

РЕКОНСТИТУЦИЯ Т-КЛЕТОЧНОГО ЗВЕНА ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ АЛЛОГЕННЫХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Попова Н. Н.^{*}, Савченко В. Г.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125167, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Своевременное восстановление донорской иммунной системы после трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток является важнейшим фактором, с которым связано развитие таких осложнений, как реакция «трансплантат против хозяина», рецидивы или вторичные опухолевые заболевания и различные инфекции, что в конечном счете влияет на выживаемость больных.

Цель — описать основные этапы восстановления Т-клеточного звена иммунной системы у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Основные сведения. Защита от инфекционных агентов и противоопухолевый контроль зависят от реконституции Т-клеточного звена иммунной системы. В раннем посттрансплантационном периоде восстановление лимфоцитов происходит по тимус-независимому пути, то есть за счет зрелых донорских Т-клеток, которые были перелиты реципиенту вместе с кроветворными стволовыми клетками при трансплантации, и в меньшей степени — за счет экспансии ранее существовавших хозяйских наивных Т-клеток и Т-клеток памяти, которые «выжили» после проведенного кондиционирования. Тимус-зависимый путь заключается в образовании *de novo* наивных Т-клеток в тимусе и в дальнейшем в формировании пула Т-клеток памяти, которые реализуют главные иммунологические реакции — «трансплантат против опухоли» и «трансплантат против хозяина». Понимание основных этапов реконституции Т-клеточного звена иммунной системы позволит еще на этапе планирования трансплантации выбрать оптимальные режимы предтрансплантационного кондиционирования и профилактики острой реакции «трансплантат против хозяина», что уменьшит риски развития посттрансплантационных осложнений и улучшит выживаемость пациентов.

Ключевые слова: трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, реконституция Т-клеточного звена иммунной системы, Т-клетки памяти, адаптивный иммунитет

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Благодарность. Выражаем благодарность Дрокову М.Ю.

Для цитирования: 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. <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-24-38>

RECONSTITUTION OF T-CELL-MEDIATED IMMUNITY IN PATIENTS AFTER ALLOGENEIC STEM CELL TRANSPLANTATION

Popova N. N.¹, Savchenko V. G.

National Research Center for Hematology, 125167, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background. The timely reconstitution of the donor-derived immune system is a key factor in the prevention of such post-transplant complications as graft versus host disease, relapse or secondary tumours and various infections. These complications affect the long-term survival of patients after allogeneic stem cell transplantation.

Aim — to describe the main stages of T Cell-mediated immune recovery in patients after allogeneic stem cell transplantation.

General findings. T-cell-mediated immunity is responsible for anti-infective and anti-tumour immune response. The early post-transplant period is characterized by the thymus-independent pathway of T-cell recovery largely involving proliferation of mature donor T cells, which were transplanted to the patient together with hematopoietic stem cells. To a lesser extent, this recovery pathway is realized through the expansion of host naïve and memory T cells, which survived after conditioning. Thymus-dependent reconstitution involves generation of *de novo* naïve T cells and subsequent formation of a pool of memory T-cells providing the main immunological effects — graft versus tumour and graft versus host reactions. A better understanding of the T-cell immune reconstitution process is important for selecting optimized pre-transplant conditioning regimens and patient-specific immunosuppressive therapy approaches, thus reducing the risks of post-transplant complications and improving the long-term survival of patients after allogeneic stem cell transplantation.

Keywords: allogeneic stem cell transplantation, immune reconstitution, T-cell-mediated immunity, T memory cells, adaptive immunity

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Financial disclosure: the study had no sponsorship.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to Mikhail Yu. Drovov.

