

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ

УДК 615.385.3:616.097

*И. А. Пирожков, М. А. Глебова, М. Д. Канаева,
А. С. Хрупина, С. А. Смирнова, Д. А. Иволгин,
А. Б. Смолянинов, Л. Петц*

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННОЙ КРОВИ И ЛЕЧЕНИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ — НОВАЯ ВОЗМОЖНОСТЬ?

Для инфицирования вирусом иммунодефицита человека типа 1 (ВИЧ-1) требуется наличие CD4 рецептора и хемокинового рецептора 5 (CCR5) [1]. У человека белок CCR5 кодируется геном CCR5, расположенным на коротком плече третьей хромосомы в позиции 21 (3p21). Некоторые группы населения унаследовали мутацию CCR5-Δ32, представляющую из себя делецию 32 пар нуклеотидов в кодирующей области гена CCR5. Гомозиготные носители этой мутации (CCR5-Δ32/Δ32) устойчивы к ВИЧ-1-инфекции [2–4].

В 2009 г. Хюттер и др. [5] сообщили о долгосрочном контроле ВИЧ-инфекции путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) периферической крови от CCR5-Δ32/Δ32 донора. Трансплантация ТГСК была проведена в Германии в 2007 г. ВИЧ-инфицированному пациенту с острым миелоидным лейкозом. Сразу

Пирожков Иван Александрович — ООО «Покровский банк стволовых клеток», врач-генетик; e-mail: ipir@mail.ru

Глебова Мария Андреевна — ООО «Покровский банк стволовых клеток», заведующая лабораторией молекулярно-генетических исследований; e-mail: glebovamarina20@gmail.com

Канаева Мария Дмитриевна — ООО «Покровский банк стволовых клеток», биотехнолог; e-mail: kanaeva.masha@yandex.ru,

Хрупина Александрина Сергеевна — ООО «Покровский банк стволовых клеток», НИЛ клеточных технологий СЗГМУ им. И. И. Мечникова, биотехнолог; e-mail: sasha-khrupina@mail.ru

Смирнова Светлана Александровна — ООО «Покровский банк стволовых клеток», НИЛ клеточных технологий СЗГМУ им. И. И. Мечникова, заведующая лабораторией HLA-типирования; e-mail: smsval@gmail.com

Иволгин Дмитрий Александрович — ООО «Покровский банк стволовых клеток», НИЛ клеточных технологий СЗГМУ им. И. И. Мечникова, заведующий лабораторией выделения стволовых клеток, младший научный сотрудник; e-mail: ida59m@mail.ru

Смолянинов Александр Борисович — доктор медицинских наук, ООО «Покровский банк стволовых клеток», НИЛ клеточных технологий СЗГМУ им. И. И. Мечникова, генеральный директор, заведующий НИЛ, заслуженный рационализатор РФ; e-mail: doctorsmolyma@inbox.ru

Петц Лоуренц — доктор медицинских наук, профессор, главный врач, StemCyte International Cord Blood Center, Covina, California 91722, USA; e-mail: lpetz@stemcyte.com

© И. А. Пирожков, М. А. Глебова, М. Д. Канаева, А. С. Хрупина, С. А. Смирнова, Д. А. Иволгин, А. Б. Смолянинов, Л. Петц, 2013

после трансплантации была прекращена высокоактивная антиретровирусная терапия. Полный химеризм достигнут на 61 день после трансплантации.

В течение 5 с половиной лет после трансплантации пациенту по-прежнему не требуется антиретровирусная терапия. Кроме того, анализ периферической крови, а также различных образцов тканей, включая кишечник, печень и мозг, не выявили вирусной нагрузки или наличия провирусной ДНК [6]. Аллерс и др. [7] предположили, что эти результаты убедительно свидетельствуют об излечении пациента от ВИЧ-инфекции. По мнению Дикс и МакКьюн [8], «общество исследований ВИЧ-инфекции еще колеблется использовать слово “излечение”, но этот единичный случай вполне может быть первым примером, отвечающим всем требованиям».

