

УДК 615.385.3:616.097

Пирожков И. А.^{1,2}, Смолянинов А. Б.^{1,2}, Чечеткин А. В.³, Иволгин Д. А.^{1,2}¹Покровский банк стволовых клеток, Санкт-Петербург, Российская Федерация²НИЛ клеточных технологий СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация³ФГБУ «Российский НИИ гематологии и трансфузиологии ФМБА», Санкт-Петербург, Российская Федерацияe-mail: ipir@mail.ru

НАУЧНО-ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ СОЗДАНИЯ РЕГИСТРА ДОНОРОВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ С ГЕНОТИПОМ *CCR5 DELTA32/DELTA32* ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

РЕЗЮМЕ

Перспективы применения пуповинной крови при лечении ВИЧ-инфекции заключаются в возможности проведения трансплантации гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови пациентам от доноров гомозиготных носителей мутации *CCR5 delta32*.

Представлены результаты скрининговой оценки образцов пуповинной крови общественного регистра доноров Покровского банка стволовых клеток для выявления гомозиготного носительства полиморфизма *CCR5 delta32* и их последующего HLA-типирования в целях определения перспектив создания общественного регистра *CCR5 delta32/delta32* доноров пуповинной крови для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов. Всего обследовано 2860 образцов пуповинной крови, из которых 29 образцов с генотипом *CCR5 delta32/delta32*.

Обнаружена высокая частота встречаемости наиболее распространенных в Северо-Западном регионе Российской Федерации HLA-аллелей у доноров пуповинной крови с диким типом гена *CCR5* и среди *CCR5 delta32/delta32* доноров пуповинной крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пуповинная кровь, вирус иммунодефицита человека, *CCR5 delta32*, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

Хемокины и хемокиновые рецепторы играют ключевую роль в регулировании направленной миграции лейкоцитов в крови и тканях, а также вовлечены в патогенез многих заболеваний. В настоящее время особое внимание уделяется хемокиновому рецептору *CCR5*. *CCR5* относится к суперсемейству трансмембранных, сопряженных с G-белками рецепторов. Белок *CCR5* кодируется геном *CCR5*, расположенным на коротком плече хромосомы 3 в позиции 21 (3p21) [1]. Существует вид полиморфизма *CCR5 delta32*, представляющий из себя делецию 32 пар нуклеотидов в кодирующей области гена *CCR5*. В результате экспрессии мутантного гена в гомозиготном состоянии транслируется укороченный, функционально неактивный белок *CCR5* [2, 3]. Гомозиготными носителями мутации *CCR5 delta32* являются около 1% представителей европеоидной расы, гетерозиготные – составляют в среднем 10-15%. Среди представителей негроидной и монголоидной рас не было выявлено гомозиготных носителей мутации *CCR5 delta32* [4]. Отмечено уменьшение встречаемости рассматриваемого полиморфизма с севера на юг Европы. Так, наибольшая частота носительства

делеционного аллеля обнаружена в финской и мордовской популяциях – 16%, наименьшая частота – на Сардинии (4%) [5]. Также высокая распространенность полиморфизма выявлена во Франции (13,6%) и Дании (12,3%). В южных странах отмечено снижение встречаемости полиморфизма: у итальянцев – 5,6%, у португальцев – 5,2%, у корсиканцев – 1,2% [6]. Высокая частота носительства наблюдается у российских поморов – встречаемость полиморфизма *CCR5 delta32* в гомозиготном состоянии достигает 3,1%, гетерозиготами являются 30,2%. Также высокая встречаемость отмечена у гагаузов – 2,1% гомозиготное носительство, 19,9% – гетерозиготное носительство и среди западных украинцев – 2,1% гомозиготное носительство, 20,8% – гетерозиготное носительство [7].

Исследования показали, что у носителей мутации *CCR5 delta32* отмечается меньшая вероятность развития и более доброкачественное течение аутоиммунной патологии. Так, ряд авторов в своих исследованиях описывают благоприятное клиническое течение и лучший прогноз заболевания у пациентов с ревматоидным артритом и рассеянным склерозом при наличии мутации *CCR5 delta32*

в гомозиготном и гетерозиготном состоянии [8, 9]. Снижение экспрессии белка *CCR5* на мембранах опухолевых и стромальных клеток у гематологических пациентов с мутацией *CCR5 delta32* вызывает уменьшение их ответа на провоспалительные хемокины, что может являться положительным фактором, ограничивающим распространение опухоли при лимфопролиферативных заболеваниях [10].

