

# Трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин: системно-історичний аспект



Хоменко В. І.

Київський центр трансплантації кісткового мозку, Київ, Україна

e-mail: vikhom@i.ua

## РЕЗЮМЕ

*Історичний огляд охоплює понад 60-річний період розвитку трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК) у світі: від експериментів на тваринах та перших трансплантацій кісткового мозку у невиліковних хворих до широкого застосування ТГСК як ефективного методу лікування ряду гематологічних, онкологічних та інших захворювань. За цей період на шляху його розвитку було подолано цілу низку проблем науково-технічного і прикладного характеру. Автор акцентує увагу на досягненнях в багатьох суміжних галузях медицини і біології (гематології, онкології, імуногенетиці, фармакології, променевої терапії, трансфузіології, кріобіології та інших), які змінили роль ТГСК від терапії відчаю на термінальних стадіях захворювання до пріоритетної терапевтичної стратегії лікування ряду онкологічних та непухлинних захворювань на ранніх стадіях хвороби. Вивчення історичного досвіду буде корисним для України, яка відносно недавно розпочала впроваджувати метод ТГСК в клінічну практику.*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК); кістковий мозок; пуповинна кров

Сьогодні у світі створена і успішно функціонує система надання трансплантаційної допомоги. Світовий досвід впровадження і застосування методу трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин – ТГСК (hematopoietic stem cells transplantation – HSCT) налічує понад 60 років. Нині у світі швидко зростає число трансплантаційних команд, які застосовують аутологічні і алогенні ТГСК родинних і неродинних донорів, мієлоаблятивні та немієлоаблятивні режими кондиціонування, а також різні джерела гемопоетичних стовбурових клітин (кістковий мозок, периферичну кров і пуповинну кров). Ріст числа реєстрів добровільних HLA-типованих донорів і донорських банків пуповинної крові в багатьох країнах світу дав імпульс для міжнародного співробітництва по пошуку і обміну гістосумісним донорським матеріалом для проведення алогенних ТГСК від неродинних донорів. Сьогодні це інноваційний, мультидисциплінарний та високотехнологічний метод лікування, який успішно застосовується для лікування низки злоякісних і незлоякісних захворювань. Але шлях до успіху ТГСК був не легким. Для того щоб ТГСК стала пріоритетною терапевтичною стратегією у лікуванні вищенаведених захворювань, було подолано цілу низку проблем науково-технічного і прикладного характеру.

Розглянемо етапи розвитку ТГСК у світі в системно-історичному аспекті, поскільки на кожному з них відбувалися наукові відкриття, які можна вважати інноваційними для свого часу. Медичні наслідки застосування ядерної зброї в Японії під час Другої світової війни підштовхнули дослідників до вивчення властивостей гемопоетичних стовбурових клітин (hematopoietic stem cells – HSC). Вчені розпочали

пошук способів захисту людей від опромінення. Результати перших експериментів, опублікованих у 1949 році Jacobson та співавтори показали, що миші, опромінені смертельною дозою іонізуючого випромінювання, можуть вижити, якщо їх селезінки захистити екранами з свинцевої фольги [1]. У 1951 році Lorenz з колегами повідомив, що захисного ефекту від летальних доз іонізуючого випромінювання можна досягти за рахунок інфузії кісткового мозку або клітин селезінки від здорових до смертельно опромінених тварин [2].

У 1956 році виникла ідея, що трансплантація кісткового мозку ТКМ (bone marrow transplantation – BMT) може проявляти додатковий терапевтичний вплив на злоякісні пухлини. Barnes зі співавторами описав антилейкозний ефект у мишей, які отримали летальні дози іонізуючого випромінювання з наступним введенням несингенного кісткового мозку. Згодом тварини померли від «виснажливої хвороби», яку нині називають реакцією трансплантату проти хазяїна (РТПХ) [3].

Сучасний етап розвитку ТГСК у людей розпочався у 50-х роках минулого століття. Інформація про те, що функція знищеного летальними дозами іонізуючого випромінювання кісткового мозку може бути відновлена у тварин шляхом інфузії сингенного кісткового мозку, спонукала дослідників до подібного підходу при лікуванні лейкемії у людей.

У 1957 році Thomas з колегами опублікував першу статтю, в якій описав радикально новий підхід до лікування раку: променева терапія та хіміотерапія з наступним внутрішньовенним введенням кісткового мозку від здорового донора. Наприкінці 1950-х років в США Thomas

з колегами надав доказ цієї концепції. Було показано, що ТКМ від гістоидентичних близнюків може забезпечити відновлення гемопоезу у пацієнтів з гострим лейкозом після опромінення летальною дозою іонізуючого випромінювання всього тіла. Хоча у хворих спостерігалось відновлення кровотворення, усі вони померли через декілька місяців від рецидиву захворювання [4, 5].

У 1959 році в Європі Mathé зі співавторами повідомив про спробу лікування декількох пацієнтів, які постраждали від випадкового ураження іонізуючим випромінюванням. Хворим вводили алогенний кістковий мозок з метою відновлення кровотворення. Було відмічено тимчасове приживлення трансплантату у деяких пацієнтів. Але у тих, які вижили, спостерігалась аутологічна реконституція гемопоезу [6].

У 1958 році Kurnick з колегами повідомив про перші спроби аутологічних ТКМ при злоякісних захворюваннях. Вони провели забір і криоконсервацію клітин кісткового мозку у двох хворих з метастатичними ураженнями. Після високодозової променевої терапії розморожені клітини їх власного кісткового мозку були введені внутрішньовенно. Хоча автори не могли бути абсолютно впевнені, але вважали цілком імовірним, що відновлення гемопоезу пов'язано з аутологічною ТКМ [7].