For citation: 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 (*Gematologiya i transfuziologiya*). 2020; 65(1): 24–38 (in Russian). <https://doi.org/10.35754/0234-5730-2020-65-1-24-38>

Введение

В настоящее время трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является единственным методом лечения, позволяющим достичь биологического излечения больных различными гемобластозами, аплазиями кроветворения, первичными иммунодефицитами. В ее основе лежит перенос не только кроветворной, но и донорской иммунной системы реципиенту. Если восстановление кроветворения у реципиентов аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) происходит в течение

первого месяца после алло-ТГСК, то восстановление иммунной системы занимает несколько лет [1].

С «неполной» реконституцией, то есть в первую очередь неполным восстановлением количества иммунокомпетентных клеток, связано развитие различных осложнений, и в первую очередь тяжелых инфекционных осложнений как в раннем посттрансплантационном периоде (до +100 дня после алло-ТГСК), так и в более позднем [2]. Кроме этого, функциональные особенности и взаимодействие различных

иммунокомпетентных клеток обуславливают развитие иммунологических реакций — «трансплантат против опухоли» (РТПО) и «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [3, 4].

Условно весь посттрансплантационный период можно разделить на несколько этапов. Первый — этап до приживления трансплантата (англ. *pre-engraftment*), который занимает 30 дней после инфузии аллогенных ГСК реципиенту. Это время характеризуется полной аплазией кроветворения, что, как правило, сопровождается развитием различных инфекционных осложнений. Проведение адекватной противомикробной терапии в этот период и постепенное восстановление моноцитов и гранулоцитов позволяют успешно контролировать эти осложнения в самом раннем периоде после алло-ТГСК [2, 5].

Второй этап включает в себя непосредственно приживление трансплантата и последующий ранний посттрансплантационный период, который занимает от +30 до +100 дня (англ. *post-engraftment*). Это время характеризуется глубоким клеточным и гуморальным иммунодефицитом, что также сопровождается частыми инфекционными осложнениями, среди которых зачастую преобладают вирусные инфекции. Другой частой проблемой в этом периоде является развитие острой РТПХ. Именно на этом этапе начинается восстановление различных иммунокомпетентных клеток, таких как цитотоксические CD8⁺ Т-клетки, CD4⁺ Т-хелперы, НК-клетки, Т-регуляторные клетки (Treg) (табл. 1). Полное восстановление же этих субпопуляций и других иммунокомпетентных клеток происходит в позднем посттрансплантационном периоде, который занимает от 6 месяцев до нескольких лет [5, 6].

Целью данного обзора является описание основных этапов восстановления Т-клеточного звена иммунной системы у больных после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

Реконституция Т-клеточного звена иммунной системы после трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Защита от инфекционных агентов и противоопухолевый контроль в первую очередь зависят от реконституции Т-клеточного звена иммунной системы. Сам процесс его восстановления условно разделяют на два самостоятельных пути: тимус-зависимый и тимус-независимый. В первый месяц после алло-ТГСК восстановление лимфоцитов происходит по тимус-независимому пути, то есть за счет зрелых донорских Т-клеток, которые содержались в самом трансплантате и были перелиты реципиенту вместе с ГСК, и в меньшей степени — за счет экспансии ранее существовавших хозяйских наивных Т-клеток и Т-клеток памяти, которые «выжили» после проведенного кондиционирования [7]. Экспансия как донорских, так и «хозяйских» Т-клеток происходит в ответ на высокую концентрацию интерлейкина (ИЛ)-7 и ИЛ-15, которые вырабатываются самими Т-клетками в условиях лимфопении. Этот процесс называют «гомеостатической пролиферацией», которая носит компенсаторный характер и позволяет на какое-то время «восполнить» Т-клеточный дефицит [8]. Однако при такой пролиферации не меняется репертуар Т-клеточного рецептора (ТКР), так как эти клетки уже являются функционально зрелыми. Кроме этого, такая пролиферация не заменяет периферический пул наивных Т-клеток у реципиента на донорский, так как в случае пролиферации в условиях лимфопении наивные Т-клетки трансформируются в клетки, подобные клеткам памяти (*memory-like*), утрачивая при этом фенотип наивных Т-клеток. Таким образом, иммунный ответ является ограниченным ввиду ограниченного репертуара ТКР [7, 9, 10]. Образование нового пула Т-клеток при таком пути реконституции не происхо-

