Клиническая онкогематология. 2026;19(4):453–63

Clinical oncohematology. 2026;19(4):453–63

ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

BONE MARROW TRANSPLANTATION

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-453-463

https://doi.org/10.21320/2500-2139-2026-19-4-453-463

Посттрансплантационный циклофосфамид: от фармакологических основ к клинической практике

А.А. Кравцова*, *М.Ю. Дроков

ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167

РЕФЕРАТ

Несмотря на значительное увеличение количества регистров доноров костного мозга, только 16–75 % пациентов потенциально имеют полностью совместимого неродственного донора, а HLA-совместимых доноров из членов семьи удается подобрать в крайне небольшом числе случаев. Исторически использование частично HLA-совместимых родственных доноров (гаплоидентичных) было ограничено высокой частотой развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), высокой безрецидивной смертностью и низкой общей выживаемостью. Усилия по улучшению результатов гаплотрансплантации были направлены на истощение Т-клеток трансплантата. Несмотря на то что *ex vivo* Т-клеточная элиминация практически полностью исключает возможность развития РТПХ, такая трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК) осложняется высоким риском развития рецидива и высокой смертностью от инфекционных осложнений. Для селективного истощения Т-клеток был разработан метод профилактики РТПХ, основанный на использовании высоких доз циклофосфамида (посттрансплантационный циклофосфамид, ПТ-ЦФ). При введении ПТ-ЦФ в Д+3 и Д+4 после трансплантации происходит удаление аллореактивных Т-клеток, что приводит к низкой частоте острой и хронической РТПХ и хорошему противоопухолевому контролю. Этот метод позволил преодолеть HLA-барьер и приблизить показатели выживаемости после гаплоТГСК к таковым при HLA-идентичной трансплантации. В настоящем обзоре представлены фармакологические основы биологических эффектов ПТ-ЦФ, а также результаты анализа ключевых клинических исследований по его применению при аллоТГСК.

Post-Transplantation Cyclophosphamide: From Pharmacological Principles to Clinical Practice

A.A. Kravtsova*, *M.Yu. Drokov

National Research Center for Hematology, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167

ABSTRACT

Despite a considerable increase in the number of bone marrow donor registries, only 16–75 % of patients potentially have a fully matched unrelated donor, and an HLA-matched donor is not easy to find even among family members. Historically, the use of partially HLA-matched related (haploidentical) donors have been limited due to the high incidence of graft-versus-host disease (GvHD), high non-relapse mortality, and low overall survival rates. Efforts to improve the results of haploidentical transplantation were aimed at the depletion of graft T-cells. Although the *ex vivo* T-cell depletion virtually eliminates the possibility of GvHD, such allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) is associated with a high relapse risk and high mortality from infectious complications. To selectively deplete T-cells, a GvHD prevention method was elaborated, which uses high doses of cyclophosphamide (post-transplantation cyclophosphamide, PTCy). The administration of PTCy on Day +3 and Day +4 after transplantation results in elimination of alloreactive T-cells, which considerably reduces the incidence of acute and chronic GvHD and improves antitumor control. This method allowed to overcome the HLA barrier and to achieve survival rates after haplo-HSCT similar to those after HLA-matched transplantation. This review also addresses the pharmacological basis of biological effects of PTCy and analyzes the key clinical findings on the use of PTCy in allo-HSCT.

© «Практическая медицина» 2026. Данная статья распространяется на условиях «открытого доступа», в соответствии с лицензией CC BY-NC-SA 4.0 («Attribution-NonCommercial-ShareAlike» / «Атрибуция-Некоммерчески-СохранениеУсловий» 4.0), которая разрешает неограниченное некоммерческое использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника. Чтобы ознакомиться с полными условиями данной лицензии на русском языке, посетите сайт: https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.ru

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: посттрансплантационный циклофосфамид, ПТ-ЦФ, циклофосфамид, алло-ТГСК, РТПХ, профилактика РТПХ.

KEYWORDS: post-transplantation cyclophosphamide, PTCy, cyclophosphamide, allo-HSCT, GvHD, GvHD prevention.

Получено: 11 декабря 2025 г.
Принято в печать: 1 сентября 2026 г.

Received: December 11, 2025
Accepted: September 1, 2026

Для переписки: Анна Александровна Кравцова, Новый Зыковский пр-д, д. 4, Москва, Российская Федерация, 125167; тел.: +7(916)589-18-27; e-mail: kravtsovaanna95@gmail.com

For correspondence: Anna Aleksandrovna Kravtsova, 4 Novyi Zykovskii pr-d, Moscow, Russian Federation, 125167; Tel.: +7(916)589-18-27; e-mail: kravtsovaanna95@gmail.com

Для цитирования: Кравцова А.А., Дроков М.Ю. Посттрансплантационный циклофосфамид: от фармакологических основ к клинической практике. Клиническая онкогематология. 2026;19(4):453–63. doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-453-463.

For citation: Kravtsova A.A., Drokov M.Yu. Post-Transplantation Cyclophosphamide: From Pharmacological Principles to Clinical Practice. Clinical oncohematology. 2026;19(4):453–63. (In Russ). doi: 10.21320/2500-2139-2026-19-4-453-463.

ВВЕДЕНИЕ

Некоторое время назад полное соответствие донора и реципиента по системе HLA считалось догмой для трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (аллоТГСК), поскольку это позволяло «биологически» ограничить частоту развития таких опасных осложнений, как реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ) и несостоятельность трансплантата [1]. Однако даже сегодня, несмотря на значительное увеличение регистров доноров костного мозга, только 16–75 % пациентов (в зависимости от этнической принадлежности) потенциально имеют полностью совместимого неродственного донора, что ограничивает доступность этого метода лечения [2]. По этой причине было предпринято много попыток разработать безопасный протокол трансплантации от частично совместимых и гаплоидентичных доноров, которые, к сожалению, не улучшали показатели выживаемости больных: смертность от тяжелой РТПХ оставалась крайне высокой и превышала 50 % [3]. Тем не менее последние достижения в исследовании иммунной толерантности, индуцированной циклофосфамидом, привели к созданию метода профилактики РТПХ на основе этого препарата, что позволило приблизить показатели выживаемости после аллоТГСК от частично совместимого донора к таковым при полностью совместимой трансплантации [4, 5].

ХИМИЧЕСКОЕ СТРОЕНИЕ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЦИКЛОФОСФАМИДА

Циклофосфамид (ЦФ) — это один из самых успешных синтетических противоопухолевых препаратов. Первые клинические испытания ЦФ по лечению злокачественных опухолей были проведены в 1958 г., а уже в 1959 г. он стал восьмым цитотоксическим препаратом, одобренным Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) [6]. Сегодня, спустя 60 лет после создания, его по-прежнему широко используют в клинической практике в качестве химиотерапевтического и иммуномодулирующего агента [7].

Химические и фармакологические свойства ЦФ крайне важны для понимания его широкого спектра применения. ЦФ относится к классу алкилирующих средств — производных иприта. Попытки синтезировать более селективный аналог азотсодержащих ипритов путем модификации химической структуры привели к появлению ЦФ [8, 9]. Рациональный дизайн ЦФ основывался на создании неактивной молекулы — пролекарства, которое бы превращалось в N-иприт преимущественно в пуле опухолевых клеток за счет расщепления связи фосфор-азот (P–N) фосфамидазой, повышенно экспрессируемой в опухолевых клетках [10]. Однако, после того как была продемонстрирована высокая клиническая эффективность ЦФ, было также показано, что основная активация ЦФ происходит не за счет фосфамидазы, а с помощью цитохрома P450 в печени с образованием 4-гидроксициклофосфамида, который по своей химической природе образует равновесную таутомерную ациклическую форму — альдофосфамид (рис. 1). Эти два промежуточных метаболита легко проникают в клетку путем диффузии через клеточную мембрану, но не проявляют цитотоксических свойств. В зависимости от типа клетки альдофосфамид либо разлагается с образованием цитотоксичного фосфорамида и побочного продукта — акролеина, либо окисляется до неактивного метаболита карбоксифосфамида с помощью альдегиддегидрогеназы (ALDH). Последняя реакция происходит в клетках с высоким уровнем ALDH, например в гемопоэтических стволовых клетках (ГСК). Нужно заметить, что фосфорамид при физиологических значениях pH представлен в виде цвиттер-иона, из-за чего практически не может проникать внутрь клетки. Таким образом, относительно неполярные 4-гидроксициклофосфамид и альдофосфамид служат для доставки активного фосфорамида в клетки, где он и проявляет свои цитотоксические свойства за счет образования внутри- и межцепочечных сшивок в ДНК, в то время как акролеин служит основной причиной такого серьезного побочного явления, как геморрагический цистит [11].