В последнее время полиморфизм *CCR5 delta32* активно изучается в связи с его влиянием на патогенез инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Изначально обнаружено, что для проникновения внутрь клетки вирус использует мембранный рецептор CD4 [11, 12, 13]. Однако скоро стало ясно, что для входа в клетку вирусу недостаточно связывания только с одним рецептором. В 1996 году пять различных научных групп независимо друг от друга сделали открытие, что вместе с CD4 для проникновения через мембрану клетки ВИЧ использует хемокиновый рецептор *CCR5*. Одновременная экспрессия рецепторов CD4 и *CCR5* встречается на Т-лимфоцитах, моноцитах, макрофагах и дендритных клетках. Наличие мутации *CCR5 delta32* в гомозиготном состоянии определяет синтез дефектного рецептора *CCR5*, не экспрессирующегося на мембране клетки. По этой причине гомозиготные носители исследуемого полиморфизма обладают практически полной резистентностью к инфицированию ВИЧ [14, 15, 16, 17, 18]. Известен успешный случай трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) периферической крови в 2007 году в Германии ВИЧ-инфицированному пациенту с острым миелоидным лейкозом от донора с генотипом *CCR5 delta32/delta32*. После трансплантации была прекращена высокоактивная антиретровирусная терапия. При этом вирусная нагрузка в плазме крови и биоптатах различных органов, включая кишечник, печень, лимфоузлы, остается на недетектируемом уровне по настоящее время [19, 20, 21]. Однако, несмотря на успешность проведенного лечения, это был лишь единичный случай, и в последующем ни одной трансплантации ГСК для лечения ВИЧ-инфекции не было проведено [22]. Данное обстоятельство связано не только с редкой встречаемостью полиморфизма *CCR5 delta32*, но и необходимостью строгой совместимости донора и реципиента по системе HLA: при трансплантации ГСК костного мозга и периферической крови должны совпадать минимум 7 из 8 аллелей в четырех локусах HLA-A, -B, -C, -DRB1 при типировании высокого разрешения [23, 24]. Такие условия создают значительные сложности для подбора соответствующего реципиента в регистре доноров гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) костного мозга и периферической крови.

Гипотеза американской исследовательской группы под руководством профессора Л. Петца состоит в том, что ГСК пуповинной крови с генотипом *CCR5 delta32/delta32* могли бы быть использованы для трансплантации ВИЧ-инфицированным пациентам [25]. Известно, что трансплантацию ГСК пуповинной крови возможно проводить с менее строгими условиями гистосовместимости: достаточно совпадения 4 из 6 аллелей в локусах HLA-A, -B при типировании низкого разрешения и в локусе HLA-DRB1 при типировании высокого разрешения [26, 27]. В настоящее время пуповинная кровь считается равнозначным источником ГСК наряду с костным мозгом и периферической кровью. Первая успешная трансплантация ГСК пуповинной крови была проведена в 1988 году во Франции пятилетнему пациенту с анемией Фанкони [28]. К 2011 году в трансплантационных центрах по всему миру было проведено уже более 20000 трансплантаций ГСК пуповинной крови [29]. Многочисленные сравнительные исследования по трансплантации ГСК костного мозга [30, 31], периферической крови [32, 33] и пуповинной крови [34, 35, 36] демонстрируют эквивалентные исходы трансплантаций. Таким образом, трансплантация ГСК пуповинной крови с большой вероятностью могла бы найти клиническое применение для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов.

Цель работы заключалась в оценке научно-организационных возможностей создания общественного регистра пуповинной крови с генотипом *CCR5 delta32/delta32* для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 2860 образцов пуповинной крови, находящихся на хранении в общественном регистре Покровского банка стволовых клеток (г. Санкт-Петербург). Данные образцы были подвергнуты скринингу на наличие полиморфизма *CCR5 delta32*, а также оценке распределения HLA-аллелей.