У 1960-х роках проводились лабораторні та клінічні дослідження з метою удосконалення технології ТКМ. На початку 1960-х Thomas з колегами проводив ТКМ у собак з високими дозами опромінення. Дослідження дозволили визначити дозу радіації, яка необхідна для досягнення приживлення трансплантату. Були з'ясовані вимоги до гістосумісності донора і реципієнта з метою запобігання смертельним проявам РТПХ або відторгнення трансплантату. Була продемонстрована здатність метотрексату адекватно пригнічувати гостру РТПХ [8-11].

Дослідження на собаках показали, що сумісність донора і реципієнта за системою лейкоцитарних антигенів собаки – DLA (dog leukocyte antigens) має важливу роль для успіху алогенної ТКМ [9, 11]. Усвідомлення ролі гістосумісності для довгострокового виживання пацієнтів при алогенній ТКМ та відкриття системи лейкоцитарних антигенів людини – HLA (human leukocyte antigens) Dausset та van Rood зі співавторами дало змогу досягти значного прогресу у галузі ТКМ [12-14]. Можливість відбирати HLA-сумісних братів і сестер як донорів для ТКМ була одним з головних досягнень, яке дало змогу зменшити ризик відторгнення трансплантату і розвитку РТПХ. Це в кінцевому результаті привело до успіху алогенної ТКМ у людей.

Під час досліджень у 1950-1960-х роках було удосконалено технологію ТКМ, поліпшено підтримуючу терапію, що створило передумови для перших успішних ТКМ у людей. У 1963 році в Парижі Mathe і співавтори повідомили про успішне приживлення алогенного кісткового мозку [15]. Пацієнт жив протягом 2 років з проявами хронічної РТПХ до вчинення ним самогубства [16].

У 1965 році Mathé з колегами описує довгострокове приживлення кісткового мозку від брата пацієнта, демонструє химеризм, толерантність та антилейкемічний ефект трансплантату. Хоча сама пересадка пройшла успішно, пацієнт страждав від РТПХ та помер через 20 місяців від енцефаліту, викликаного вірусом герпесу [17].

У 1968 році в Міннеаполісі Gatti та Good зі співавторами повідомили про успішну ТКМ дитині з важким комбінованим імунodefіцитом від сиблінга [18]. Вважалося, що донор і реципієнт ідентичні за системою HLA. Однак наступне HLA-типуння показало, що пацієнт і донор відрізняються за одним локусом. Дещо пізніше Vach зі співавторами, а також de Koning і van Bekkum з колегами інформують про дві аналогічні успішні трансплантації [19, 20]. Через 25 років потому була оприлюднена інформація про те, що усі троє пацієнтів живі [21].

У 1970 році Vortin узагальнив результати 203 трансплантацій, які були виконані в період з 1958 по 1968 рік. Лише троє хворих залишилися живими на момент публікації статті [22]. Основними причинами смерті були відторгнення трансплантату, РТПХ і рецидив захворювання. Після цих невтішних результатів число ТКМ у світі суттєво скоротилось. Не дивлячись на це, Thomas з колегами продовжує серію ТКМ з використанням HLA-сумісних сиблінгів як донорів для

пацієнтів з термінальною стадією лейкемії та апластичної анемії. Усі пересадки проводились після того, як звичайна терапія виявилась неважкою [23, 24].

У 1975 році Thomas з колегами оприлюднює результати ТКМ у 37 пацієнтів з апластичною анемією і 73 з лейкемією. Приживлення трансплантату було успішним у частини пацієнтів з апластичною анемією. Також спостерігалось приживлення трансплантатів з досягненням ремісії у декількох пацієнтів з лейкемією [25].

У 1977 році Thomas з колегами повідомив про результати 100 ТКМ від HLA-сумісних сиблінгів у хворих на гостру лейкемію, які перед трансплантацією отримували хіміотерапію та тотальне опромінення всього тіла. На час доповіді 17 із 100 пацієнтів прожили від 1 до 3 років після трансплантації [26, 27]. Відомо, що 8 з цих 17 пацієнтів були живі і понад 23 роки потому [28].

Виживання без ознак захворювання показало, що деякі пацієнти з гострою лейкемією можуть бути виліковані методом ТКМ. Але у 1970-х роках оцінити роль ТКМ в лікуванні лейкемії було важко. Адже майже всі хворі отримували ТКМ на термінальних стадіях захворювання після провалу звичайної терапії. Успіх ТКМ у деяких пацієнтів на пізніх стадіях хвороби дозволив розглянути можливість її застосування до того, як наступить термінальна стадія. Наприкінці 1970-х років трансплантації при лейкеміях в першій ремісії або при перших ознаках рецидиву значно поліпшили загальну виживаність [29, 30]. З перших 19 пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією, які отримали ТКМ в першій ремісії, 8 були живі і здорові в 2000 році. На той час вони прожили від 19 до 21 років після ТКМ [28].

У 1980-х і 1990-х роках багато подібних спостережень швидко привели до застосування ТГСК на ранніх стадіях злоякісних захворювань, які мають високу імовірність рецидиву після проведення звичайної терапії. ТКМ на ранніх стадіях незлоякісних захворювань також позитивно вплинула на результати лікування. Пересадка при цих захворюваннях, крім тяжких хвороб імунної системи, розпочалась з пацієнтів, які страждали на апластичну анемію [24, 31]. У перших хворих виживання було дуже низьким. Негативну роль відігравали численні переливання компонентів крові та інші методи лікування, які застосовувались до ТКМ. Результати значно покращилися, коли пересадки почали проводити на ранніх стадіях хвороби [32]. Згодом ТКМ стали успішно застосовувати при таласемії та серповидноклітинній анемії [33-35].