Таблица 1. Период восстановления различных субпопуляций клеток иммунной системы после алло-ТГСК [5, 6]

Table 1. Time of different immune cells recovery after allo-HSCT

| Субпопуляция клеток <i>Subsets of immune cells</i> | Время от алло-ТГСК до восстановления нормального уровня <i>Time from allo-HSCT to full immune recovery</i> |
|---|---|
| Натуральные киллеры (НК-клетки) <i>Natural killers (NK)</i> | От 1 мес до 6 мес <i>From 1 to 6 months</i> |
| CD4⁺ Т-хелперы <i>CD4⁺ T cells</i> | Более 24 мес <i>More than 24 months</i> |
| Цитотоксические CD8⁺ Т-клетки <i>Cytotoxic CD8⁺ T cells</i> | От 1 до 18 мес <i>From 1 to 18 months</i> |
| Т-регуляторные клетки (Treg) <i>Regulatory T cells (Treg)</i> | От 1 до 6 нед <i>From 1 to 6 weeks</i> |
| Т-наивные клетки <i>Naïve T cells</i> | От 8 до 9 мес <i>From 8 to 9 months</i> |
| Т-клетки памяти <i>Memory T cells</i> | Более 24 мес <i>More than 24 months</i> |
| В-клетки (CD19⁺) <i>CD19⁺ B cells</i> | От 4 до 24 мес <i>From 4 to 24 months</i> |

дит, а в связи с тем что существование «хозяйских» Т-клеток и донорского Т-компартамента ограничено по времени (3–6 месяцев), то в результате иммунный ответ, который реализуется этими клетками, носит преходящий характер [7].

Образование Т-клеток *de novo* происходит по тимус-зависимому пути (рис. 1). Для дальнейшего созревания и пролиферации вновь образованные Т-клетки в костном мозге с током крови переносятся в тимус. Эти незрелые клетки являются предшественниками Т-лимфоцитов. Они не несут на своей поверхности никакого определяющего рецептора (CD3⁻CD4⁻CD8⁻), в связи с чем их называют «трижды негативными» тимоцитами, или пре-Т-клетками. Дальнейшее созревание этих клеток условно можно разделить на два этапа. Первый этап происходит в кортикальном слое тимуса, где эти клетки активно делятся и пролиферируют под действием различных цитокинов, в первую очередь ИЛ-7, который вырабатывается кортикальными эпителиальными клетками [11]. Считается, что именно ИЛ-7 кортикальных эпителиальных клеток регулирует процесс дифференцировки тимоцитов, а именно формирование ТКР, который представляет собой поверхностный гетеродимерный белок, состоящий из двух субъединиц (α-, β- или γ-, δ-), с помощью которого Т-клетка распознает и связывается с антигеном [12].

В основе дифференцировки тимоцитов лежит процесс V(D)J-реаранжировки, результатом которого и является формирование ТКР. Гены ТКР состоят из сегментов, которые относятся к трем классам: V — отвечающий за «вариабельность», D — отвечающий за «разнообразие» и J — отвечающий за «связывание». В процессе перестройки гены из каждого сегмента связываются друг с другом и образуют один экзон, который кодирует вариабельный участок ТКР, отвечающий за распознавание и связывание антигена. У млекопитающих в результате V(D)J-реаранжировки образуется несколько основных комбинации генов, которые называются локусами антигенных рецепторов, — это *TCRB* (локус β-цепи), *TCRG* (локус γ-цепи), которые располагаются на 7-й хромосоме, и α/δ-локус ТКР, расположенный на 14-й хромосоме; α/δ-локус, в свою очередь, состоит из двух локусов: *TCRA* и *TDRD*. При этом гены *TDRD* располагаются внутри локуса *TCRA* [13]. Если при перестройке происходит формирование локуса *TCRB*, то в результате эта клетка будет экспрессировать ТКР, состоящий из β-цепи. Одновременно с этим происходит подавление экспрессии генов других локусов *TCRG* и *TDRD* и запускается перестройка локуса *TCRA*, которая заключается в «вырезании» генов локуса *TCRD*, что приводит к формированию ТКР, состоящего из α- и β-цепей, и экспрессии CD4⁺ и CD8⁺ на поверхности Т-клетки [14]. Образовавшиеся