Семейство ALDH состоит по крайней мере из 17 различных ферментов. Эти НАДФ-зависимые ферменты окисляют алифатические и ароматические альдегиды в соответствующие карбоновые кислоты. Считается, что за детоксикацию альдофосфамида ответственна главным образом изоформа ALDH1A1. Основная функция этого фермента заключается в биосинтезе ретиноевой кислоты из ретинола: алкогольдегидрогеназа окисляет ретинол в ретинальдегид, ALDH1A1 окисляет ретинальдегид в ретиноевую кислоту, которая необходима для клеточной дифференцировки и роста [12]. Именно поэтому клетки с высоким пролиферативным потенциалом, особенно клетки слизистой кишечника и ГСК, гиперэкспрессируют ALDH1A1 и, как следствие, относительно устойчивы к ЦФ. И наоборот, ЦФ цитотоксичен для зрелых предшественников кроветворных клеток, в т. ч. лимфоцитов, которые содержат ALDH1A1 в низкой концентрации [13]. Таким образом, ЦФ оказывает меньшее побочное действие на костный мозг и ЖКТ, чем, например, мелфалан.

ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ СВОЙСТВА ЦИКЛОФОСФАМИДА

Помимо цитотоксических ЦФ имеет иммуномодулирующие свойства, в частности иммуносупрессивный эффект при использовании в высоких дозах. Этот факт лег в основу протокола индукции толерантности при несовместимой по системе HLA аллоТГСК. Этот метод был назван посттрансплантационным циклофосфамидом (ПТ-ЦФ) и представляет собой результат более чем 50-летних тщательных исследований, направленных на создание иммунной толерантности у взрослого человека.

ЦФ-опосредованная толерантность является примером более широкого феномена иммунной толерантности, вызванной лекарственными препаратами, которую впервые продемонстрировали в 1959 г. R. Schwartz и W. Dameshek [14]. Исследователи показали, что у кроликов развивается иммунный механизм элиминации человеческого сывороточного альбумина (ЧСА) из крови после повторных внутривенных инъекций этого белка. Данный феномен исчезает у наивных кроликов при введении ЧСА с последующими 2-недельными инъекциями 6-меркаптопурина. Таким образом, R. Schwartz и W. Dameshek продемонстрировали возможность фармакологического контроля выработки антител в ответ на антигенную стимуляцию и создание лекарственно-индуцированной иммунной толерантности.

В 1963 г. M.C. Berenbaum и I.N. Brown впервые продемонстрировали влияние ЦФ на аллогенный ответ [15]. В эксперименте на мышах авторы вводили ЦФ (200 мг/кг внутрибрюшинно) до или после пересадки аллогенного кожного трансплантата, не совпадающего по главному комплексу гистосовместимости (MHC) [16]. Интересно, что ЦФ был максимально эффективен, если его вводили в период с Д0 по Д+4 после трансплантации. Медиана выживаемости трансплантата в таком случае составляла 19,9–23,5 дня. Медиана была ниже как в период введения ЦФ с Д–4 по Д0

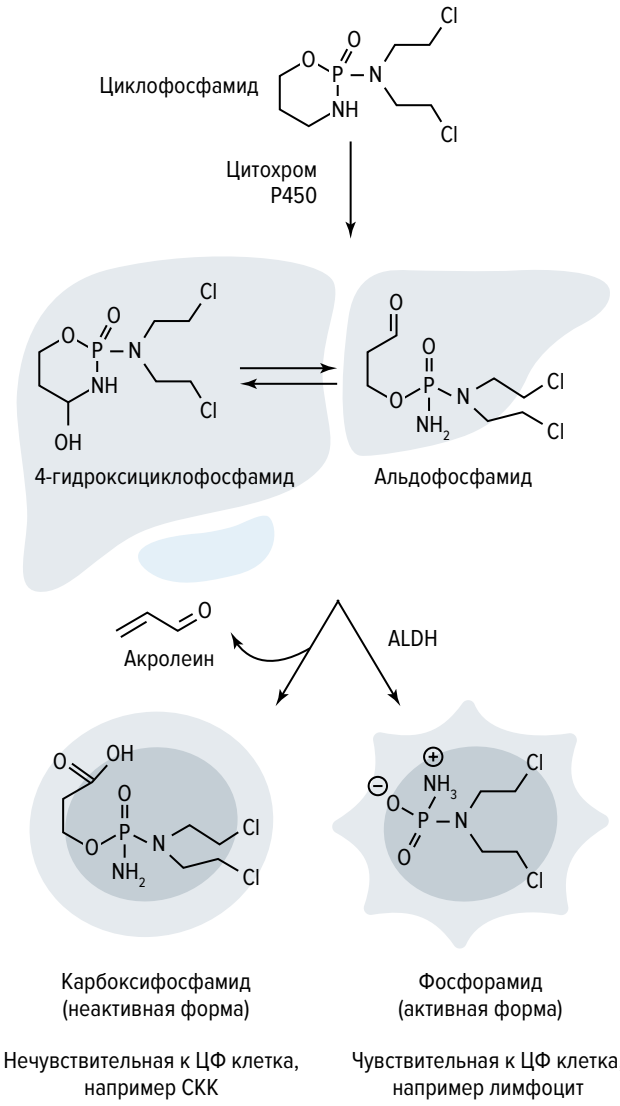

Рис. 1. Метаболизм циклофосфамида (описание в тексте)
ALDH — альдегиддегидрогеназа; СКК — стволовая клетка крови; ЦФ — циклофосфамид.

Fig. 1. Metabolism of cyclophosphamide (see text)
ALDH — aldehyde dehydrogenase; CKK — blood stem cell; ЦФ — cyclophosphamide.

(14,4–17,7 дня), так и в Д+6 (16,8 дня). Эти результаты позволили предположить, что иммунная толерантность, опосредованная ЦФ, не только обусловлена глобальной, неспецифической иммуносупрессией, но и зависит от интервала времени между пересадкой и введением препарата.

Дальнейшие *in vivo* исследования на мышах показали, что введение ЦФ совместно с овечьими эритроцитами предотвращало выработку мышиных антител к овечьим эритроцитам при последующих трансфузиях. Однако, если вместе с ЦФ вводили бычьи или кроличьи эритроциты, у мышей сохранялась способность вырабатывать антитела к овечьим эритроцитам. Эти данные позволили сделать вывод о том, что, во-первых, стимуляция определенным антигеном приводит к пролиферации определенного клона лимфоцитов, а во-вторых, что ЦФ обладает избирательной токсичностью по отношению к клеткам, подвергающимся антиген-стимулированной пролиферации [17].

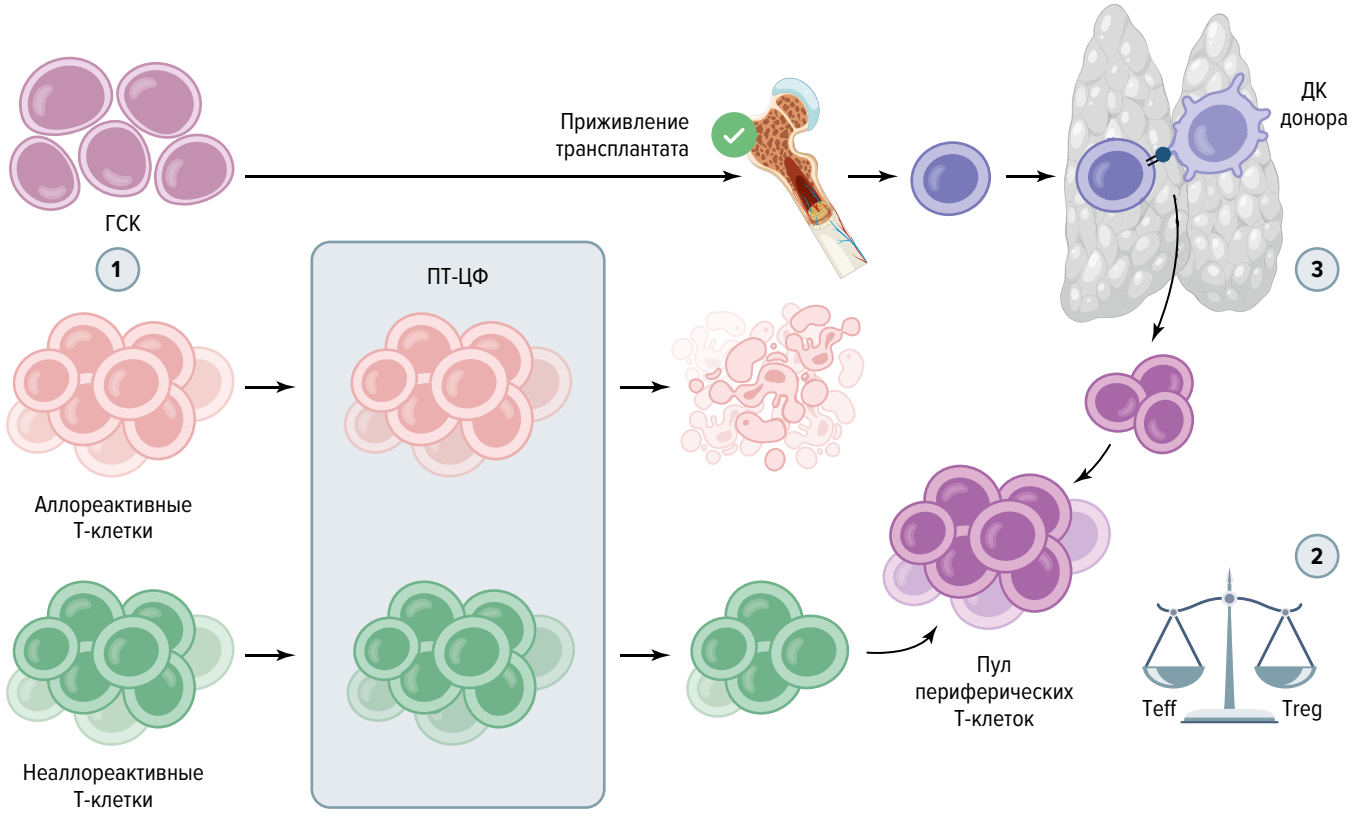

Рис. 2. Механизм индукции толерантности с помощью высокодозного циклофосфамида (описание в тексте)
1, 2, 3 — этапы индукции толерантности; Teff — эффекторные Т-клетки; Treg — регуляторные Т-клетки; ГСК — гемопоэтические стволовые клетки; ДК — дендритные клетки; ПТ-ЦФ — посттрансплантационный циклофосфамид.

