya N., Zhou Y. et al. Lack of benefit of early detection of relapse after completion of therapy for acute lymphoblastic leukemia. Pediatr Blood Cancer 2005;44(2):138—41.
9. Bader P., Beck J., Frey A. et al. Serial and quantitative analysis of mixed hematopoietic chimerism by PCR in patients with acute leukemias allows the prediction of relapse after allogeneic BMT. Bone Marrow Transplant 1998;21(5):487—95.
10. Schmid C., Labopin M., Nagler A. et al. EBMT Acute Leukemia Working Party. Donor lymphocyte infusion in the treatment of first hematological relapse after allogeneic stem-cell transplantation in adults with acute myeloid leukemia: a retrospective risk factors analysis and comparison with other strategies by the EBMT Acute Leukemia Working Party. J Clin Oncol 2007;25(31):4938—45.
11. Simula M.P., Marktel S., Fozza C. et al. Response to donor lymphocyte infusions for chronic myeloid leukemia is dose-dependent: the importance of escalating the cell dose to maximize therapeutic effi-

- cacy. Leukemia 2007;21(5):943—8.
12. Socie G., Lawler M., Gluckman E. et al. Studies on hemopoietic chimerism following allogeneic bone marrow transplantation in the molecular biology era. Leuk Res 1995;19(8):497—504.
13. Чухловин А.Б., Фезе Б., Зарайский М.И. и др. Принципы молекулярно-генетической оценки гемопоэтического химеризма и области его применения в гематологии. Встреча онкол иммунопатол педиатр 2003;1(1):70—4.
14. Зарайский М.И., Сипол А.А., Бутицкий Д.А. и др. Исследование посттрансплантационного химеризма на основе панели биаллельных генных вариантов. Встреча онкол иммунопатол педиатр 2006;5(2):31—4.
15. Alizadeh M., Bernard M., Danic B. et al. Quantitative assessment of hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation by real-time quantitative polymerase chain reaction. Blood 2002;99(12):4618—25.
16. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей. Пер. с нем. СПб.: ООО ДиаСофтЮП, 2001.