Несмотря на убедительность, концепция проведения ТГСК CCR5-Δ32/Δ32 взрослых доноров костного мозга или периферической крови для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов не может стать широко распространенной. Это связано с тем, что распространенность мутантного аллеля в гомозиготном состоянии довольно низка — всего около 0,8–1% людей европеоидной расы имеют генотип CCR5-Δ32/Δ32 [9, 10], а другие этнические группы — еще меньше [11]. Кроме того, для большинства пациентов, нуждающихся в ТГСК, в реестрах взрослых доноров можно найти только небольшое количество потенциальных доноров из-за очень высоких требований по совместимости HLA-аллелей (8 из 8 или 7 из 8 высокого разрешения в 4 локусах (A, B, C, DRB1)) между взрослым донором и реципиентом [12]. Хюттер и Тиль сообщили об отсутствии последующих ТГСК для ВИЧ-инфицированных пациентов из-за невозможности совместимости таких пациентов с взрослыми донорами CCR5-Δ32/Δ32, несмотря на тщательные поиски «пациента № 2» [13], и на сегодняшний день о других таких пациентах не сообщалось.

Напротив, ТГСК с использованием пуповинной крови не требует такой строгой совместимости по HLA донора и реципиента [14]. Приемлемые HLA-совместимые образцы включают совмещенные по 4 из 6, 5 из 6 или 6 из 6 аллелям в 3 локусах — локусах A и B с использованием низкого разрешения и локусе DRB1 высокого разрешения, не допуская 2 несовпадений в одном локусе при совмещении 4 из 6.

Таким образом, гипотеза заключается в том, что лечение ВИЧ-инфекции при помощи ТГСК может быть легко осуществимо только с помощью CCR5-Δ32/Δ32 гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови. Чтобы проверить эту гипотезу, исследовательской группой под руководством Л. Петца была разработана программа отбора пуповинной крови и создания хранилища CCR5-Δ32/Δ32 образцов пуповинной крови. Суть данной программы сводится к тому, чтобы проанализировать на наличие мутации CCR5-Δ32/Δ32 все образцы пуповинной крови, находящиеся на хранении в банке пуповинной крови «StemCyte» (Калифорния, США). Причем, было подсчитано, что для нахождения образца пуповинной крови с адекватной дозой клеток, совпадающего по 4–5 из 6 аллелей комплекса HLA с вероятностью 70%, достаточно минимум 300 образцов [15].

Однако для каждого региона мира существуют собственные особенности распределения аллелей системы HLA, поэтому образцы, хранящиеся в западноевропейских странах и США, с невысокой долей вероятности могли бы подойти российским пациентам.

Целью данного исследования является анализ образцов пуповинной крови, находящихся на длительном хранении в Покровском банке стволовых клеток, на на-

личие мутации гена CCR5-Δ32/Δ32 и предварительная оценка данных образцов по количеству ядродержащих клеток и HLA генотипу.

Материал и методы. В исследовании использовалась геномная ДНК, выделенная с октября 2011 г. по февраль 2013 г. из 1340 образцов пуповинной крови общественного регистра хранения Покровского банка стволовых клеток.

Получение пуповинной крови. Все образцы ПК были собраны как во время срочных родов, так и во время операции кесарева сечения. Забор ПК осуществлялся сразу после рождения ребенка — пуповина клеммировалась в течение 30 с после рождения ребенка, затем рассекалась между зажимами, и, после обработки пуповины в месте предполагаемого прокола антисептиком, производилась пункция пупочной вены. Кровь поступала в мешок самотеком. Сбор крови проводился до полного опустошения пупочной вены. По окончании сбора крови на трубку рядом с иглой накладывался зажим, игла извлекалась из вены, кровь перемешивалась с антикоагулянтом. Контейнер упаковывался в индивидуальный пластиковый пакет.

При поступлении контейнера с кровью в Покровский банк стволовых клеток после его идентификации и обработки поверхности антисептиком, пакет с кровью переносился в подготовленный ламинарный бокс, где из него перед началом выделения фракции ядродержащих клеток отбиралось по 1 мл в две микропробирки типа Эппендорф для исследования на гемоанализаторе и HLA-типирования. Микропробирки маркировались.

Фракция ядродержащих клеток из пуповинной крови выделялась двумя методами: с использованием модифицированного метода двойного центрифугирования [16] в модификации Американской ассоциации банков крови [17]; с использованием автоматической системы «Serax S100» («Biosafe», Швейцария).

После получения клеточного концентрата в ламинарном боксе стерильным шприцем в криопакет вводился рассчитанный объем криопротектора (ДМСО 10%, Pall, Великобритания) в мл. Замораживание концентрата осуществлялось в программируемом замораживателе Cryo 560–16 (Planer, Великобритания). Криокоробка с образцом переносилась на длительное хранение при температуре, не превышающей –150°, в дьюар с жидким азотом.