На початку 1970-х років була усвідомлена важливість HLA-сумісності для успішної ТКМ. До цього часу як донорів використовували лише сиблінгів, що обмежувало застосування ТКМ у тих випадках, коли був відсутній гістосумісний родинний донор. Можливість використання трансплантатів від неродинних HLA-сумісних донорів почали обговорювати на початку 1970-х років в Нідерландах, коли група лікарів запропонувала створити реєстр потенційних донорів-волонтерів для того, щоб полегшити пошук гістосумісних неродинних донорів для ТКМ.

У 1974 році у Великій Британії мати молодого пацієнта, який потребував ТКМ, заснувала перший в світі реєстр донорів кісткового мозку – Anthony Nolan Bone Marrow Registry (ANBMR). Реєстр займався залученням донорів-волонтерів для неродинних ТКМ та формуванням бази даних для швидкого пошуку HLA-сумісної пари донор-реципієнт. Перші успішні трансплантації від неродинних донорів відбулися в 1970-х роках [36-38]. У 1986 році ANBMR повідомив, що за його сприяння було виконано 14 ТКМ від неродинних донорів [36].

У 1987 році в Сполучених Штатах Америки (США), наслідуючи приклад Європи, Американський Червоний Хрест (American Red Cross), Рада громадських центрів крові (Council of Community Blood Centers) та Військово-морські сили США (United States Navy) заснували Національний реєстр донорів кісткового мозку (National Bone Marrow Donor Registry) з метою сприяння неродинному донорству [36].

Завдяки ініціативі фахівців з США, Великої Британії та Нідерландів у 1986 році у місті Лейден (Нідерланди) була заснована міжнародна пошукова система донорів кісткового мозку – Bone Marrow Donors

Worldwide (BMDW). У 1988 році фахівці з цих країн організували Кооперативну програму донорів кісткового мозку (Cooperative Marrow Donor Program) для розробки керівних принципів та сприяння неродинному донорству у різних країнах світу. Це призвело до створення у 1994 році Всесвітньої асоціації донорів кісткового мозку – World Marrow Donor Association (WMDA) [36]. Сьогодні реєстри неродинних донорів з різних країн світу співпрацюють з WMDA з метою розширення міжнародного обміну ГСК для трансплантацій. У 2016 році база даних BMDW включала 76 реєстрів донорів ГСК з 53 країн світу та 53 банки пуповинної крові з 36 країн. Станом на травень 2018 року в реєстрах світу налічувалось майже 31, 9 млн. потенційних донорів та понад 750 зразків кордової крові [39].

Історично основним і єдиним джерелом гемопоетичних стовбурових клітин для трансплантації був кістковий мозок, хоча було відомо про присутність ГСК в периферичній крові дорослих тварин і людини [40-43]. Подальші дослідження властивостей кровотворних клітин та досягнення в галузі кріобіології, фармакології (розробка колонієстимулюючих факторів), а також розвиток медичних технологій в галузі гравітаційної хірургії крові дали можливість окрім кісткового мозку використовувати як джерело ГСК периферичну та кордову кров.

Перші повідомлення про успішне відновлення гемопоезу після трансплантації аутологічних ГСК периферичної крові були оприлюднені у 1980-х роках у Великій Британії, США, Німеччині, Франції та Австралії. ГСК для цих трансплантацій отримувались з периферичної крові методом аферезу без мобілізації колонієстимулюючими факторами та застосовувались після мієлоаблятивних режимів кондиціонування [44-49]. Розробка колонієстимулюючих факторів створила передумови для мобілізації і забору ГСК з периферичної крові у здорових донорів. У 1990-х роках були проведені успішні клінічні дослідження щодо застосування алогенних ГСК периферичної крові для трансплантації [50-54].

Дослідження, проведені у 1980-х роках Врохтеуег та Gluckman зі співавторами, дозволили розглядати пуповинну кров як потенційне джерело ГСК для трансплантації людині. Перша трансплантація ГСК кордової крові відбулася у 1988 році. Дитині з анемією Фанконі була проведена трансплантація пуповинної крові від її сестри, яка успішно відновила гемопоез. Відомо, що пацієнт 15 років потім був живий і здоровий з повним відновленням донорського гемопоезу [55-58]. Успіх цієї трансплантації сприяв створенню у 1991 році першого донорського банку пуповинної крові. За ним почали відкриватися публічні банки пуповинної крові в багатьох країнах світу [36, 58-61]. Перші повідомлення про успішні трансплантації пуповинної крові від неродинних донорів були опубліковані в другій половині 1990-х років Kurtzberg, Wagner, Rubinstein зі співавторами [36, 62-66].

З метою поширення міжнародної кооперації в галузі донорства, банкінгу, обміну та клінічного застосування кордової крові створюються міжнародні неурядові організації – EUROCORD (1996 рік) та NetCord (1998 рік), які взаємодіють з BMDA та BMDW [58, 61, 67]. Сьогодні у світі в донорських банках/реєстрах пуповинної крові налічується понад 750 тисяч зразків [39].

Використання ГСК з різних джерел призвело до змін у термінології. Серед ТГСК (hematopoietic stem cells transplantation – HSCT) в залежності від джерела стали виділяти трансплантацію кісткового мозку – ТКМ (bone marrow transplantation – BMT), трансплантацію стовбурових клітин периферичної крові – ТСКПК (peripheral blood stem cells transplantation – PBSCT), а також трансплантацію кордової крові – ТКК (cord blood transplantation – CBT). Нині у світі головним джерелом ГСК для трансплантації є периферична кров (66 %), наступні місця посідають кістковий мозок (24 %) і пуповинна кров (10 %) [68].