Fig. 2. The mechanism of tolerance induction by high-dose cyclophosphamide (see text)
1, 2, 3 — tolerance induction stages; Teff — effector T-cells; Treg — regulatory T-cells; ГСК — hematopoietic stem cells; ДК — dendritic cells; ПТ-ЦФ — post-transplantation cyclophosphamide.

Спустя десятилетия ЦФ был применен для индукции толерантности в мышиных моделях при трансплантации аллогенного костного мозга [18]. Обнаружено, что ПТ-ЦФ, вводимый на 2-й день после немиелоаблативного режима кондиционирования с последующей аллоТГСК в Д0, связан с устойчивым приживлением трансплантата у 100 % мышей.

В настоящее время, согласно данным, накопленным в исследованиях *in vivo*, считается, что установлению двунаправленной толерантности (нивелирование реакциями «трансплантат против хозяина» и «хозяин против трансплантата») с помощью ПТ-ЦФ способствует целый ряд механизмов и этот многоступенчатый процесс проходит через несколько последовательных этапов (рис. 2).

Развитие толерантности через индукцию донорского гемопоэтического химеризма с помощью ПТ-ЦФ можно рассматривать как трехэтапный процесс (см. рис. 2). Первый этап (*1*) происходит в случае, когда аллореактивные Т-клетки начинают активно пролиферировать. Репликативный синтез ДНК делает аллореактивные пролиферирующие Т-клетки уникально чувствительными к ЦФ, за счет чего как донорские, так и хозяйские аллореактивные Т-клетки избирательно элиминируются с помощью ПТ-ЦФ. Поскольку степень клональной элиминации при использовании ПТ-ЦФ неизвестна и, вероятно, является неполной, особенно в условиях несовпадения по HLA, существует необходимость сдерживания выживших аллореактивных Т-клеточных клонов. Этот контроль осуществляется с помощью других иммуносупрессивных препаратов, назначаемых с Д+5 после аллоТГСК. После приживления трансплантата наступает переходный период (*2*), в ходе которого аллореактивные и регуляторные силы приходят в равновесие и начинает действовать центральная толерантность (*3*), которая предшествует развитию полной толерантности. Третий этап характеризуется интратимической клональной элиминацией антихозяйских Т-клеток, развившихся из донорских ГСК. Появившиеся *de novo* в тимусе Т-клетки также впоследствии вносят свой вклад в пул периферических Т-клеток и влияют на клинические исходы (отторжение трансплантата или РТПХ), хотя этот эффект может быть и отсрочен на несколько месяцев или даже лет после аллоТГСК. Окончательное развитие полной толерантности и включение механизмов, поддерживающих баланс между эффекторными (Teff) и регуляторными Т-клетками (Treg), приводит к возможной отмене всех иммунодепрессантов.

Первый этап, называемый клональной элиминацией, заключается в селективном удалении пролиферирующих на периферии аллоантиген-стимулированных Т-клеток донора, перенесенных вместе с ГСК, и Т-клеток хозяина, выживших после кондиционирования. Было показано, что аллореактивные Т-клетки к Д+3 после аллоТГСК преимущественно происходят из наивных Т-клеток (T_N) CD45RA+ и быстро исчезают после действия ПТ-ЦФ [13, 19]. Однако в других иссле-

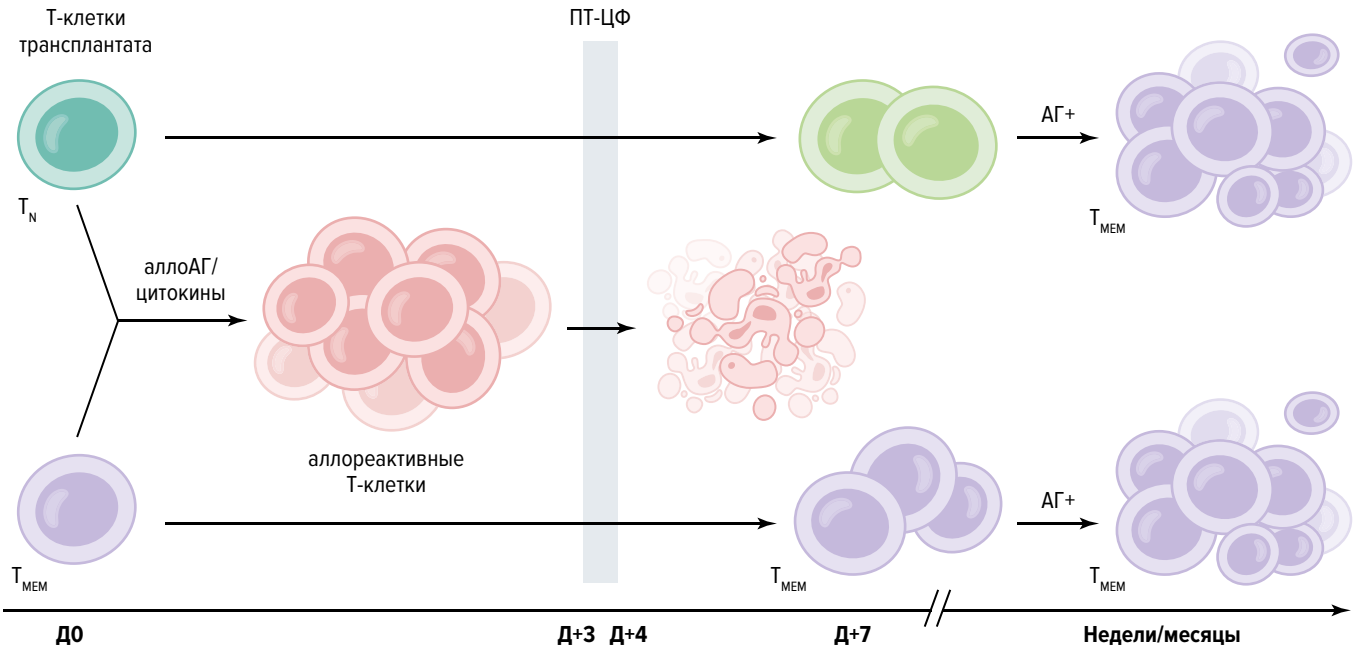

Рис. 3. Модель клеточных механизмов, приводящих к восстановлению Т-клеток после гаплоТГСК и ПТ-ЦФ (описание в тексте)
$T_{МЕМ}$ — Т-клетки памяти; T_N — наивные Т-клетки; АГ — антиген; ПТ-ЦФ — посттрансплантационный циклофосфамид.

Fig. 3. Model of cell mechanisms by which T-cells recover after haplo-HSCT and PTCy (see text)
$T_{МЕМ}$ — memory T-cells; T_N — naïve T-cells; АГ — antigen; ПТ-ЦФ — post-transplantation cyclophosphamide.

дованиях отмечается, что ПТ-ЦФ действует преимущественно на аллореактивные Т-клетки памяти ($T_{МЕМ}$; CD45RO+) [20]. Данное разногласие было решено в работе A. Roberto и соавт. [21]. Исследователи показали, что при активации Т-клеток происходит быстрая потеря CD45RA и повышается экспрессия CD45RO. Кроме того, при инкубации высокоочищенных T_N и $T_{МЕМ}$ с антигенпрезентирующими клетками авторы выявили повышение пролиферативной активности в обеих фракциях Т-клеток. Эти результаты указывают на то, что к Д+3 после аллоТГСК происходит экспансия ПТ-ЦФ-чувствительной популяции Т-лимфоцитов, определяемой по фенотипу клеток памяти, которая содержит клетки, происходящие как из T_N, так и из $T_{МЕМ}$ (рис. 3).