Выделение ДНК. ДНК выделялась из 0,9 мл замороженной крови с использованием коммерческих наборов Protrans (Германия) и Axugen (США). Скрининг образцов на CCR5-Δ32 аллель выполнен методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Использовались следующие праймеры, фланкирующие делеционный сайт:

F: CTGTGTTTGCCTCTCTCCCA

R: CCTCTTCTCTCATTTTCGACACCG.

ПЦР проводилась в амплификаторе Biorad My Cycler Version 1.065. Реакция проводилась по следующей программе: 94°C — 5 мин; далее 94°C — 30 с, 56°C — 40 с, 72°C — 40 с в течение 35 циклов; затем 72°C — 10 мин и 15°C — 5 мин. Детекция полиморфизма осуществлялась в 9% полиакриламидном геле с применением вертикального электрофореза. ПЦР фрагменты состояли из 224 п. н. при нормальном варианте гена и из 192 п. н. при гомозиготном полиморфизме CCR5Δ32.

HLA-типирование. HLA-типирование образцов пуповинной крови производилось методом SSP (sequence-specific priming).

ДНК выделялась из 0,5–0,7 мл пуповинной крови с применением наборов для выделения Protrans DNA Box 500 (Protrans, Германия). Концентрация ДНК оценива-

лась на спектрофотометре, среднее значение концентрации при выделении данным набором равно 70 мкг/мл.

Далее производилась амплификация с использованием циклерплатных систем Protrans HLA-A*, -B*, -DRB1* (Protrans, Германия). После нанесения на планшет образцов ДНК они помещались в термоциклер (MyCycler, Biorad) для проведения реакции амплификации.

По окончании термоциклирования производился электрофорез в агарозном геле. После нанесения продуктов амплификации в лунки геля электрофоретическую ячейку подключали к источнику питания и проводили электрофорез в течение 25 мин при 170 В.

Снимок геля производился через трансиллюминатор и заносился в компьютерную базу данных.

В каждой из 96 лунок должен был получиться контрольный продукт для оценки проведения корректной амплификации, а также в некоторых лунках должна быть полоска специфичного продукта, что и обуславливало генотип по локусам HLA-A, HLA-B и HLA-DRB1.

Результаты и обсуждение. В результате исследования было выявлено 13 образцов пуповинной крови, содержащих гомозиготную мутацию гена CCR5Δ32, что составило 0,9% от общего количества исследованных образцов. Общее количество ядродержащих клеток в образцах составило $1059 \pm 124 \times 10^6$, количество CD34+ клеток составило $3,95 \pm 1,08 \times 10^6$. Результаты HLA-типирования приведены в таблице 1. Кроме того было выявлено 256 гетерозиготных носителей полиморфизма CCR5Δ32 (19,1%).

Таблица 1. Выявленные образцы с CCR5-Δ32/Δ32

Номер	HLA-A		HLA-B		HLA-DRB1		HLA-DRB	
0209000080	2	26	15	38	7	13	3	4
1410000042	2	3	35	58	1	14	3	-
0210000805	2	3	41	56	13	15	3	5
0210000817	24	68	38	44	13	13	3	-
0210001268	2	32	44	44	11	12	3	-
0211001670	3	3	7	27	15	16	5	-
0210000757	1	23	8	44	3	7	3	4
0210001602	3	29	13	40	4	13	3	4
0210001026	2	25	27	44	1	11	3	-
0210001350	2	??	7	18	??	11	3	4
0210001353	1	2	8	51	3	11	3	-
0210001133	2	11	8	??	3	14	3	-
0210000572	2	24	13	51	12	15	3	5

Примечание: серым цветом выделены аллели, совпадающие с наиболее распространенными по Северо-Западу РФ; ?? — данные еще не получены.

Как видно из этой таблицы, 46% образцов пуповинной крови, гомозиготных по CCR5Δ32, имеют совпадение по 4–6/6 аллелям комплекса гистосовместимости при сравнении с наиболее часто встречающимися в Северо-Западном регионе аллелями системы HLA (табл. 2).