В процесі розвитку ТГСК відбувалось удосконалення режимів кондиціонування з метою підготовки хворого до трансплантації. Сучасні хіміотерапевтичні режими дали можливість відмовитись при ряді захворювань від додаткового застосування тотального опромінення тіла пацієнта [69-72]. Впровадження немієлоаблятивних ре-

жимів кондиціонування при ТГСК дозволило зменшити смертність, пов'язану з високою токсичністю високодозових мієлоаблятивних режимів, що створило передумови для застосування цього методу лікування у ослаблених пацієнтів та хворих старшого віку [73-75].

Завдяки досягненням в імуногенетиці були впроваджені в клінічну практику молекулярно-генетичні методи HLA-типуювання високої роздільної здатності. Підбір пар донор-реципієнт став відбуватися на більш високому якісному рівні у порівнянні з серологічними методами HLA-типуювання, що суттєво покращило результати ТГСК від неродинних донорів [76-82].

Досягнення в галузі імунології сприяли розробці нових підходів до профілактики і контролю за РТПХ. Крім імуносупресантів, для запобігання РТПХ стали застосовувати деплецію Т-лімфоцитів. Вивчення феномену «трансплантат проти лейкозу» або «трансплантат проти пухлини» дозволило для боротьби з рецидивом лейкемії або лімфопроліферативних захворювань після алогенної ТГСК застосовувати внутрішньовенну інфузію донорських лімфоцитів [83-96]. Розробка засобів подолання HLA-бар'єру дозволила використовувати частково сумісних донорів та приступити до виконання алогенних ТГСК від гаплідентичних родинних донорів [97-104].

Багаторічна наполеглива робота багатьох дослідників, в першу чергу Thomas з колегами, привела до того, що метод ТГСК було визнано у всьому світі, а сам дослідник отримав за свої досягнення Нобелівську премію у 1990 році. В Нобелівській лекції Thomas зазначив, що своєчасне застосування ТГСК може суттєво покращити результати лікування у хворих зі злоякісними та незлоякісними захворюваннями кровотворної та імунної системи, які раніше вважались невиліковними. Максимальний ефект від трансплантації можна отримати тоді, коли метод застосовується своєчасно на ранніх, а не на пізніх стадіях хвороби. Зокрема, 5-річна безрецидивна виживаність після ТГСК в першій або другій ремісії гострої лімфобластної лейкемії (30-60 %), першій ремісії гострої мієлоїдної лейкемії (45-70 %), ранній фазі хронічної мієлоїдної лейкемії (60-90 %) була значно вищою, ніж при рецидиві гострих лейкемій (10-30 %) та фазі акселерації або бластного кризу хронічної мієлоїдної лейкемії (10-30 %). Схожі результати отримані при лімфопроліферативних захворюваннях (40-60 % проти 10-30 %), апластичній анемії (80-90 % проти 50-70 %), таласемії (85-95 % проти 60-85 %), імунодефіцитах (90-50 %) та інших захворюваннях [105].

Короткий історичний екскурс дає нам уявлення про те, що ТГСК є інноваційним, високотехнологічним та мультидисциплінарним методом лікування, який увібрав в себе багато найновітніших досягнень, які відбулися в різних галузях медицини, біології, фармакології, імуногенетиці, а також медичній і лабораторній техніці. Зусилля декількох поколінь дослідників з багатьох країн світу змінили роль ТГСК від терапії відчаю на термінальних стадіях захворювання до пріоритетної терапевтичної стратегії лікування низки гематологічних, онкологічних та непухлинних захворювань на ранніх стадіях хвороби. Від першої ТКМ, яка відбулася у 1957 році, загальна кількість трансплантацій у світі поступово збільшується: майже до 10 000 у 1985 році, до 100 000 – у 1995 році, і, за прогнозними оцінками, мала досягти 1 мільйона у 2012 році [106].

Розвивається інфраструктура, пов'язана з ТГСК. У 2012 році у 77 країнах світу функціонувало 1566 трансплантаційних команд, якими було виконано протягом року понад 68 тисяч ТГСК. Аутологічні ТГСК становили 53 %, алогенні – 47 % (24 % – від неродинних донорів та 23 % – від родинних). Зростання кількості гістотипованих донорів в реєстрах світу та зразків пуповинної крові привело до збільшення кількості алогенних ТГСК від неродинних донорів. Міждержавному обміну трансплантатами сприяли професійні неурядові організації – WMDA, BMDW та NetCord. З 2017 року функції, які раніше виконували BMDW та NetCord, взяла на себе WMDA. Зростає використання гаплідентичних донорів. В останні роки у світі кількість ТГСК від гаплідентичних донорів перевищує кількість трансплантацій пуповинної крові [68, 106, 107].

## ВИСНОВКИ

**Аналіз літературних джерел свідчить про те, що за відносно невеликий історичний період ТГСК пройшла шлях від експериментальних досліджень на тваринах до клінічного застосування у людини. Успіх клінічного застосування залежав від досягнень в багатьох суміжних галузях науки і техніки. Дослідження в імуногенетиці дозволили сформулювати вимоги до гістосумісності донора і реципієнта. Відкриття в фармакології дали можливість створити ефективні протипухлинні хіміотерапевтичні та імуносупресивні препарати, розробити колонієстимулюючі фактори та нові антибіотики широкого спектру дії, протівірусні, протигрибкові та інші терапевтичні засоби. Розвиток трансфузіології та методів гравітаційної хірургії крові дозволив отримувати ГСК з периферичної крові малоінвазивним методом аферезу та забезпечити адекватну замісну терапію компонентами крові (особливо тромбоконцентратом). Дослідження в крібіології дозволили проводити кріоконсервацію ГСК та їх довгострокове зберігання при низьких температурах до моменту трансплантації. Впровадження технології чистих приміщень дало змогу створити асептичні блоки з метою ефективної профілактики інфекцій. Створення реєстрів добровільних HLA-типованих донорів ГСК і донорських банків/реєстрів кордової крові в багатьох країнах світу дало імпульс для подальшого розвитку міжнародного співробітництва по пошуку і обміну гістосумісним донорським матеріалом для проведення алогенних ТГСК від неродинних донорів.**