Определение полиморфизма *CCR5 delta32*

ДНК выделяли из замороженных при температуре -70 °C образцов пуповинной крови с использованием коммерческого набора (Protrans, Германия). Скрининговое исследование на *CCR5 delta32* аллель проведено с помощью метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в амплификаторе *MyCycler Version 1.065* (BioRad, США). Детекция полиморфизма осуществлялась в 9% полиакриламидном геле с применением вертикального электрофореза. Длина ПЦР фрагментов составляла 224 п. н. при диком варианте гена и 192 п. н. при гомозиготном полиморфизме *CCR5 delta32*.

HLA-типирование

HLA-типирование образцов пуповинной крови производилось методом SSP (sequence-specific priming). ДНК выделяли из 0,5-0,7 мл пуповинной крови с применением наборов *Protrans DNA Box 500* (Protrans, Германия). Концентрацию ДНК оценивали на спектрофотометре, среднее значение которой составляло 70 мкг/мл. Далее производилась амплификация с использованием циклерплатных систем *Protrans HLA-A**, *-B**, *-DRB1** (Protrans, Германия). Амплификация проводилась с использованием термоциклера *MyCycler* (BioRad, США). После нанесения продуктов амплификации в лунки геля электрофоретическую ячейку подключали к источнику питания и проводили электрофорез в течение 25 минут при 170 V. 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 определяло соответствующий генотип по локусам HLA-A, HLA-B и HLA-DRB1.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для детекции полиморфизма *CCR5 delta32* обследовано 2860 образцов пуповинной крови общественного регистра доноров. В результате исследования отобрано 29 образцов с генотипом *CCR5 delta32/delta32*, что составляло 1,0%. В 493 образцах полиморфизм *CCR5 delta32* присутствовал в гетерозиготном состоянии (17,2%) (табл. 1).

Проведен сравнительный анализ распределения HLA-аллелей у доноров пуповинной крови с диким типом гена *CCR5*, подобранных методом случайной выборки, и среди доноров пуповинной крови с генотипом *CCR5 delta32/delta32* (табл. 2).

Отмечается высокая частота встречаемости наиболее распространенных на Северо-Западе России HLA-аллелей (табл. 3) среди доноров пуповинной крови из обеих групп.

Выявление полиморфизма *CCR5 delta32* открыло новые возможности для лечения ВИЧ-инфекции. На сегодняшний день трансплантация ГСК с генотипом *CCR5 delta32/delta32* является единственным методом, с помощью которого удалось добиться эрадикации ВИЧ из организма инфицированного. Однако использование образцов костного мозга или периферической крови взрослых доноров для проведения трансплантации при ВИЧ-инфекции является практически неприемлемым из-за редкой встречаемости полиморфизма в популяции и необходимостью соблюдения строгих условий совместимости по системе HLA при подборе пары донор-реципиент. В то же время ГСК пуповинной крови могли бы со значительно большей вероятностью подойти для лечения таких пациентов.

Таблица 1. Распространенность аллеля *CCR5 delta32* в образцах пуповинной крови доноров Северо-Западного региона России (данные Покровского банка стволовых клеток)

ГЕНОТИП <i>CCR5</i>	ОБРАЗЦЫ ПУПОВИННОЙ КРОВИ	
	АБСОЛЮТНОЕ КОЛИЧЕСТВО	%
<i>WT/WT</i>	2338	81,8
<i>WT/CCR5 delta32</i>	493	17,2
<i>CCR5 delta32/delta32</i>	29	1,0
Всего	2860	100

Примечание: *WT* – дикий тип (*wild type*)

Таблица 2. Распределение *HLA*-аллелей среди доноров пуповинной крови с диким типом гена *CCR5* и с генотипом *CCR5 delta32*

ЛОКУС	НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЙСЯ АЛЛЕЛЬ	ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЯ У ЛИЦ С ДИКИМ ТИПОМ ГЕНА <i>CCR5</i> , %	ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ АЛЛЕЛЯ У ЛИЦ С ГЕНОТИПОМ <i>CCR5 DELTA32/DELTA32</i> , %
<i>HLA-A</i>	*02	37,5	25
	*03	5	17,5
	*01	10	7,5
<i>HLA-B</i>	*07	5	7,5
	*35	10	5
	*44	5	15
<i>HLA-DRB1</i>	*07	20	7,5
	*15	7,5	5
	*13	10	10

Таблица 3. Наиболее часто встречающиеся *HLA*-аллели в Северо-Западном Регионе Российской Федерации