Ранняя реконституция Т-клеточного звена после аллоТГСК зависит от персистенции и функции Т-клеток, которые были адоптивно перенесены вместе с трансплантатом (см. рис. 3). ПТ-ЦФ в Д+3 и Д+4 эффективен в отношении аллореактивного ответа, обусловленного экспансией аллореактивной популяции Т-лимфоцитов, которая состоит из клеток, происходящих как из T_N, так и из $T_{МЕМ}$. Те перенесенные T_N или $T_{МЕМ}$, которые выживают после ПТ-ЦФ, далее формируют пул периферических Т-клеток в ранние сроки после аллоТГСК. Более того, донорские T_N, специфичные к экзогенным и опухолевым антигенам, сохраняясь в организме хозяина в виде $T_{МЕМ}$, впоследствии могут дифференцироваться в Teff в присутствии антигена и опосредовать антигенный ответ.

Клональная элиминация аллореактивных Т-клеток происходит в первые несколько дней после введения ЦФ, а это позволяет предположить, что такой подход явно отличается от других стратегий, используемых для индукции толерантности, где целевая делеция происходит более постепенно [22]. Таким образом, в условиях большого количества аллореактивных Т-клеток, например при не полностью совместимых трансплантациях, цитотоксический эффект ПТ-ЦФ может оказаться более выгодным, чем другие нецитотоксические подходы для индукции толерантности.

Учитывая, что ЦФ также индуцирует апоптоз покоящихся Т-клеток [23], фаза индукции толерантности, вызванной ПТ-ЦФ, характеризуется, с одной стороны, селективной аллоделецией, а с другой — неспецифическим элиминированием Т-клеточного звена. Общий уровень истощения Т-клеток после ПТ-ЦФ неизвестен и, вероятно, зависит от таких факторов, как индивидуальные вариации метаболизма препарата и внутренние характеристики Т-клеток. Несмотря на отсутствие данных о связи между фармакокинетикой ЦФ и истощением Т-клеток, существует несколько исследований, которые подтверждают дифференциальную чувствительность Т-клеток к ЦФ-опосредованному киллингу. Так, относительная устойчивость донорских Teff к ПТ-ЦФ была продемонстрирована на мышиных моделях, когда предварительная иммунизация донора против аллоантигенов реципиента вызывала потерю толерогенных свойств ПТ-ЦФ [24, 25]. Это имеет значение с клинической точки зрения, поскольку сохранение донорских неаллореактивных Т-клеток может обеспечить реципиенту временный иммунитет для борьбы с инфекциями в ранний срок после трансплантации [26].

Следующий этап в формировании иммунной толерантности после ПТ-ЦФ заключается в установлении периферической толерантности. Здесь задействовано несколько механизмов — от клональной элиминации и анергии до иммуносупрессии, опосредованной

инфекциями и Treg (CD4+Foxp3+) [27]. Показано, что в результате клональной делеции, несмотря на элиминирование аллореактивных Т-лимфоцитов CD4+, донорские Т-клетки CD4+Foxp3+ выживают и быстро восстанавливаются после аллоТГСК. Это явление объясняется высоким уровнем экспрессии ALDH Т-регуляторными клетками. В ряде работ исследовалась значимость Treg в посттрансплантационный период после ПТ-ЦФ [28–30]. В условиях несовместимости по МНС авторы изучили роль Treg, используя адоптивный перенос наивных спленоцитов реципиента химерным мышам с прижившимся трансплантатом кожи (2-недельные химеры). В этом случае трансфузия спленоцитов приводила к быстрому отторжению трансплантатов у химер, у которых толерантность была индуцирована ПТ-ЦФ [28]. В последующих экспериментах авторы показали, что адоптивный перенос клеток селезенки от 10-недельных химер наивным реципиентам приводит к полному и длительному выживанию кожных аллотрансплантатов. Однако этот эффект может отсутствовать при делеции Т-клеток CD4+ (в т. ч. и CD4+ Treg) [29]. Эти эксперименты позволили сделать следующие выводы: 1) иммунная толерантность на ранних стадиях после ПТ-ЦФ может быть легко отменена наивными донорскими Т-клетками; 2) роль Т-регуляторного звена для поддержания иммунной толерантности очень велика [31–33].

Эти данные подтверждаются исследованиями на мышах. Показано, что истощение Treg вызывает РТПХ, несмотря на введение ПТ-ЦФ, а адоптивный перенос Treg спасает мышей от РТПХ [34, 35]. Кроме того, обнаружено, что у пациентов с РТПХ увеличено количество Treg, что может свидетельствовать о высокой пролиферации этих клеток для уменьшения выраженности протекающего аллореактивного процесса. Таким образом, экспансия Treg объясняет тот факт, что большинство случаев острой РТПХ (оРТПХ) после аллоТГСК с использованием ПТ-ЦФ в качестве индуктора толерантности не прогрессирует до III–IV степени или не переходит в хроническую РТПХ (хРТПХ) [36].

Третья стадия в развитии ЦФ-индуцированной толерантности называется центральной делецией и заключается в интратимической элиминации аллореактивных Т-лимфоцитов, развившихся из ГСК донора. Этот механизм, преимущество которого в том, что он не может быть нарушен связыванием Т-клеточного рецептора и/или инфекциями, необходим для поддержания пожизненной толерантности после аллоТГСК. Существование интратимической клональной элиминации после ПТ-ЦФ было подтверждено на мышиных моделях аллоТГСК с ПТ-ЦФ [37]. Было показано, что стабильное приживление донорских ГСК у реципиента приводит к установлению интратимического химеризма за счет репопуляции тимуса дендритными клетками донора, которые представляют *de novo* антигены хозяина образовавшимся донорским Т-клеткам. В результате Т-лимфоциты, экспрессирующие Т-клеточные рецепторы, специфичные к антигенам хозяина, подвергаются интратимической клональной элиминации.

Таким образом, ПТ-ЦФ после индукции периферической толерантности способствует долгосрочной и более полной иммунной толерантности, которая поддерживается интратимической элиминацией. Возникающие *de novo* в тимусе Т-клетки наряду с теми, которые изначально были перенесены с трансплантатом, образуют общий пул периферических Т-клеток и через баланс Treg/Teff определяют клинические исходы после трансплантации.

Результаты всех перечисленных выше работ послужили основанием для проведения клинических исследований по использованию ЦФ в гаплоидентичных аллоТГСК у пациентов с плохим прогнозом. Так, L. Luznik и соавт. опубликовали способ элиминации аллореактивных Т-клеток у реципиентов гаплоидентичной ТГСК, позволивший достичь успешного приживления трансплантата и свести к минимуму развитие РТПХ [38]. Этот способ заключался в введении высоких доз ЦФ (50 мг/кг) в Д+3 и Д+4 после инфузии аллогенных ГСК. Такой подход позволил получить сопоставимые данные по частоте РТПХ как при HLA-идентичных, так и гаплоидентичных ТГСК [39].

ОСНОВНЫЕ ТОКСИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЦИКЛОФОСФАМИДА

Дозировка и, следовательно, профиль токсичности ЦФ сильно варьируют в зависимости от показаний. Низкие дозы ЦФ вызывают меньше нежелательных явлений в ранний срок после применения, но длительное его использование (> 6 мес.) может приводить к существенной хронической токсичности. И наоборот, применение высоких доз ЦФ вызывает развитие острой токсичности, но также уменьшает риск хронических токсических эффектов [40].

Гематологическая токсичность

Миелосупрессия — это наиболее распространенный дозозависимый токсический эффект ЦФ. Глубокая панцитопения развивается после приема высоких доз ЦФ, однако в течение 2–3 нед. у пациентов с нормальным резервом костного мозга происходит восстановление показателей гемограммы. Такая же ситуация характерна и при использовании донорских ГСК, что на практике наблюдается при аллоТГСК с использованием ПТ-ЦФ.

Кардиотоксичность

Кардиотоксичность — это дозолимитирующий эффект ЦФ. Как правило, он возникает после лечения высокими дозами и имеет различную степень проявлений — от клинически незначимых до фатальных. Основными признаками дозозависимой кардиотоксичности ЦФ являются патологические изменения в микрососудах миокарда, некроз кардиомиоцитов и интерстициальные кровоизлияния. Хотя ранее считалось, что главной причиной развития кардиологических осложнений является оксидативный стресс, в настоящее время установлено участие множества сигнальных путей и процессов в нем. Среди них воспаление миокарда, апоптоз кардиомиоцитов, повреждение эндотелия, изменения белков связывания жирных кислот сердца (H-FABP) и нарушение

продукции аденозинтрифосфата (АТФ). Молекулярные механизмы кардиотоксичности связаны с изменениями в таких сигнальных путях, как Nrf2/ARE, Akt/GSK-3β/NFAT/кальциневрин, p53/p38MAPK, NF-κB/TLR-4 и фосфоламбан/SERCA-2a. Метаболиты ЦФ, такие как акролеин, вызывают истощение антиоксидантных резервов, нарушение сократимости миокарда, повреждение эндотелия и усиление воспалительных и апоптотических процессов. Эти изменения способствуют развитию кардиомиопатии, инфаркта миокарда и сердечной недостаточности [41].