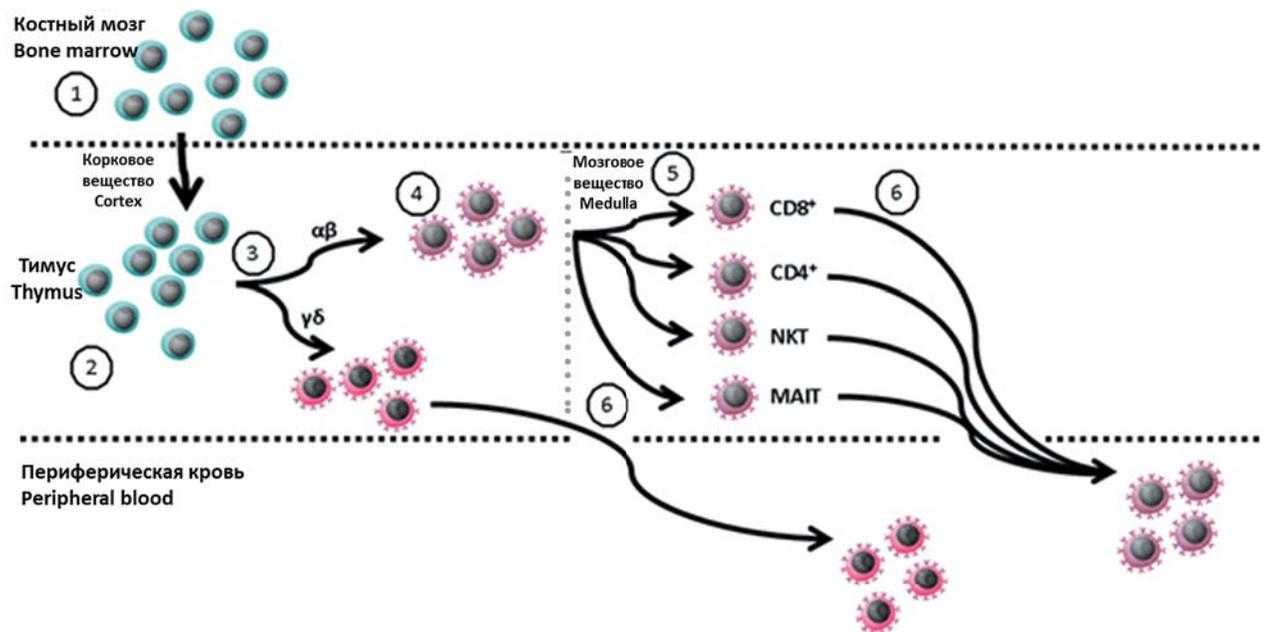


Рисунок 1. Тимус-зависимый путь образования Т-клеток [11, 13–17, 20, 21]

Figure 1. Thymus-dependent pathway for the formation of T cells [11, 13–17, 20, 21]

1. Образование предшественников Т-клеток в костном мозге.

Development of T-cell precursors in the bone marrow.

2. Миграция предшественников Т-клеток в корковое вещество тимуса.

T-cell precursors migrate to the thymus cortex.

3. Реаранжировка ТКР.

T-cell receptor gene rearrangement.

4. Позитивная тимическая селекция.

Positive selection of T cells in the thymus

5. Негативная тимическая селекция.

Negative selection of T cells in the thymus.