ЛОКУС	НАИБОЛЕЕ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩИЙСЯ АЛЛЕЛЬ	ЧАСТОТА, %	СРЕДНЯЯ ЧАСТОТА ДАННОГО АЛЛЕЛЯ ДЛЯ ЕВРОПЕОИДНОЙ РАСЫ [35]	ДИАПАЗОН ЧАСТОТ [35]
<i>HLA-A</i>	*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
<i>HLA-B</i>	*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
<i>HLA-DRB1</i>	*07	15,1	13,7	5,3-28,9
	*15	14,8	10,73	5,7-25,6
	*13	13,7	11,11	4,5-26,2

Американские исследователи определили, что регистр, состоящий из 300 единиц моноклеарной фракции пуповинной крови доноров с генотипом *CCR5 delta32/delta32*, позволит осуществить подбор образца для трансплантации совместимого по системе *HLA* с вероятностью 73,6% для детей и 27,9% для взрослых представителей европеоидной расы [25]. К тому же существуют работы, демонстрирующие проведение успешных трансплантаций ГСК пуповинной крови в комбинации с гаплоидентичной пересадкой костного мозга [39, 40, 41]. В этом случае вероятность подбора соответствующего донора пуповинной крови для трансплантации ГСК будет достигать 85,6% для детей и 82,1% для взрослых пациентов европеоидной расы [25]. Дополнительным доказательством эффективности трансплантации ГСК при ВИЧ-инфекции может служить клинический случай, когда ВИЧ-негативной 34-летней пациентке с острым миелоидным лейкозом была проведена двойная трансплантация ГСК пуповинной крови. Ретроспективно было обнаружено, что один из доноров пуповинной крови является гомозиготным носителем полиморфизма *CCR5 delta32*. Исследование химеризма показало полное приживание клеток *CCR5 delta32/delta32* образца. *In vitro* исследования на 123-й день после трансплантации показали, что моноклеарные клетки периферической крови пациентки были резистентны к штаммам ВИЧ-1 *BAL* (*CCR*-тропный штамм) и *NL4-3* (*CXCR4*-тропный штамм) [25]. В настоящее время трансплантация ГСК двух или трех образцов пуповинной крови является отработанной технологией, позволяющей избежать лимитирующего фактора – недостаточной клеточности образца пуповинной крови, что повышает доступность трансплантации ГСК взрослым реципиентам [42, 43].

Сотрудничество между многочисленными банками пуповинной крови делает высоко вероятным создание специального хранилища *CCR5 delta32/delta32* образцов пуповинной крови, которое, при необходимости, легко может быть увеличено. Так, подсчитано, что в мире хранится около 400000 криоконсервированных образцов пуповинной крови, среди которых порядка 2000-4000 *CCR5 delta32/delta32* образцов [44]. Тем не менее существует необходимость создания регионального регистра *CCR5 delta32/delta32* гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови для повышения вероятности нахождения совместимого образца для трансплантации в связи с географической вариабельностью распределения *HLA*-аллелей. Об этом также свидетельствуют данные о распространенности *HLA*-аллелей, полученные в настоящем исследовании. При сравнительном анализе распределения *HLA*-аллелей у доноров пуповинной крови с диким типом гена *CCR5* и доноров пуповинной крови с генотипом *CCR5 delta32/delta32* (табл.2) выявлена высокая встречаемость наиболее распространенных на Северо-Западе России *HLA*-аллелей (табл. 3) среди лиц обеих групп. Таким образом, наиболее целесообразно было бы начинать поиск соответствующего образца ГСК для трансплантации в регионе происхождения реципиента. Подходящими кандидатами для трансплантации ГСК пуповинной крови с *CCR5 delta32/delta32* генотипом могли бы стать ВИЧ-инфицированные лица, которым показана пересадка ГСК по поводу гематологической или другой сопутствующей патологии. Также трансплантация ГСК пуповинной крови с делеционными аллелями может быть показана ВИЧ-инфицированным пациентам, резистентным к проводящейся антиретровирусной терапии.

Обнаруженные в результате скрининга *CCR5 delta32/delta32* образцы пуповинной крови при получении результатов клинических испытаний могли бы найти применение при лечении ВИЧ-инфекции в Российской Федерации и за рубежом. На основе этой работы будет организован общественный регистр пуповинной крови с генотипом *CCR5 delta32/delta32* в Северо-Западном Федеральном округе Российской Федерации для лечения ВИЧ-инфекции.