Примерно у 45 % реципиентов ГСК наблюдается преходящая бессимптомная левожелудочковая недостаточность [42]. Кроме того, могут возникать пароксизмы аритмии и небольшие плевральные и перикардиальные выпоты. В некоторых случаях развивались симптомы застойной сердечной недостаточности, но они носили обратимый характер. Наиболее тяжелой формой кардиотоксичности ЦФ является геморрагический некротический перикардит и миокардит, частота определения которого, как сообщается, менее 1–9 % [43]. Однако в большинстве трансплантационных центров геморрагический миокардит встречается в менее 0,1 % случаев. Данный синдром возникает внезапно через несколько дней после инфузии ЦФ и приводит к летальному исходу. Перикардит и миокардит проявляются тяжелой застойной сердечной недостаточностью, снижением вольтажа на ЭКГ, кардиомегалией, плевральным и перикардиальным выпотами [44].

Уротоксичность

Самое частое осложнение после использования ЦФ со стороны мочевыделительной системы — геморрагический цистит [45], но также описаны случаи развития фиброза мочевого пузыря либо переходноклеточного или плоскоклеточного рака.

Геморрагический цистит может возникнуть в ранние или поздние сроки после введения ЦФ. Ранний геморрагический цистит, как уже отмечалось, вызван накоплением в мочевом пузыре продукта метаболизма ЦФ — акролеина [46]. Патогенез акролеинового токсического поражения мочевого пузыря можно условно разделить на три этапа [47]:

1) проникновение акролеина в уротелиальные клетки;
2) активация внутриклеточной продукции реактивных форм кислорода и оксида азота. Это происходит напрямую или через активацию NF-κB и AP-1, что приводит к образованию пероксинитрита;
3) повреждение клеточных компонентов пероксинитритом. Повышенный уровень пероксинитрита вызывает липидную пероксидацию, окисление белков и разрывы ДНК. Это активирует поли(АДФ-рибоза)-полимеразу (PARP), участвующую в восстановлении ДНК. Однако чрезмерная активация PARP приводит к истощению НАД+ и АТФ, что в конечном счете вызывает некротическую гибель клеток.

Для уменьшения уротоксичности акролеина используют массивную инфузионную нагрузку, форсированный диурез, а также препарат месна (2-меркаптоэтансульфоновая кислота), который, взаимодействуя с акролеином, нейтрализует его.

Геморрагический цистит на более поздних сроках после введения ЦФ возникает у 20–25 % пациентов и в большинстве случаев имеет вирусную этиологию (BK/JC-вирусы или аденовирусы) вследствие вторичного иммунодефицита у больного [48, 49]. Кроме того, возможно развитие бактериального и смешанного (как вирусного, так и бактериального) геморрагического цистита. По данным ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, у 14,6 % реципиентов аллоТГСК был диагностирован геморрагический цистит: в 46,9 % случаев — вирусной этиологии, в 11,7 % — бактериальной, в 14,7 % — смешанной. Статистически незначимым фактором риска развития геморрагического цистита является выполнение аллоТГСК от неродственного частично совместимого или гаплоидентичного донора (p = 0,002) [50].

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПО ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПТ-ЦФ ПРИ аллоТГСК

Роль ПТ-ЦФ в профилактике РТПХ

До недавнего времени гаплоидентичные трансплантации (гаплоТГСК) выполнялись исключительно при отсутствии HLA-совместимого родственного или неродственного донора. В первом клиническом исследовании, которое было проведено в 2008 г. L. Luznik и соавт., 68 пациентов были включены в протокол гаплоТГСК с использованием немиелоаблативного режима кондиционирования и ПТ-ЦФ в качестве профилактики РТПХ. Частота несостоятельности трансплантата, оРТПХ II–IV степени, оРТПХ III–IV степени и хРТПХ составила 13, 34, 6 и 15 % соответственно [38]. Вслед за этим было проведено многоцентровое исследование II фазы для сравнения исходов гаплоТГСК с ПТ-ЦФ и трансплантации двух единиц пуповинной крови (dUCBT). Оказалось, что смертность вне рецидива в течение 1 года составила 7 и 24 %, а 1-летняя ОВ — 62 и 54 % после гаплоТГСК с ПТ-ЦФ и dUCBT-ТГСК соответственно [51].

После указанных выше анализов было опубликовано множество данных из ретроспективных исследований, в которых сравнивали HLA-идентичную ТГСК и гаплоТГСК с ПТ-ЦФ. Все они подтверждают, что после внедрения ПТ-ЦФ частота оРТПХ при гаплоТГСК была либо сходной [52–57], либо значительно ниже (p < 0,001) [58, 59] по сравнению с HLA-совместимой ТГСК. Частота оРТПХ II–IV степени составляла 24–50 % после HLA-совместимой родственной ТГСК (MRD), 19–50 % после HLA-совместимой неродственной ТГСК (MUD) и 14–43 % после гаплоТГСК [17, 53–55, 58, 59]. Частота развития оРТПХ III–IV степени после MRD-, MUD- и гаплоТГСК была также сходной — 4–8, 4–13 и 0–11 % соответственно [53, 55, 59]. Важно отметить, что наблюдались либо значительное снижение [17, 55], либо тенденция к снижению [53, 54, 58, 59] частоты хРТПХ после гаплоТГСК по сравнению с HLA-совместимой ТГСК. Необходимо подчеркнуть, что снижение уровня хРТПХ связано именно с применением ПТ-ЦФ, поскольку столь же низкие показатели хРТПХ отмечались после HLA-совместимой ТГСК с

миелоаблативным режимом кондиционирования и монотерапией ПТ-ЦФ для профилактики РТПХ [60].

ПТ-ЦФ позволил уменьшить смертность вне рецидива по сравнению с гаплоТГСК с модифицируемым трансплантатом. Кроме того, показатели смертности вне рецидива либо существенно не отличались [17, 53, 55, 58, 61], либо были значительно ниже (p = 0,02) [54] после гаплоТГСК по сравнению с MRD- и MUD-ТГСК — 4–24, 6–24 и 10–35 % соответственно [53, 55, 61, 62]. Более того, смертность вне рецидива после гаплоТГСК с ПТ-ЦФ была сопоставимой при разных режимах кондиционирования [53, 55, 58, 59].

К сожалению, несмотря на значительное улучшение показателей выживаемости после аллоТГСК за последние десятилетия, рецидив остается наиболее частой причиной неудач этого метода лечения. Так, у пациентов с острым миелоидным лейкозом (ОМЛ) или миелодиспластическим синдромом после MRD-, MUD- или гаплоТГСК, получавших одинаковые режимы кондиционирования, не было выявлено существенных различий в частоте рецидивов — 28, 23 и 33 % соответственно (p = 0,75) [60]. В другом исследовании, посвященном только ОМЛ, установлено, что MUD- или гаплоТГСК после миелоаблативного режима кондиционирования ассоциируются с одинаковым риском развития рецидива [58]. Кроме того, при периферических Т-клеточных лимфомах частота рецидивов в течение 1-го года после MRD-ТГСК с миелоаблативным режимом составляла 38 %, а после гаплоТГСК с немиелоаблативным режимом — 34 % [61]. В другом небольшом исследовании частота рецидивов неходжкинских лимфом после гапло- или MUD-ТГСК с немиелоаблативным режимом кондиционирования была сопоставимой — 19 и 20 % соответственно [59]. Однако при лимфоме Ходжкина частота рецидивов или прогрессирования после гаплоТГСК с ПТ-ЦФ была значительно ниже по сравнению с MRD-ТГСК (40 *vs* 56 %; p = 0,01) и MUD-ТГСК (40 *vs* 63 %; p = 0,03) [62].

При сравнении всех потенциальных источников трансплантата не было выявлено различий в 4-летней ОВ после гаплоТГСК с ПТ-ЦФ, MRD-, MUD- и dUCB-ТГСК — 53, 45, 43 и 34 % соответственно (p = 0,10). При многофакторном анализе ОВ после dUCB-ТГСК была значимо ниже (p = 0,03), но не различалась в группах после гапло- и MRD-ТГСК (p = 0,80) [17].

Исследования комбинации ПТ-ЦФ с другими иммуносупрессивными препаратами для профилактики РТПХ

В то время как многие исследования уже убедительно продемонстрировали, что высокая доза ЦФ, введенная в ранний срок после ТГСК, не влияет на приживление трансплантата и уменьшает риск РТПХ, во многих трансплантационных центрах комбинация препаратов такролимус/метотрексат (Tac/MTX) остается стандартом профилактики оРТПХ.

Как уже отмечалось, L. Luznik и соавт. впервые показали высокую эффективность ПТ-ЦФ в качестве профилактики РТПХ. Помимо самого ПТ-ЦФ авторы использовали комбинацию такролимуса и микофенолата мофетила (MMF) с 5-го дня после аллоТГСК для поддержания иммунной толерантности [38].