Таблица 2. Наиболее часто встречающиеся аллели для Северо-Западного региона РФ [18]

Локус	Наиболее часто встречающийся аллель	Частота, %	Средняя частота данного аллеля для европеоидной расы*	Диапазон частот
HLA-A	*02	28,3	25,01	7,2–39,6
	*03	15,8	6,87	1,6–25,6
	*01	13,6	14,07	5,3–28,1
HLA-B	*07	13,6	8,67	1,0–16,0
	*35	12,3	10,33	5,0–18,3
	*44	8,8	11,19	4,6–21,7
HLA-DRB1	*07	15,1	13,7	5,3–28,9
	*15	14,8	10,73	5,7–25,6
	*01	13,9	11,11	4,5–26,2

Известно, что требования к соответствию HLA для трансплантации пуповинной крови значительно менее строгие, чем к костному мозгу и периферической крови. Соответственно, гипотеза исследовательской группы под руководством профессора Л. Петца состоит в том, что лечение ВИЧ-инфекции при помощи ТГСК с использованием пуповинной крови, полученной из относительно небольшого хранилища криоконсервированных CCR5-Δ32/Δ32 образцов, может быть осуществимо гораздо проще.

Кроме того, многочисленные сообщения об эквивалентности результатов трансплантации пуповинной крови результатам трансплантации костного мозга и клеток периферической крови придают этому подходу дополнительный импульс [19–24]. Начиная с 2003 г. хранилище пуповинной крови StemCyte было проверено на наличие образцов CCR5-Δ32/Δ32. Кроме того, трансплантация CCR5-Δ32/Δ32 пуповинной крови взрослому пациенту с ОМЛ как часть двойной трансплантации пуповинной крови предоставила возможность сбора данных о приживлении CCR5-Δ32/Δ32 образца в качестве доминирующего. В то же время исследования химеризма показали 100% приживление CCR5-Δ32/Δ32 образца, а исследования *in vitro* показали, что мононуклеарные клетки периферической крови пациента были устойчивы к штаммам ВИЧ-1 BAL и NL4–3.

Сотрудничество между многочисленными банками пуповинной крови делает высоко вероятной создание специального хранилища CCR5-Δ32/Δ32 образцов пуповинной крови, которое, при необходимости, легко может быть увеличено. Например, Гонсалес и др. [11] подсчитали, что в мире хранится около 400 000 криоконсервированных образцов пуповинной крови, среди которых около 2000–4000 CCR5-Δ32/Δ32 образцов.

Также обязательно учитывается необходимость адекватной дозы клеток, которая сейчас принимается в диапазоне от $\geq 2,5 \times 10^7$ ОЯК/кг. Предварительные расчеты показывают, что хранилище объемом 300 единиц обеспечит 73,6% вероятность нахождения адекватного HLA совместимого образца для педиатрических пациентов европеоидной расы и вероятность 27,9% для взрослых пациентов европеоидной расы. Кроме того, после сообщения Лю [25] о том, что при трансплантации пуповинной крови совместно с гаплоидентичной трансплантацией доза клеток пуповинной крови 1×10^7 ОЯК/кг массы тела является достаточной, был произведен расчет для такой минимально необходимой дозы клеток. Этот расчет показал вероятность нахождения адекватного HLA совместимого образца для 85,6% педиатрических пациентов и для 82,1% взрослых пациентов европеоидов. Использование сочетания гаплоидентичной трансплантации и трансплантации пуповинной крови [25] предоставляет существенные преимущества при принятии решения об использовании трансплантации пуповинной крови для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых. Нахождение двух совместимых образцов в хранилище из 300 образцов пуповинной крови будет проблематичным, тогда как использование одного образца пуповинной крови в сочетании с гаплоидентичной трансплантацией гораздо более реально. Кроме того, при таких трансплантациях приживление является быстрым, а исследования химеризма показали, что почти всегда через несколько месяцев после трансплантации остаются только клетки пуповинной крови [25].

Наиболее очевидной группой пациентов для трансплантации CCR5- $\Delta 32/\Delta 32$ образцов пуповинной крови являются ВИЧ-инфицированные, нуждающиеся в ТГСК по поводу онкогематологии или по другим показаниям. Количество пациентов, отвечающих этим критериям, не было определено и, казалось бы, относительно невелико. Тем не менее, Hütter и Zaia [26] указывают, что «продолжительность жизни ВИЧ-инфицированных пациентов значительно улучшилась, однако заболеваемость злокачественными новообразованиями у этих больных значительно увеличилась. Таким образом, можно предположить, что необходимость аллогенной ТГСК для ВИЧ-1-инфицированных больных со злокачественными новообразованиями будет расти». Кришнан и Форман также показывают, что заболеваемость лимфомой Ходжкина и неходжкинскими лимфомами у ВИЧ-инфицированных пациентов увеличивается по сравнению с населением в целом [27]. Действительно, СПИД-ассоциированные злокачественные новообразования остаются одной из ведущих причин смертности среди ВИЧ-инфицированных [28].