ВЫВОДЫ

1. ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ ГЕНОТИПА *CCR5 DELTA32/DELTA32* В СЕВЕРО-ЗАПАДНОМ РЕГИОНЕ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ СОСТАВЛЯЕТ ОКОЛО 1%.
2. ВЫЯВЛЕНА ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ВСТРЕЧАЕМОСТИ НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫХ НА СЕВЕРО-ЗАПАДЕ РОССИИ НЛА-АЛЛЕЛЕЙ СРЕДИ ДОНОРОВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ С ДИКИМ ТИПОМ ГЕНА *CCR5* И СРЕДИ *CCR5 DELTA32/DELTA32* ДОНОРОВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ.
3. СУЩЕСТВУЕТ ЗНАЧИТЕЛЬНО БОЛЬШАЯ ВЕРОЯТНОСТЬ НАХОЖДЕНИЯ СОВМЕСТИМОГО ОБРАЗЦА ДЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦИИ В РЕГИОНАЛЬНОМ РЕГИСТРЕ ДОНОРОВ В СВЯЗИ С ТЕМ, ЧТО ВЕРОЯТНОСТЬ СОВПАДЕНИЯ *HLA*-ГЕНОТИПА СРЕДИ ОДНОЙ ЭТНИЧЕСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ ВЫШЕ.
4. ОБНАРУЖЕННЫЕ В РЕЗУЛЬТАТЕ СКРИНИНГА *CCR5 DELTA32/DELTA32* ОБРАЗЦЫ ПОЗВОЛЯТ ОРГАНИЗОВАТЬ СОБСТВЕННОЕ РЕГИОНАЛЬНОЕ ХРАНИЛИЩЕ ПОДОБНОГО РОДА ОБРАЗЦОВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Molecular cloning and functional expression of a new human CC-chemokine receptor gene [Text] / M. Samson, O. Labbe, C. Mollereau et al. // Biochemistry. – 1996. – Vol. 35, № 11. – P. 3362 – 3367.
2. Resistance to HIV-1 infection in Caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene [Text] / M. Samson, F. Libert F, B. J. Doranz et al. // Nature. – 1996. – Vol. 382. – P. 722 – 725.
3. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection [Text] / R. Liu, W. A. Paxton, S. Choe et al. // Cell. – 1996. – Vol. 86, № 3. – P. 367 – 377.
4. Novembre J. The geographic spread of the CCR5 Delta32 HIV-resistance allele [Text] / J. Novembre, A. P. Galvani, M. Slatkin // PLoS. Biol. – 2005. – Vol. 3, № 11. – E339.
5. The *deltaccr5* mutation conferring protection against HIV-1 in Caucasian populations has a single and recent origin in Northeastern Europe [Text] / F. Libert, P. Cochaux, G. Beckman et al. // Hum. Mol. Genet. – 1998. – Vol. 7, № 3. – P. 399 – 406.
6. Lucotte G. Distribution of the CCR5 Gene 32-bp Deletion in Europe / G. Lucotte, G. Mercier / J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. – 1998. – Vol. 19, № 2. – P. 174 – 177.
7. Распределение аллелей генов CCR5, CCR2 и SDF1, ассоциированных с устойчивостью к ВИЧ-инфекции, в Российских популяциях [Текст] / И.А. Кофиади, Д.В. Ребриков, Д.Ю. Трофимов и др. // Доклады академии наук. – 2007. – Вып. 415, №6. – С. 842 – 845.
8. CC chemokine receptor 5 polymorphism in rheumatoid arthritis [Text] / P. Garred, H.O. Madsen, J. Petersen et al. // J. Rheumatol. – 1998. – Vol. 25, № 8. – P. 1462 – 1465.
9. Kantor R. A mutated CCR5 gene may have favorable prognostic implications in MS [Text] / R. Kantor, M. Bakhanashvili, A. Achiron // Neurology. – 2003. – Vol. 61, № 2. – P. 238 – 240.