## СПИСОК ЦИТОВАНИХ ДЖЕРЕЛ

- Jacobson L. O., Marks E. K., Robson M. J., et al. Effect of spleen protection on mortality following x-irradiation. *J Lab Clin Med.* 1949. **34**. P. 1538–1543.
- Lorenz E., Uphoff D., Reid T. R., et al. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Nat Cancer Inst.* 1951. **12**. P. 197–201.
- Barnes D. W. H., Corp M. J., Loutit J. F., et al. Treatment of murine leukaemia with x-rays and homologous bone marrow. Preliminary communication. *Br Med J.* 1956. **2**. P. 626–627.
- Thomas E. D., Lochte H. L., Lu W. C., et al. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med.* 1957. **257**. P. 491–496.
- Thomas E. D., Lochte H. L., Cannon J. H., et al. Supralethal whole body irradiation and isologous marrow transplantation in man. *J Clin Invest.* 1959. **38**. P. 1709–1716.
- Mathé G., Jammet H., Pendic B., et al. Transfusion and grafts of homologous bone marrow in humans accidentally irradiated to high dose. *Rev Franc Etudes Clin Biol.* 1959. **4**. P. 226–229.
- Kurnick N. B., Montano A., Gerdes J. C., et al. Preliminary observations on the treatment of postirradiation hematopoietic depression in man by the infusion of stored autogenous bone marrow. *Ann Intern Med.* 1958. **49**. P. 973–986.
- Thomas E. D., Collins J. A., Herman E. C., et al. Marrow transplants in lethally irradiated dogs given methotrexate. *Blood.* 1962. **19**. P. 217–228.
- Epstein R. B., Storb R., Ragde H., et al. Cytotoxic typing antisera for marrow grafting in littermate dogs. *Transplantation.* 1968. **6**. P. 45–58.
- Storb R., Epstein R. B., Graham T. C., Thomas E. D., et al. Methotrexate regimens for control of graft-versus-host disease in dogs with allogeneic marrow grafts. *Transplantation.* 1970. **9**. P. 240–246.
- Storb R., Rudolph R. H., Thomas E. D. Marrow grafts between canine siblings matched by serotyping and mixed leukocyte culture. *J Clin Invest.* 1971. **50**. P. 1272–1275.
- Dausset J. Iso-leuco-antibodies. *Acta Haematol.* 1958. **20**. P. 156–166.
- Van Rood J. J. The detection of transplantation antigens in leukocytes. *Semin hematol.* 1968. **2**. P. 187–214.
- Van Rood J. J., Eernisse J. G., van Leeuwen A. Leukocyte antibodies in sera from pregnant women. *Nature.* 1958. **181**. P. 1735–1736.
- Mathe G., Amiel J. L., Schwarzenberg L., et al. Haematopoietic chimera in man after allogeneic (homologous) bone-marrow transplantation. *BMJ.* 1963. **2**. P. 1633–1635.
- Thomas E. S. History of Clinical Transplantation. *World J Surg.* 2000. **7**. P. 759–782.
- Mathé G., Amiel H., Schwarzenberg L., et al. Adoptive immunotherapy of acute leukemia: experimental and clinical results. *Cancer Res.* 1965. **25**. P. 1525–1531.
- Gatti R. A., Meuwissen H. J., Allen H. D., et al. Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. *Lancet.* 1968. **ii**. P. 1366–1369.
- Bach F. H., Albertini R. J., Joo P., et al. Bone-marrow transplantation in a patient with the Wiskott-Aldrich syndrome. *Lancet.* 1968. **2**. P. 1364–1366.
- de Koning J., van Bekkum D. W., Dicke K. A., et al. Transplantation of bone-marrow cells and fetal thymus in an infant with lymphopenic immunological deficiency. *Lancet.* 1969. **i**. P. 1223–1227.
- Bortin M. M., Bach F. H., van Bekkum D. W., et al. 25<sup>th</sup> anniversary of the first successful allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant.* 1994. **14**. P. 211–212.
- Bortin M. M. A compendium of reported human bone marrow transplants. *Transplantation.* 1970. **9**. P. 571–587.
- Buckner C. D., Epstein R. B., Rudolph R. H., et al. Allogeneic marrow engraftment following whole body irradiation in a patient with leukemia. *Blood.* 1970. **35**. P. 741–750.
- Thomas E. D., Buckner C. D., Storb R., et al. Aplastic anaemia treated by marrow transplantation. *Lancet.* 1972. **i**. P. 284–289.
- Thomas E. D., Storb R., Clift R. A., et al. Bone-marrow transplantation. *N Engl J Med.* 1975. **292**. P. 832–843.
- Thomas E. D., Buckner C. D., Banaji M., et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. *Blood.* 1977. **49**. P. 511–533.
- Thomas E. D., Flournoy N., Buckner C. D., et al. Cure of leukemia by marrow transplantation. *Leuk Res.* 1977. **1**. P. 67–70.
- Thomas E. D. Bone marrow transplantation: a historical review. *Medicina, Ribeirao Preto.* 2000. **33**. P. 209–218.
- Beutler E., Blume K. G., Bross K. J., et al. Bone marrow transplantation as the treatment of choice for «good risk» adult patients with acute leukemia. *Trans Assoc Am Physicians.* 1979. **92**. P. 189–195.
- Thomas E. D., Buckner C. D., Clift R. A., et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission. *N Engl J Med.* 1979. **301**. P. 597–599.
- Storb R., Thomas E. D., Buckner C. D., et al. Allogeneic marrow grafting for treatment of aplastic anemia. *Blood.* 1974. **43**. P. 157–180.
- Storb R., Etzioni R., Anasetti C., et al. Cyclophosphamide combined with antithymocyte globulin in preparation for allogeneic marrow transplants in patients with aplastic anemia. *Blood.* 1994. **84**. P. 941–949.
- Lucarelli G., Polchi P., Izzi T., et al. Allogeneic marrow transplantation for thalassemia. *Exp Hematol.* 1984. **12**. P. 676–681.