Многие врачи до сих пор считают ВИЧ препятствием для трансплантации, и трансплантационные центры часто исключают этих пациентов из своих протоколов [28]. Тем не менее, опыт последних 25 лет свидетельствует об успешных ТГСК у ВИЧ-инфицированных пациентов с гематологическими заболеваниями не только при лейкемии и рецидиве лимфомы, но и при незлокачественных заболеваниях, таких как апластическая анемия [26]. Действительно, результаты при аллогенных трансплантациях у ВИЧ-положительных пациентов, вероятно, лишь незначительно хуже по сравнению с ВИЧ-негативными [26].

В дополнение к ТГСК ВИЧ-инфицированным пациентам с онкогематологическими заболеваниями или другими показаниями к трансплантации, отобранные пациенты со СПИДом, при отсутствии других заболеваний, также могут быть включены в клинические испытания трансплантации CCR5- $\Delta 32/\Delta 32$ пуповинной крови.

Оптимизм антиретровирусного лечения нивелируется невозможностью эрадикации вируса, постоянным приемом сложных лекарственных схем, потенциальными токсическими эффектами и распространенностью резистентных штаммов [29]. Пациенты со СПИДом, которые плохо отвечают на антиретровирусную терапию и были информированы о значительных рисках и потенциальных выгодах ТГСК, должны быть допущены к участию в клинических испытаниях ТГСК, если есть HLA совмещенный CCR5-Δ32/Δ32 образец с достаточной дозой.

Логичный, на первый взгляд, подход к лечению с использованием взрослых добровольных доноров костного мозга / периферической крови, имеющих аллель CCR5, является неприемлемым решением. Тестирование на CCR5-Δ32/Δ32 при регистрации доноров в NMDP (Национальная программа доноров костного мозга) дорого и вряд ли будет эффективным из-за низкой статистической вероятности нахождения как HLA совпадения высокой степени, как это требуется при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток взрослых доноров, так и CCR5-Δ32/Δ32 генотипа у донора. Таким образом, более разумно предложить широкомасштабное тестирование как помещаемой на хранение, так и уже хранящейся пуповинной крови для выявления CCR5-Δ32/Δ32 образцов.

В этой связи полученные в процессе исследования результаты по проценту CCR5-Δ32/Δ32 образцов пуповинной крови в общественном хранилище и их распределению по аллелям системы главного комплекса гистосовместимости позволяют в перспективе создать собственное хранилище подобного рода образцов пуповинной крови. Эти образцы при получении результатов клинических испытаний могли бы с большой долей вероятности использоваться в лечении ВИЧ-инфицированных пациентов в Российской Федерации. В ближайшей же перспективе обнаруженные в общественном хранилище НИЛ Клеточных технологий СЗГМУ им. И.И. Мечникова CCR5-Δ32/Δ32 образцы пуповинной крови могли бы быть включены в протоколы клинических испытаний за рубежом.

Литература

1. A new classification for HIV-1 / E. A. Berger et al. // *Nature*. 1998. Vol. 391, N 6664. P. 240.
2. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene / M. Samson et al. // *Nature*. 1996. Vol. 382, N 6593. P. 722–725.
3. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection / R. Liu et al. // *Cell*. 1996. Vol. 86, N3. P. 367–377.
4. Inherited resistance to HIV-1 conferred by an inactivating mutation in CC chemokine receptor 5: studies in populations with contrasting clinical phenotypes, defined racial background, and quantified risk / P. A. Zimmerman et al. // *Mol Med*. 1997. Vol. 3, N 1. P. 23–36.
5. Hutter G. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem cell transplantation / G. Hutter, E. Nowak, M. Mossner // *New Eng. J. Med*. 2009. Vol. 360, N 7. P. 692–698.
6. Hutter G. Eradication of HIV by transplantation of CCR5-deficient hematopoietic stem cells / G. Hutter, S. Ganepola // *ScientificWorld Journal*. 2011. Vol. 11. P. 1068–1076.
7. Evidence for the cure of HIV infection by CCR5Δ32/Δ32 stem cell transplantation / K. Allers et al. // *Blood*. 2011. Vol. 117, N 10. P. 2791–2799.
8. Deeks S. G. Can HIV be cured with stem cell therapy? / S. G. Deeks, J. M. McCune // *Nat Biotechnol*. 2010. Vol. 28, N 8. P. 807–810.
9. Global distribution of the CCR5 gene 32-basepair deletion / J. J. Martinson et al. // *Nat Genet*. 1997. Vol. 16, N 1. P. 100–103.
10. Analysis of CCR5-Delta 32 and CCR2-V64I polymorphisms in a cohort of Spanish HCV patients using realtime polymerase chain reaction and fluorescence resonance energy transfer technologies / M. Ruiz-Ferrer et al. // *J. Viral. Hepat*. 2004. Vol. 11, N 4. P. 319–323.