10. Клиническое значение делеции гена CCR5 у больных неходжкинскими злокачественными лимфомами [Текст] / Е.Н. Воропаева, Н.В. Скворцова, М.И. Воевода и др. // Бюллетень СО РАМН. – Вып. 31, № 2. – 2011. – С. 26 – 30.
11. Guyader M. Genome organization and transactivation of the human immunodeficiency virus type 2 [Text] / M. Guyader, M. Emerman, P. Sonigo // Nature. – 1987. – Vol. 326. – P. 662 – 669.
12. McDougal J.S. The T4 glycoprotein is a cell-surface receptor for the AIDS virus [Text] / J.S. McDougal, P.J. Maddon, A.G. Dalgleish // Cold. Spring Harb. Symp. Quant. Biol. – 1986. – Vol. 51. – P. 703 – 711.
13. Sattentau Q.J. The role of CD4 in HIV binding and entry [Text] / Q.J. Sattentau, J.P. Moore // Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci. – 1993. – Vol. 342, № 1299. – P. 59 – 66.
14. CC CKR5: a RANTES, MIP-1alpha, MIP-1beta receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1 [Text] / G. Alkhatib, C. Combadiere, C.C. Broder et al. // Science. – 1996. – Vol. 272, № 5270. – P. 1955 – 1958.
15. The beta-chemokine receptors CCR3 and CCR5 facilitate infection by primary HIV-1 isolates [Text] / H. Choe, M. Farzan, Y. Sun et al. // Cell. – 1996. – Vol. 85, № 7. – P. 1135 – 1148.
16. Identification of a major co-receptor for primary isolates of HIV-1 [Text] / H. Deng, R. Liu, W. Ellmeier et al. // Nature. – 1996. – Vol. 381, № 6584. – P. 661 – 666.
17. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3, and CKR-2b as fusion cofactors [Text] / B.J. Doranz, J. Rucker, Y. Yi. et al. // Cell. – 1996. – Vol. 85, № 7. – P. 1149 – 1158.
18. HIV-1 entry into CD4(+) cells is mediated by the chemokine receptor CC-CKR-5 [Text] / T. Dragic, V. Litwin, G.P. Allaway et al. // Nature. – 1996. – Vol. 381. – P. 667 – 673
19. Hutter G. Long-Term Control of HIV by *CCR5 Delta32/Delta32* Stem-Cell Transplantation [Text] / G. Hutter, D. Nowak, M. Mossner // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 692 – 698.
20. Allers K. Evidence for the cure of HIV infection by *CCR5Δ32/Δ32* stem cell transplantation [Text] / K. Allers, G. Hütter, J. Hofmann // Blood. – 2011. – Vol. 117, № 10. – P. 2791 – 2799.
21. CCR5 as a Natural and Modulated Target for Inhibition of HIV [Text] / B.P. Burke., M.P. Boyd, H. Impey et al. // Viruses. – 2013. – Vol. 6, № 1. – P. 54 – 68.
22. 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 [Text] / G. Hutter, E. Thiel // AIDS. – 2011. – Vol. 25. – P. 273 – 274.
23. National marrow donor program HLA matching guidelines for unrelated adult donor hematopoietic cell transplants [Text] / R.A. Bray, C.K. Hurley, N.R. Kamani et al. // Biol. Blood Marrow Transplant. – 2008. – Vol. 14. – P. 45 – 53.