34. Thomas E. D., Buckner C. D., Sanders J. E., et al. Marrow transplantation for thalassaemia. *Lancet*. 1982. **ii**. P. 227–229.
35. Johnson F. L., Look A. T., Gockerman J., et al. Bone-marrow transplantation in a patient with sickle-cell anemia. *N Engl J Med*. 1984. **311**. P. 780–783.
36. Williams K. The Hidden Economy of HSC Transplantation Is Inconsistent with Prohibiting the Compensation of HSC Donors. *Minn J L Sci & Tech*. 2015. **16**. P. 215–272.
37. O'Reilly R. J., Dupont B., Pahwa S., et al. Reconstitution in severe combined immunodeficiency by transplantation of marrow from an unrelated donor. *N Engl J Med*. 1977. **297**. P. 1311–1318.
38. Hansen J. A., Clift R. A., Thomas E. D., et al. Transplantation of marrow from an unrelated donor to a patient with acute leukemia. *N Engl J Med*. 1980. **303**. P. 565–567.
39. WMDA, Total Number of Donors and Cord blood units. URL: <https://statistics.wmda.info/>.
40. Cavins J. A., Scheer S. C., Thomas E. D., et al. The recovery of lethally irradiated dogs given infusions of autologous leukocytes preserved at -80 C. *Blood*. 1964. **23**. P. 38–43.
41. Goodman J. W., Hodgson G. S. Evidence for stem cells in the peripheral blood of mice. *Blood*. 1962. **19**. P. 702–714.
42. Storb R., Epstein R. B., Ragde H., et al. Marrow engraftment by allogeneic leukocytes in lethally irradiated dogs. *Blood*. 1967. **30**. P. 805–811.
43. Storb R., Graham T. C., Epstein R. B., et al. Demonstration of hemopoietic stem cells in the peripheral blood of baboons by cross circulation. *Blood*. 1977. **50**. P. 537–542.
44. Goldman J. M., Johnson S. A., Catovsky D., et al. Autografting for chronic granulocytic leukemia. *N Engl J Med*. 1981. **305**. P. 700.
45. KÖrbling M., Burke P., Braine H., et al. Successful engraftment of blood derived normal hemopoietic stem cells in chronic myelogenous leukemia. *Exp Hematol*. 1981. **9**. P. 684–690.
46. KÖrbling M., Dörken B., Ho A. D., et al. Autologous transplantation of blood-derived hemopoietic stem cells after myeloablative therapy in a patient with Burkitt's lymphoma. *Blood*. 1986. **67**. P. 529–532.
47. Kessinger A., Armitage J. O., Landmark J. D., et al. Reconstitution of human hematopoietic function with autologous cryopreserved circulating stem cells. *Exp Hematol*. 1986. **14**. P. 192–196.
48. Reiffers J., Bernard P., David B., et al. Successful autologous transplantation with peripheral blood hemopoietic cells in a patient with acute leukemia. *Exp Hematol*. 1986. **14**. P. 312–315.
49. To L. B., Dyson P. G., Branford A. L., et al. Peripheral blood stem cells collected in very early remission produce rapid and sustained autologous haemopoietic reconstitution in acute non-lymphoblastic leukaemia. *Bone Marrow Transplant*. 1987. **2**. P. 103–108.
50. KÖrbling M., Przepiorka D., Huh Y.O., et al. Allogeneic blood stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma: potential advantage of blood over marrow allografts. *Blood*. 1995. **85**. P. 1659–1665.
51. Bensinger W. I., Weaver C. H., Appelbaum F. R., et al. Transplantation of allogeneic peripheral blood stem cells mobilized by recombinant human granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*. 1995. **85**. P. 1655–1658.
52. Molineux G., Pojda Z., Hampson I. N., et al. Transplantation potential of peripheral blood stem cells induced by granulocyte colony-stimulating factor. *Blood*. 1990. **76**. P. 2153–2158.
53. Schmitz N., Dreger P., Suttrop M., et al. Primary transplantation of allogeneic peripheral blood progenitor cells mobilized by filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor). *Blood*. 1995. **85**, № 6. P. 1666–1672.
54. Storek J., Gooley T., Siadak M., et al. Allogeneic peripheral blood stem cell transplantation may be associated with a high risk of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 1997. **90**. P. 4705–4709.