В многоцентровом исследовании II фазы BMT CTN 1203 изучалась эффективность трех режимов профилактики РТПХ: Tac/MMF/ПТ-ЦФ, Tac/MTX/бортезомиб и Tac/MTX/маравирок в сравнении с контрольной группой Tac/MTX. В этой работе лишь при использовании комбинации Tac/MMF/ПТ-ЦФ было показано статистически незначимое увеличение выживаемости без РТПХ и рецидива по сравнению с контролем (43 *vs* 34 %; отношение рисков [ОР] 0,72; 95%-й доверительный интервал [95% ДИ] 0,54–0,94; p = 0,04) [16]. В многоцентровом исследовании III фазы HOVON-96 сравнивали эффективность циклоспорин-содержащих схем (ПТ-ЦФ/CSA и CSA/MMF) профилактики РТПХ в HLA-идентичной родственной и неродственной ТГСК. Показано, что использование схемы ПТ-ЦФ/CSA статистически незначимо снижает вероятность развития острой и хронической РТПХ, не влияя на вероятность развития рецидива, что приводит к повышению выживаемости без РТПХ и рецидива (45 *vs* 21 %; p < 0,001) [64]. В российском одноцентровом исследовании сравнивали эффективность ПТ-ЦФ/Tac/MMF и антитимоцитарного иммуноглобулина (АТГ) в сочетании с Tac/MMF(MTX) при неродственной полностью и частично совместимой ТГСК [65]: кумулятивная частота оРТПХ II–IV степени (19 *vs* 45 %; p = 0,0003), III–IV степени (4 *vs* 27 %; p < 0,0001) и хРТПХ (16 *vs* 65 %; p < 0,0001) была значительно ниже в группе ПТ-ЦФ по сравнению с группой АТГ. Кроме того, в когорте с ПТ-ЦФ-профилактикой РТПХ статистически незначимо ниже были смертность без рецидива (16 *vs* 36 %; ОР 0,55; 95% ДИ 0,34–0,89; p = 0,005) и более высокие показатели общей выживаемости (69 *vs* 40 %; ОР 0,43; 95% ДИ 0,26–0,70; p = 0,0007), бессобытийной выживаемости (65 *vs* 38 %; ОР 0,49; 95% ДИ 0,31–0,78; p = 0,0006) и выживаемости без РТПХ и рецидива (52 *vs* 12 %; p < 0,0001).

Кроме того, были проведены исследования по оценке эффективности ПТ-ЦФ в качестве единственного препарата для профилактики РТПХ. Так, в проспективном исследовании II фазы, в котором выполняли HLA-идентичные трансплантации костного мозга после кондиционирования в миелоаблативном режиме (бусульфан/ЦФ), высокодозный ЦФ вводили на 3-й и 4-й дни после аллоТГСК в качестве единственного иммуносупрессивного препарата [66]. Кумулятивная частота оРТПХ II–IV степени, оРТПХ III–IV степени и хРТПХ составила 43, 10 и 10 % соответственно. В другом многоцентровом исследовании продемонстрирована эффективность ПТ-ЦФ (в Д+3 и Д+4 после HLA-идентичной трансплантации костного мозга) после кондиционирования в миелоаблативном режиме по схеме флударабин/бусульфан [67]. Суммарная частота оРТПХ II–IV степени, оРТПХ III–IV степени и хРТПХ составила 51, 15 и 14 % соответственно. Таким образом, ПТ-ЦФ в качестве единственного иммуносупрессивного препарата эффективен для профилактики РТПХ после полностью совместимых ТГСК при использовании костного мозга в качестве источника ГСК.

Однако позже в исследовании K.F. Bradstock и соавт. была показана низкая эффективность ПТ-ЦФ в качестве единственного препарата для профилактики РТПХ при ТГСК от полностью совместимых доноров

[68]. Эти результаты подтверждаются также в исследовании EBMT [69], в котором 423 пациента с острым лейкозом были рандомизированы на три группы по схеме профилактики РТПХ: 78 пациентов получали только ПТ-ЦФ (группа 1), 204 — ПТ-ЦФ в сочетании с одним иммунодепрессантом: CSA, или MTX, или MMF (группа 2), 141 — ПТ-ЦФ в сочетании с двумя препаратами: CSA + MTX или CSA + MMF (группа 3). Вероятность 2-летней общей выживаемости в группах 1–3 составила 50,0, 52,2 и 62,4 % соответственно (p = 0,06). При многофакторном анализе показано, что добавление двух препаратов к ПТ-ЦФ связано с уменьшением риска развития тяжелой хРТПХ (ОР 0,25; p = 0,02) и увеличением общей выживаемости (ОР 0,49; p = 0,02). Таким образом, для усиления эффектов ПТ-ЦФ необходимо добавление иммуносупрессивных препаратов [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Немногим меньше 20 лет роль ПТ-ЦФ активно изучается в различных одно- и многоцентровых клинических исследованиях. Проведенные испытания показали эффективность и управляемый профиль безопасности ПТ-ЦФ, что позволило признать этот метод стандартным для профилактики РТПХ при аллоТГСК. С целью индукции толерантности ПТ-ЦФ начали успешно применять в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ уже с 2012 г. [70]. На сегодня гаплоидентичная ТГСК с ПТ-ЦФ — это наиболее доступный вариант аллоТГСК для подавляющего большинства пациентов с заболеваниями системы крови. Применение ПТ-ЦФ привело к высоковоспроизводимым результатам без необходимости специализированной модификации трансплантата. Благодаря селективному истощению аллореактивных Т-клеток и сохранению регуляторных Т-клеток ПТ-ЦФ в комбинации с иммуносупрессивными препаратами позволяет преодолеть HLA-барьер и приблизить показатели выживаемости после гаплоТГСК к таковым при HLA-идентичной трансплантации.

УВЕДОМЛЕНИЯ / ACKNOWLEDGMENT

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

DISCLOSURE. Authors declare no conflicts of interest.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ. Исследование не имело спонсорской поддержки.

FUNDING. This study received no external financial support.

ВКЛАД АВТОРОВ. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE. При этом наибольший вклад распределен следующим образом.

Концепция и дизайн: А.А. Кравцова, М.Ю. Дроков.
Сбор и обработка данных: А.А. Кравцова.
Анализ и интерпретация данных: А.А. Кравцова.
Подготовка рукописи: А.А. Кравцова.
Окончательное одобрение рукописи: М.Ю. Дроков.

AUTHOR CONTRIBUTION. All authors meet the ICMJE criteria for authorship and declare their special contribution as follows:
Conception and design: A.A. Kravtsova, M.Yu. Drokov.
Data collection and processing: A.A. Kravtsova.
Data analysis and interpretation: A.A. Kravtsova.
Manuscript writing: A.A. Kravtsova.
Final approval of manuscript: M.Yu. Drokov.

СОГЛАСИЕ НА ПУБЛИКАЦИЮ. Не требуется.

CONSENT FOR PUBLICATION. Not required.

ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ. Не требуется.

ETHICS APPROVAL. Not required.

ORCID

А.А. Кравцова — https://orcid.org/0009-0003-8861-9106

М.Ю. Дроков — https://orcid.org/0000-0001-9431-8316

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Powles RL, Kay HEM, Clink HM, et al. Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia. Lancet. 1983;321(8325):612–5. doi: 10.1016/S0140-6736(83)91793-2.
2. Gragert L, Eapen M, Williams E, et al. HLA Match Likelihoods for Hematopoietic Stem-Cell Grafts in the U.S. Registry. N Engl J Med. 2014;371(4):339–48. doi: 10.1056/NEJMsa1311707.
3. Szydlo R, Goldman JM, Klein JP, et al. Results of allogeneic bone marrow transplants for leukemia using donors other than HLA-identical siblings. JCO. 1997;15(5):1767–77. doi: 10.1200/JCO.1997.15.5.1767.
4. McCurdy SR, Luznik L. How we perform haploidentical stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide. Blood. 2019;134(21):1802–10. doi: 10.1182/blood.2019001323.
5. Bacigalupo A, Dominietto A, Ghiso A, et al. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and post-transplant cyclophosphamide for hematologic malignancies following a myeloablative conditioning: an update. Bone Marrow Transplant. 2015;50(S2):S37–S39. doi: 10.1038/bmt.2015.93.
6. Chaurasia M, Singh R, Sur S, Flora SJS. A review of FDA approved drugs and their formulations for the treatment of breast cancer. Front Pharmacol. 2023;14:1184472. doi: 10.3389/fphar.2023.1184472.
7. Emadi A, Jones RJ, Brodsky RA. Cyclophosphamide and cancer: golden anniversary. Nat Rev Clin Oncol. 2009;6(11):638–47. doi: 10.1038/nrclinonc.2009.146.
8. Friedman OM, Seligman AM. Preparation of N-Phosphorylated Derivatives of Bis-β-chloroethylamine 1a. J Am Chem Soc. 1954;76(3):655–8. doi: 10.1021/ja01632a006.
9. Brock N, Wilmanns H. Wirkung eines zyklischen N-Lost-Phosphamidesters auf experimentell erzeugte Tumoren der Ratte 1. Dtsch Med Wochenschr. 1958;83(12):453–8. doi: 10.1055/s-0028-1114243.
10. Zimmer H, Sill AD. Nitrogen mustards derived from diazaphosphole-2-oxide. Naturwissenschaften. 1962;49(11):256. doi: 10.1007/BF00601418.
11. Boddy AV, Murray Yule S. Metabolism and Pharmacokinetics of Oxazaphosphorines: Clinical Pharmacokinetics. 2000;38(4):291–304. doi: 10.2165/00003088-200038040-00001.
12. Duester G. Genetic dissection of retinoid dehydrogenases. Chem Biol Interact. 2001;130–132(1–3):469–80. doi: 10.1016/S0009-2797(00)00292-1.
13. Jones R, Barber J, Vala M, et al. Assessment of aldehyde dehydrogenase in viable cells. Blood. 1995;85(10):2742–6. doi: 10.1182/blood.V85.10.2742.bloodjournal85102742.
14. Schwartz R, Dameshek W. Drug-induced Immunological Tolerance. Nature. 1959;183(4676):1682–3. doi: 10.1038/1831682a0.
15. Berenbaum MC, Brown IN. Prolongation of Homograft Survival in Mice with Single Doses of Cyclophosphamide. Nature. 1963;200(4901):84. doi: 10.1038/200084a0.
16. Berenbaum MC, Brown IN. Dose-response relationships for agents inhibiting the immune response. Immunology. 1964;7(1):65–71.