24. High-resolution donor-recipient HLA matching contributes to the success of unrelated donor marrow transplantation [Text] / S. J. Lee, J. Klein, M. Haagenson et al. // *Blood*. – 2007. – Vol. 110, № 13. – P. 4576 – 4583.
25. Hematopoietic Cell Transplantation with Cord Blood for Cure of HIV Infections [Text] / L.D. Petz, I. Redei, Y. Bryson et al. // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2013. – Vol. 19, № 3. – P. 393 – 397.
26. 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 [Text] / C.G. Brunstein, E.J. Fuchs, S.L. Carter et al. // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, № 2. – P. 282 – 288.
27. A perspective on the selection of unrelated donors and cord blood units for transplantation [Text] / S.R. Spellman, M. Eapen, B.R. Logan et al. // *Blood*. – 2012. – Vol. 120, № 2. – P. 259 – 265.
28. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling [Text] / G. E. Gluckman, H.A. Broxmeyer, A.D. Auerbach et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1989. – Vol. 321, № 17. – P. 1174 – 1178.
29. Gluckman E. Milestones in umbilical cord blood transplantation [Text] / E. Gluckman, A. Ruggeri, F. Volt // *Br. J. Haematol.* – 2011. – Vol. 154, № 4. – P. 441 – 447.
30. Comparative outcomes between cord blood transplantation and bone marrow or peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors in patients with hematologic malignancies: a single-institute analysis [Text] / Y.H. Chen, L.P. Xu, D.H. Liu et al. // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2013. – Vol. 126, № 13. – P. 2499 – 2503.
31. 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 [Text] / A.R. Smith, K.S. Baker, T.E. Defor et al. // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2009. – Vol. 15, № 9. – P. 1086 – 1093.
32. Myeloablative hematopoietic cell transplantation for acute lymphoblastic leukemia: analysis of graft sources and long-term outcome [Text] / M.B. Tomblyn, M. Arora, K.S. Baker et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 22. – P. 3634 – 3641.
33. Low relapse without excessive transplant-related mortality following myeloablative cord blood transplantation for acute leukemia in complete remission: a matched cohort analysis [Text] / J.A. Gutman, W. Leisenring, F.R. Appelbaum et al. // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2009. – Vol. 15, № 9. – P. 1122 – 1129.
34. Effect of graft source on unrelated donor haemopoietic stem-cell transplantation in adults with acute leukaemia: a retrospective analysis [Text] / M. Eapen, V. Rocha, G. Sanz et al. // *The Lancet Oncology*. – 2010. – Vol. 11, № 7. – P. 653 – 660.
35. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood [Text] / C.G. Brunstein, J.A. Gutman, D.J. Weisdorf et al. // *Blood*. – 2010. – Vol. 116, № 22. – P. 4693 – 4699.
36. Comparison of Outcomes after HLA-Matched Sibling and Unrelated Donor Transplantation for Children with High-Risk Acute Lymphoblastic Leukemia [Text] / M.J. Zhang, S.M. Davies, B.M. Camitta et al. // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2012. – Vol. 18, № 8. – P. 1204 – 1210.
37. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution [Text] / P. Rubinstein, L. Dobrila, R.E. Rosenfield et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – Vol. 92, № 22. – P. 10119 – 10122.
38. McKenna D.H. et al. Umbilical cord blood [Text] / D.H. McKenna et al. // *Core Principles in cellular therapy*. – AABB, Bethesda, 2008. – Chapter 3. – P. 47 – 72.
39. Reduced-intensity conditioning with combined haploidentical and cord blood transplantation results in rapid engraftment, low GVHD, and durable remissions [Text] / H. Liu, E.S. Rich, L. Godley et al. // *Blood*. – 2011. – Vol. 118, № 24. – P. 6438 – 6445.
40. Early hematopoietic recovery after single unit unrelated cord blood transplantation in adults supported by co-infusion of mobilized stem cells from a third party donor [Text] / E. Magro, C. Regidor, R. Cabrera et al. // *Haematologica*. – 2006. – Vol. 91, № 5. – P. 640 – 648.
41. Sebrango A. Haematopoietic transplants combining a single unrelated cord blood unit and mobilized haematopoietic stem cells from an adult HLA-mismatched third party donor. Comparable results to transplants from HLA-identical related donors in adults with acute leukaemia and myelodysplastic syndromes [Text] / A. Sebrango, I. Vicuña, A. de Laiglesia // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 259 – 274.
42. Double umbilical cord blood transplant: more than a cell dose? / A. Stanevsky, A. Shimoni, R. Yerushalmi et al. // *Leuk. Lymphoma*. – 2010. – Vol. 51, № 6. – P. 975 – 982.
43. Scaradavou A. Double unit grafts successfully extend the application of umbilical cord blood transplantation in adults with acute leukemia [Text] / A. Scaradavou, C.G. Brunstein, M. Eapen // *Blood*. – 2013. – Vol. 121, № 5. – P. 752 – 758.
44. Identification and frequency of CCR5Delta32/Delta32 HIV-resistant cord blood units from Houston area hospitals [Text] / G. Gonzalez, S.S. Park, D.W. Chen et al. // *HIV Med.* – 2011. – Vol. 12, № 8. – P. 481 – 486.

Автори підтверджують відсутність можливих конфліктів інтересів.

Статья поступила в редакцию 16.02.2014 г.

Принята к печати 11.03.2014 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.



СТАТЬЯ НА САЙТЕ
TRANSPLANTOLOGY.ORG