55. Broxmeyer H. E., Douglas G. W., Hangoc G., et al. Human umbilical cord blood as a potential source of transplantable hematopoietic stem/progenitor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1989. **86**. P. 3828–3832.
56. Gluckman E., Broxmeyer H. E., Auerbach A. D., et al. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA-identical sibling. *N Engl J Med*. 1989. **321**. P. 1174–1178.
57. Gluckman E., Rocha V., Boyer-Chamard A., et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. *N Engl J Med*. 1997. **337**. P. 373–381.
58. Gluckman E., Rocha V. History of the clinical use of umbilical cord blood hematopoietic cells. *Cytotherapy*. 2005. **7**, № 3. P. 219–227.
59. Kurtzberg J. A History of Cord Blood Banking and Transplantation. *Stem cells translational medicine*. 2017. **6**. P. 1309–1311.
60. Rubinstein P., Adamson J. W., Stevens C. The Placental/Umbilical Cord Blood Program of the New York Blood Center. A progress report. *Ann N Y Acad Sci*. 1999. **872**. P. 328–334.
61. Petrini C. Umbilical cord blood banking: from personal donation to international public registries to global bioeconomy. *J Blood Med*. 2014. **5**. P. 87–97.
62. Kurtzberg J., Laughlin M., Graham M. L., et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N Engl J Med*. 1996. **335**, № 3. P. 157–166.
63. Wagner J. E., Rosenthal J., Sweetman R., et al. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: Analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood*. 1996. **88**. P. 795–802.
64. Rubinstein P., Carrier C., Scaradavou A., et al. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors. *N Engl J Med*. 1998. **339**. P. 1565–1577.
65. Laughlin M. J., Barker J., Bambach B., et al. Hematopoietic engraftment and survival in adult recipients of umbilical-cord blood from unrelated donors. *N Engl J Med*. 2001. **344**. P. 1815–1822.
66. Ballen K. K., Gluckman E., Broxmeyer H. E. Umbilical cord blood transplantation: the first 25 years and beyond. *Blood*. 2013. **122**, № 4. P. 491–498.
67. Hughes V. C. Cord Blood Transplantation: Hallmarks of the 20th Century. *Laboratory Medicine*. 2000. **31**, № 12. P. 672–678.
68. Niederwieser D., Baldomero H., Szer J., et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Activity Worldwide in 2012 and a SWOT Analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group (WBMGT) including the global survey. *Bone Marrow Transplant*. 2016. **51**, № 6. P. 778–785.
69. Santos G. W. Busulfan (Bu) and cyclophosphamide (Cy) for marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1989. **4**. P. 236–239.
70. Deeg H. J., Sullivan K. M., Buckner C. D., et al. Marrow transplantation for acute nonlymphoblastic leukemia in first remission: toxicity and long-term follow-up of patients conditioned with single dose or fractionated total body irradiation. *Bone Marrow Transplantation*. 1986. **1**. P. 151–157.
71. Blaise D., Maraninchi D., Archimbaud E., et al. Allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia in first remission: a randomized trial of a busulfan-cytoxan versus cytoxan-total body irradiation as preparative regimen. A report from the Groupe d'Etudes de la Greffe de Moelle Osseuse. *Blood*. 1992. **79**. P. 2578–2582.
72. Long G. D., Amylon M. D., Stockerl-Goldstein K. E., et al. Fractionated total-body irradiation, etoposide, and cyclophosphamide followed by allogeneic bone marrow transplantation for patients with high-risk or advanced-stage hematological malignancies. *Blood Marrow Transplant*. 1997. **3**. P. 3240–330.
73. Giralt S., Estey E., Albitar M., et al. Engraftment of allogeneic hematopoietic progenitor cells with purine analog-containing chemotherapy: harnessing graft-versus-leukemia without myeloablative therapy. *Blood*. 1997. **89**. P. 4531–4536.
74. Shimoni A., Kröger N., Zabelina T., et al. Hematopoietic stem-cell transplantation from unrelated donors in elderly patients (age > 55 years) with hematologic malignancies: older age is no longer a contraindication when using reduced intensity conditioning. *Leukemia*. 2005. **19**, № 1. P. 7–12.