17. Raiola AM, Dominietto A, Di Grazia C, et al. Unmanipulated Haploidentical Transplants Compared with Other Alternative Donors and Matched Sibling Grafts. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(10):1573–9. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.029.
18. Kanate AS, Mussetti A, Kharfan-Dabaja MA, et al. Reduced-intensity transplantation for lymphomas using haploidentical related donors vs HLA-matched unrelated donors. Blood. 2016;127(7):938–47. doi: 10.1182/blood-2015-09-671834.
19. Chérel M, Choufi B, Trauet J, et al. Naïve subset develops the most important alloreactive response among human CD4+ T lymphocytes in Human Leukocyte Antigen-identical related setting. Eur J Haematol. 2014;92(6):491–6. doi: 10.1111/ejh.12283.
20. Cieri N, Peccatori J, Oliveira G, et al. Tracking T Cell Dynamics In The First Month After Haplo-HSCT With Post-Transplant Cyclophosphamide Reveals a Predominant Contribution Of Memory Stem T Cells To The Early Phase Of Immune Reconstitution. Blood. 2013;122(21):4615. doi: 10.1182/blood.V122.21.4615.4615.
21. Roberto A, Castagna L, Zanon V, et al. Role of naive-derived T memory stem cells in T-cell reconstitution following allogeneic transplantation. Blood. 2015;125(18):2855–64. doi: 10.1182/blood-2014-11-608406.
22. Gibbons C, Sykes M. Manipulating the immune system for anti-tumor responses and transplant tolerance via mixed hematopoietic chimerism. Immunol Rev. 2008;223(1):334–60. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00636.x.
23. Strauss G, Osen W, Debatin KM. Induction of apoptosis and modulation of activation and effector function in T cells by immunosuppressive drugs. Clin Exp Immunol. 2002;128(2):255–66. doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.01777.x.
24. Fernandes JF, Rocha V, Labopin M, et al. Transplantation in patients with SCID: mismatched related stem cells or unrelated cord blood? Blood. 2012;119(12):2949–55. doi: 10.1182/blood-2011-06-363572.
25. Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13(1):10–24. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.128.
26. Попова Н.Н., Савченко В.Г. Реконституция Т-клеточного звена иммунной системы у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2020;65(1):24–38. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-24-38. [Popova N.N., Savchenko V.G. Reconstitution of T-cell-mediated immunity in patients after allogeneic stem cell transplantation. Russian journal of hematology and transfusiology. 2020;65(1):24–38. doi: 10.35754/0234-5730-2020-65-1-24-38. (In Russ)]
27. Waldmann H. Tolerance: an overview and perspectives. Nat Rev Nephrol. 2010;6(10):569–76. doi: 10.1038/nrneph.2010.108.
28. Mayumi H, Good RA. Long-lasting skin allograft tolerance in adult mice induced across fully allogeneic (multimajor H-2 plus multiminor histocompatibility) antigen barriers by a tolerance-inducing method using cyclophosphamide. J Exp Med. 1989;169(1):213–38. doi: 10.1084/jem.169.1.213.
29. Kong YY, Eto M, Omoto K, et al. Regulatory T cells in maintenance and reversal of peripheral tolerance in vivo. J Immunol. 1996;157(12):5284–9.
30. Tomita Y, Mayumi H, Eto M, Nomoto K. Importance of suppressor T cells in cyclophosphamide-induced tolerance to the non-H-2-encoded alloantigens. Is mixed chimerism really required in maintaining a skin allograft tolerance? J Immunol. 1990;144(2):463–73.
31. Popova N, Drokov M, Davydova Y, et al. Kinetics of Recovery of Naïve and Memory T Cells in Acute Leukemia Patients after Allogeneic Stem Cell Transplantation Depending on Different GVHD Prophylaxis Regimens. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res. 2024;18(1):33–46. doi: 10.18502/ijhoscr.v18i1.14742.
32. Михальцова Е.Д., Попова Н.Н., Дроков М.Ю. и др. Влияние режимов профилактики РТПХ на восстановление клеточного звена иммунной системы у пациентов после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Медицинская иммунология. 2021;23(5):1125–36. doi: 10.15789/1563-0625-IOG-2167. [Mikhaltsova E.D., Popova N.N., Drokov M.Yu., et al. Impact of graft-versus-host disease prophylaxis on immune reconstitution in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Medical Immunology. 2021;23(5):1125–36. doi: 10.15789/1563-0625-IOG-2167. (In Russ)]
33. Караваева О.С., Дроков М.Ю., Хамаганова Е.Г. Т-регуляторные клетки и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Трансплантология. 2022;14(4):462–75. doi: 10.23873/2074-0506-2022-14-4-462-475. [Karavaeva O.S., Drokov M.Yu., Khamaganova E.G. Regulatory T-cells and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transplantologiya. 2022;14(4):462–75. doi: 10.23873/2074-0506-2022-14-4-462-475. (In Russ)]
34. Scheinberg P, Melenhorst JJ, Brenchley JM, et al. The transfer of adaptive immunity to CMV during hematopoietic stem cell transplantation is dependent on the specificity and phenotype of CMV-specific T cells in the donor. Blood. 2009;114(24):5071–80. doi: 10.1182/blood-2009-04-214684.
35. Schmied S, Richter A, Assenmacher M, Schmitz J. WT1-Specific T Cells Exhibiting a Non-Exhausted, Functional Phenotype Can Be Generated From The Natural Repertoire Of Healthy Donors For Clinical Use. Blood. 2013;122(21):4504. doi: 10.1182/blood.V122.21.4504.4504.
36. McCurdy SR, Kanakry CG, Tsai HL, et al. Grade II Acute Graft-versus-Host Disease and Higher Nucleated Cell Graft Dose Improve Progression-Free Survival after HLA-Haploidentical Transplant with Post-Transplant Cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2018;24(2):343–52. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.10.023.
37. Eto M, Mayumi H, Tomita Y, et al. Intrathymic clonal deletion of V beta 6+ T cells in cyclophosphamide-induced tolerance to H-2-compatible, MIs-disparate antigens. J Exp Med. 1990;171(1):97–113. doi: 10.1084/jem.171.1.97.
38. Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-Haploidentical Bone Marrow Transplantation for Hematologic Malignancies Using Nonmyeloablative Conditioning and High-Dose, Posttransplantation Cyclophosphamide. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(6):641–50. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005.
39. McCurdy SR, Kasamon YL, Kanakry CG, et al. Comparable composite endpoints after HLA-matched and HLA-haploidentical transplantation with post-transplantation cyclophosphamide. Haematologica. 2017;102(2):391–400. doi: 10.3324/haematol.2016.144139.
40. Dussán K, Magder L, Brodsky R, Jones R, Petri M. High dose cyclophosphamide performs better than monthly dose cyclophosphamide in quality of life measures. Lupus. 2008;17(12):1079–85. doi: 10.1177/0961203308093828.
41. Iqubal A, Iqubal MK, Sharma S, et al. Molecular mechanism involved in cyclophosphamide-induced cardiotoxicity: Old drug with a new vision. Life Sci. 2019;218:112–31. doi: 10.1016/j.lfs.2018.12.018.
42. Murdych T, Weisdorf D. Serious cardiac complications during bone marrow transplantation at the University of Minnesota, 1977–1997. Bone Marrow Transplant. 2001;28(3):283–7. doi: 10.1038/sj.bmt.1703133.
43. Cazin B, Gorin NC, Laporte JP, et al. Cardiac complications after bone marrow transplantation. A report on a series of 63 consecutive transplantations. Cancer. 1986;57(10):2061–9. doi: 10.1002/1097-0142(19860515)57:10<2061::AID-CNCR2820571031>3.0.CO;2-H.
44. Hertenstein B, Stefanic M, Schmeiser T, et al. Cardiac toxicity of bone marrow transplantation: predictive value of cardiologic evaluation before transplant. JCO. 1994;12(5):998–1004. doi: 10.1200/JCO.1994.12.5.998.
45. Stillwell TJ, Benson RC. Cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis: A review of 100 patients. Cancer. 1988;61(3):451–7. doi: 10.1002/1097-0142(19880201)61:3<451::AID-CNCR2820610308>3.0.CO;2-G.
46. Cox PJ. Cyclophosphamide cystitis—Identification of acrolein as the causative agent. Biochem Pharmacol. 1979;28(13):2045–9. doi: 10.1016/0006-2952(79)90222-3.
47. Korkmaz A, Topal T, Oter S. Pathophysiological aspects of cyclophosphamide and ifosfamide induced hemorrhagic cystitis; implication of reactive oxygen and nitrogen species as well as PARP activation. Cell Biol Toxicol. 2007;23(5):303–12. doi: 10.1007/s10565-006-0078-0.
48. Apperley JF, Rice SJ, Bishop JA, et al. Late-onset hemorrhagic cystitis associated with urinary excretion of polyoma viruses after bone marrow transplantation. Transplantation. 1987;43(1):108–12. doi: 10.1097/00007890-198701000-00024.
49. Прилепская Д.Р., Домонова Э.А., Попова А.А., Дроков М.Ю. Распространенность Betapolyomavirus hominis в группах риска по развитию инфекционных осложнений. Результаты пилотного исследования. М.: Тритон, 2024. С. 2171–7. [Prilepskaya D.R., Domonova E.A., Popova A.A., Drokov M.Yu. Rasprostranennost Betapolyomavirus hominis v gruppakh riska po razvitiyu infektsionnykh oslozhnenii. Rezultaty pilotnogo issledovaniya. (Prevalence of Betapolyomavirus hominis in patients at risk of developing infectious complications: results of a pilot study.) Moscow: Triton Publ.; 2024. pp. 2171–7. (In Russ)]
50. Васильева В.А., Паровичникова Е.Н., Дроков М.Ю. и др. Этиологические особенности геморрагического цистита после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(3):232–8. doi: 10.36488/cmac.2018.3.232-238. [Vasilieva V.A. Parovichnikova E.N., Drokov M.Yu., et al. Aetiology of hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2018;20(3):232–8. doi: 10.36488/cmac.2018.3.232-238. (In Russ)]
51. Brunstein CG, Fuchs EJ, Carter SL, et al. Alternative donor transplantation after reduced intensity conditioning: results of parallel phase 2 trials using partially HLA-mismatched related bone marrow or unrelated double umbilical cord blood grafts. Blood. 2011;118(2):282–8. doi: 10.1182/blood-2011-03-344853.
52. Иноятов А.Ш., Мусаев Б.А., Исламов М.С. и др. Ўзбекистон Республикасида аллоген гемопоэтик ўзак хужайраларининг трансплантацияси бўйича амалий тавсиянома. Ташкент: Фан нашриети, 2023.
53. McCurdy SR, Fuchs EJ. Comparable Outcomes for Hematologic Malignancies after HLA-Haploidentical Transplantation with Posttransplantation Cyclophosphamide and HLA-Matched Transplantation. Adv Hematol. 2015;2015:1–9. doi: 10.1155/2015/431923.
54. Bashey A, Zhang X, Jackson K, et al. Comparison of Outcomes of Hematopoietic Cell Transplants from T-Replete Haploidentical Donors Using Post-Transplantation Cyclophosphamide with 10 of 10 HLA-A, -B, -C, -DRB1, and -DQB1 Allele-Matched Unrelated Donors and HLA-Identical Sibling Donors: A Multivariable Analysis Including Disease Risk Index. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(1):125–33. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.09.002.
55. McCurdy SR, Kanakry JA, Showel MM, et al. Risk-stratified outcomes of nonmyeloablative HLA-haploidentical BMT with high-dose posttransplantation cyclophosphamide. Blood. 2015;125(19):3024–31. doi: 10.1182/blood-2015-01-623991.
56. Паровичникова Е.Н., Васильева В.А., Довыденко М.В. и др. Протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. М.: Практика, 2020. [Parovichnikova E.N., Vasilieva V.A., Dovydenko M.V., et al. Protokoly transplantatsii allogennykh gemopoeticheskikh stvolovykh kletok. (Protocols of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation.) Moscow: Praktika Publ.; 2020. (In Russ)]
57. Drokov M, Moiseev I, Oleinik J, et al. Effectiveness and safety of allogeneic hematopoietic stem cells transplantation in adult patients with blood disorders: a survey of expert opinion from the Russian transplantation centers. CTT. 2024;13(1):49–91. doi: 10.18620/ctt-1866-8836-2024-13-1-49-91.