11. Identification and frequency of CCR5Delta32/Delta32 HIV-resistant cord blood units from Houston area hospitals / G. Gonzalez et al. // *HIV Med.* 2011. Vol. 12, N 8. P. 481–486.
12. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation / S. J. Lee et al. // *Blood.* 2007. Vol. 110, N 13. P. 4576–4583.
13. Hutter G. Allogeneic transplantation of CCR5-deficient progenitor cells in a patient with HIV infection: an update after 3 years and the search for patient no. 2 / G. Hutter, E. Thiel // *AIDS.* 2011. Vol. 25, N 2. P. 273–274.
14. Smith A. R. Alternative haematopoietic stem cell sources for transplantation: place of umbilical cord blood / A. R. Smith, J. E. Wagner // *Br. J. Haematol.* 2009. Vol. 147, N 2. P. 246–261.
15. Petz L. The role of cord blood transplantation in the long-term control or possible cure of HIV-infected patients // *World Cord Blood Congress III. Rome, 2011.* P. 30–31.
16. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution / Rubinstein P. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92, N 22. P. 10119–10122.
17. Umbilical cord blood / D. H. McKenna et al. // *Core Principles in cellular therapy* / ed. by J. D. Roback et al. / AABB; Bethesda. 2008. Chapter 3. P. 47–72.
18. Marsh S. G. E. *The HLA FactsBook* / S. G. E. Marsh, P. Parham, L. D. Barber. London: Academic Press, 1999. 416 p.
19. Hematopoietic cell transplantation for children with acute lymphoblastic leukemia in second complete remission: similar outcomes in recipients of unrelated marrow and umbilical cord blood versus marrow from HLA matched sibling donors / A. R. Smith et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009. Vol. 15, N 9. P. 1086–1093.
20. Tomblyn M. B. Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome / M. B. Tomblyn et al. // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27, N 22. P. 3634–3641.
21. Gutman J. A. Low relapse without excessive transplant-related mortality following myeloablative cord blood transplantation for acute leukemia in complete remission: a matched cohort analysis / J. A. Gutman et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2009. Vol. 15, N 9. P. 1122–1129.
22. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis / M. Eapen et al. // *The Lancet Oncology.* 2010. Vol. 11, N 7. P. 653–660.
23. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood / C. G. Brunstein et al. // *Blood.* 2010. Vol. 116, N 22. P. 4693–4699.
24. Zhang M. J. Comparison of Outcomes after HLA-Matched Sibling and Unrelated Donor Transplantation for Children with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia / M. J. Zhang et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012. Vol. 18, N 8. P. 1204–1210.
25. Liu H. Reduced-intensity conditioning with combined haploidentical and cord blood transplantation results in rapid engraftment, low GVHD, and durable remissions / H. Liu et al. // *Blood.* 2011. Vol. 118, N 24. P. 6438–6445.
26. Hutter G. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with human immunodeficiency virus: the experiences of more than 25 years / G. Hutter, J. A. Zaia // *Clin Exp Immunol.* 2011. Vol. 163, N 3. P. 284–295.
27. Krishnan A. Hematopoietic stem cell transplantation for AIDS-related malignancies / A. Krishnan, S. J. Forman // *Curr Opin Oncol.* 2010. Vol. 22, N 5. P. 456–460.
28. Krishnan A. HIV status does not affect the outcome of autologous stem cell transplantation (ASCT) for non-Hodgkin lymphoma (NHL) / A. Krishnan et al. // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010. Vol. 16, N 9. P. 1302–1308.
29. Lai Y. Adopting autologous hematopoietic stem cells with non-functional CCR5 and CXCR4 against HIV // *Bone Marrow Transplantation.* 2010. Vol. 45, N 4. P. 770–771.

Статья поступила в редакцию 15 августа 2013 г.