75. Van Besien K., Artz A., Stock W. Unrelated donor transplantation over the age of 55. *Leukemia*. 2005. **19**, № 1. P. 31–33.
76. Weisdorf D. J., Anasetti C., Antin J. H., et al. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myelogenous leukemia: comparative analysis of unrelated versus matched sibling donor transplantation. *Blood*. 2002. **99**, № 6. P. 1971–1977.
77. Moore J., Nivison-Smith I., Goh K., et al. Equivalent survival for sibling and unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for acute myelogenous leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2007. **13**, № 5. P. 601–607.
78. Eapen M., Rubinstein P., Zhang M. J., et al. Comparable long-term survival after unrelated and HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cell transplantations for acute leukemia in children younger than 18 months. *J Clin Oncol*. 2006. **24**, № 1. P. 145–151.
79. Yakoub-Agha I., Mesnil F., Kuentz M., et al. Allogeneic marrow stem cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors (10/10) in patients with standard-risk hematologic malignancy: a prospective study from the French Society of Bone Marrow Transplantation and Cell Therapy. *J Clin Oncol*. 2006. **24**, № 36. P. 5695–5702.
80. Schetelig J., Bornhäuser M., Schmid C., et al. Matched unrelated or matched sibling donors result in comparable survival after allogeneic stem cell transplantation in elderly patients with acute myeloid leukemia: a report from the cooperative German Transplant Study Group. *J Clin Oncol*. 2008. **26**, № 32. P. 5183–5191.
81. Woolfrey A., Lee S. J., Gooley T. A., et al. HLA-allele matched unrelated donors compared to HLA-matched sibling donors: role of cell source and disease risk category. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010. **16**, № 10. P. 1382–1387.
82. Kiehl M. G., Kraut L., Schwerdtfeger R., et al. Outcome of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in adult patients with acute lymphoblastic leukemia: no difference in related compared with unrelated transplant in first complete remission. *J Clin Oncol*. 2004. **22**, № 14. P. 2816–2825.
83. Powles R. L., Clink H., Sloane J., et al. Cyclosporin A for the treatment of graft-versus-host disease in man. *Lancet*. 1978. **ii**. P. 1327–1331.
84. Korngold R., Sprent J. T cell subsets and graft-versus-host disease. *Transplantation*. 1987. **44**. P. 335–339.
85. Prentice H. G., Blacklock H. A., Janossy G., et al. Depletion of T-lymphocytes in donor marrow prevents significant graft-versus-host disease in matched allogeneic leukaemic marrow transplant recipients. *Lancet*. 1984. **i**. P. 472–476.
86. Storb R., Deeg H. J., Fisher L. D., et al. Cyclosporine vs methotrexate for graft-v-host disease prevention in patients given marrow grafts for leukemia: long-term follow-up of three controlled trials. *Blood*. 1988. **71**. P. 293–298.
87. Storb R., Deeg H. J., Whitehead J., et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med*. 1986. **314**. P. 729–735.
88. Blazar B. R., Korngold R., Vallera D. Recent advances in graft-versus-host disease (GVHD) prevention. *Immunol Rev*. 1997. **157**. P. 79–109.
89. Weiden P. L., Flournoy N., Thomas E. D., et al. Antileukemic effect of graft-versus-host disease in human recipients of allogeneic marrow grafts. *N Engl J Med*. 1979. **300**. P. 1068–1073.
90. Higano C. S., Brixey M., Bryant E. M., et al. Durable complete remission of acute non-lymphocytic leukemia associated with discontinuation of immunosuppression following relapse after allogeneic bone marrow transplantation: a case report of a graft-versus-leukemia effect. *Transplantation*. 1990. **50**. P. 175–177.
91. Collins R. H. J., Rogers Z. R., Bennett M., et al. Hematologic relapse of chronic myelogenous leukemia following allogeneic bone marrow transplantation: apparent graft-versus-leukemia effect following abrupt discontinuation of immunosuppression. *Bone Marrow Transplantation*. 1992. **10**. P. 391–395.
92. Slavin S., Naparstek E., Nagler A., et al. Allogeneic cell therapy with donor peripheral blood cells and recombinant human interleukin-2 to treat leukemia relapse after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood*. 1996. **87**. P. 2195–2204.
93. Kolb H. J., Mittermüller J., Clemm Ch., et al. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood*. 1990. **76**. P. 2462–2465.
94. Goldstein S., Porter D. Allogeneic immunotherapy to optimize the graft versus tumor effect: concepts and controversies. *Exp Rev Hematol*. 2010. **3**, № 3. P. 301–314.
95. Porter D. L. Allogeneic immunotherapy to optimize the graft-versus-tumor effect: concepts and controversies. *Hematology*. 2011. **1**. P. 292–298.
96. Ringdén O., Pavletic S. Z., Anasetti C., et al. The graft-versus-leukemia effect using matched unrelated donors is not superior to HLA-identical siblings for hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2009. **113**, № 13. P. 3110–3118.
97. Henslee-Downey P. J., Abhyankar S. H., Parrish R. S., et al. Use of partially mismatched related donors extends access to allogeneic marrow transplant. *Blood*. 1997. **89**. P. 3864–3872.
98. Aversa F., Tabilio A., Terenzi A., et al. Successful engraftment of T-cell-depleted haploidentical «three-loci» incompatible transplants in leukemia patients by addition of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor-mobilized peripheral blood progenitor cells to bone marrow inoculum. *Blood*. 1994. **84**. P. 3948–3955.
99. Aversa F., Tabilio A., Velardi A., et al. Treatment of high-risk acute leukemia with T-cell-depleted stem cells from related donors with one fully mismatched HLA haplotype. *N Engl J Med*. 1998. **339**. P. 1186–1193.
100. Aversa F., Terenzi A., Tabilio A., et al. Full haplotype mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse. *J Clin Oncol*. 2005. **23**. P. 3447–3454.
101. Bethge W. A., Faul C., Bornhäuser M., et al. Haploidentical allogeneic hematopoietic cell transplantation in adults using CD3/CD19 depletion and reduced intensity conditioning: an update. *Blood Cells Mol Dis*. 2008. **40**. P. 9–13.
102. Reisner Y., Martelli M. F. Bone marrow transplantation across HLA barriers by increasing the number of transplanted cells. *Immunol Today*. 1995. **16**. P. 437–440.
103. Brodsky R. A., Luznik L., Bolaños-Meade J., et al. Reduced intensity HLA-haploidentical BMT with post transplantation cyclophosphamide in nonmalignant hematologic diseases. *Bone Marrow Transplantation*. 2008. **42**. P. 523–527.
104. Reisner Y., Aversa F., Martelli M. F. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: state of art. *Bone Marrow Transplant*. 2015. **50**, № 2. P. 1–5.
105. Thomas E. D. Bone Marrow Transplantation - past, present and future. Nobel Lecture, December 8, 1990. In: *Lex Prix Nobel: The Nobel Prizes 1990*. F. Trangsmyr, ed. Stockholm, Sweden: Nobel foundation. pp. 581–582.
106. Gratwohl A., Pasquini M. C., Aljurf M., et al. One million haemopoietic stem-cell transplants: a retrospective observational study. *Lancet Haematol*. 2015. **2**, № 3. P. 91–100.
107. WMDA // <https://www.wmda.info/about-us/who-we-are/>.



СТАТТЯ НА САЙТІ  
TRANSPLANTOLOGY.ORG

Автор підтверджує відсутність можливих конфліктів інтересів.

Надійшла до редакції 29.05.2018 р.

Прийнята до друку 30.11.2018 р.