58. Ciurea SO, Zhang MJ, Bacigalupo AA, et al. Haploidentical transplant with posttransplant cyclophosphamide vs matched unrelated donor transplant for acute myeloid leukemia. Blood. 2015;126(8):1033–40. doi: 10.1182/blood-2015-04-639831.

59. Garciaz S, Castagna L, Bouabdallah R, et al. Familial haploidentical challenging unrelated donor Allo-SCT in advanced non-Hodgkin lymphomas when matched related donor is not available. Bone Marrow Transplant. 2015;50(6):880. doi: 10.1038/bmt.2015.79.

60. Di Stasi A, Milton DR, Poon LM, et al. Similar Transplantation Outcomes for Acute Myeloid Leukemia and Myelodysplastic Syndrome Patients with Haploidentical versus 10/10 Human Leukocyte Antigen–Matched Unrelated and Related Donors. Biol Blood Marrow Transplant. 2014;20(12):1975–81. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.08.013.

61. Kanakry JA, Kasamon YL, Gocke CD, et al. Outcomes of Related Donor HLA-Identical or HLA-Haploidentical Allogeneic Blood or Marrow Transplantation for Peripheral T Cell Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2013;19(4):602–6. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.01.006.

62. Burroughs LM, O'Donnell PV, Sandmaier BM, et al. Comparison of Outcomes of HLA-Matched Related, Unrelated, or HLA-Haploidentical Related Hematopoietic Cell Transplantation following Nonmyeloablative Conditioning for Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. Biol Blood Marrow Transplant. 2008;14(11):1279–87. doi: 10.1016/j.bbmt.2008.08.014.

63. Bolaños-Meade J, Reshef R, Fraser R, et al. Three prophylaxis regimens (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with haemopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group (BMT CTN 1203). Lancet Haematol. 2019;6(3):e132–e143. doi: 10.1016/S2352-3026(18)30221-7.

64. Broers AEC, De Jong CN, Bakunina K, et al. Posttransplant cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease: results of the prospective randomized HOVON-96 trial. Blood Adv. 2022;6(11):3378–85. doi: 10.1182/bloodadvances.2021005847.

65. Moiseev IS, Pirogova OV, Alyanski AL, et al. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Unrelated Peripheral Blood Stem Cell Transplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil. Biol Blood Marrow Transplant. 2016;22(6):1037–42. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.03.004.

66. Luznik L, Bolaños-Meade J, Zahurak M, et al. High-dose cyclophosphamide as single-agent, short-course prophylaxis of graft-versus-host disease. Blood. 2010;115(16):3224–30. doi: 10.1182/blood-2009-11-251595.

67. Kanakry CG, O'Donnell PV, Furlong T, et al. Multi-Institutional Study of Post-Transplantation Cyclophosphamide As Single-Agent Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis After Allogeneic Bone Marrow Transplantation Using Myeloablative Busulfan and Fludarabine Conditioning. JCO. 2014;32(31):3497–505. doi: 10.1200/JCO.2013.54.0625.

68. Bradstock KF, Bilmon I, Kwan J, et al. Single-Agent High-Dose Cyclophosphamide for Graft-versus-Host Disease Prophylaxis in Human Leukocyte Antigen–Matched Reduced-Intensity Peripheral Blood Stem Cell Transplantation Results in an Unacceptably High Rate of Severe Acute Graft-versus-Host Disease. Biol Blood Marrow Transplant. 2015;21(5):941–4. doi: 10.1016/j.bbmt.2015.01.020.

69. Ruggeri A, Labopin M, Bacigalupo A, et al. Post-transplant cyclophosphamide for graft-versus-host disease prophylaxis in HLA matched sibling or matched unrelated donor transplant for patients with acute leukemia, on behalf of ALWP-EBMT. J Hematol Oncol. 2018;11(1):40. doi: 10.1186/s13045-018-0586-4.

70. Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А. и др. Трансплантация аллогенного костного мозга без проведения предтрансплантационного кондиционирования с использованием циклофосфамида и мезенхимальных стромальных клеток в качестве индукции толерантности. Гематология и трансфузиология. 2014;59(1):42–6. [Drokov M.Yu., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., et al. Allogeneic bone marrow transplantation without pretransplantation conditioning by cyclophosphamide and mesenchymal stromal cells as tolerance induction. Gematologiya i transfuziologiya. 2014;59(1):42–6. (In Russ)]