6. Выход Т-клеток в периферическую кровь.

T cells moving to the peripheral blood.

CD4⁺CD8⁺ Т-клетки называются «дважды позитивными» Т-клетками, а сам процесс — «позитивной тимической селекцией». Результатом этого процесса является формирование ТКР, с помощью которого «дважды позитивные» Т-клетки могут распознавать рецепторы гистосовместимости собственных клеток микроокружения, что нужно для последующего адекватного взаимодействия Т-клеток с антиген-презентирующими клетками уже в контексте распознавания антигенов. До 75 % клеток, которые вступают в процесс позитивной селекции, подвергаются апоптозу ввиду неадекватной реаранжировки ТКР [15]. После этого CD4⁺CD8⁺ Т-клетки мигрируют в мозговой слой тимуса, где при взаимодействии с антигенами эпителиальных тимических клеток происходит второй этап дифференцировки этих клеток [16].

Второй этап созревания αβ Т-клеток заключается в формировании функциональной зрелости этих клеток, которая определяется способностью распознавать рецепторы главного комплекса гистосовместимости (ГКГ — МНС, major histocompatibility complex). Большая часть (около 90 %) αβ Т-клеток связывается с молекулами ГКГ, которые презентуются клетками микроокружения, — это эпителиальные кортикальные клетки, фибробласты, макрофаги и дендритные клетки [15]. В зависимости от того, с каким рецептором ГКГ связывается Т-клетка, она превращается или CD8⁺ (связываются с молекулами ГКГ I класса) или CD4⁺ (связываются с рецептором ГКГ II класса). Этот процесс называют «негативной тимической селекцией», который является ключевым механизмом формирования Т-клеточной центральной иммунологической толерантности, то есть невосприимчивости к собственным тканям [17]. Часть CD4⁺CD8⁺ Т-клеток при взаимодействии с эпителиальными кортикальными клетками начинает экспрессировать транскрипционный фактор Foxp3, что в дальнейшем определяет формирование отдельной популяции иммунокомпетентных клеток — популяции CD4⁺CD25^{high} Т-регуляторных клеток (Treg), которая обеспечивает контроль толерантности к собственным антигенам путем подавления аутореактивных Т-клеток, по каким-то причинам избежавших селекции в тимусе и вышедших на периферию. Помимо этого, Treg регулируют активацию CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, а также подавляют избыточную экспансию эффекторных Т-клеток после элиминации антигена [18, 19].

Таким образом, результатом селекции в тимусе является образование зрелых, экспрессирующих ТКР, CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток, которые далее выходят в периферическую кровь и разносятся по органам и тканям организма. Эти клетки называют недавними эмигрантами из тимуса (Recent Thymic Emigrant — RTE). Однако зрелые RTE-клетки в то же самое время являются функционально «незрелыми» или наивными

Т-клетками, ввиду того что они еще не встречались с чужеродным антигеном [16, 17].

Продукция RTE-клеток зависит от возраста (рис. 2). Известно, что у детей первого года жизни продукция RTE является максимальной, что обеспечивает разнообразие ТКР и в дальнейшем позволяет реализовать иммунный ответ против широкого спектра различных антигенов. По мере взросления выработка RTE постепенно уменьшается, а постоянство периферического Т-клеточного пула происходит не за счет продукции RTE и разнообразия ТКР, а в большей степени за счет пролиферации Т-клеток на периферии [12].

Возможность реализации иммунного ответа определяется не только этапами дифференцировки образующихся Т-клеток в тимусе, но и является антиген-зависимой, так как для реализации своей эффекторной функции CD4⁺ и CD8⁺ Т-клетки в дальнейшем должны связаться с антигеном через молекулу ГКГ [17]. Таким образом, эта популяция Т-клеток в дальнейшем формирует адаптивный или вторичный иммунный ответ, то есть иммунный ответ против конкретного антигена.

Другая, существенно меньшая часть αβ Т-клеток взаимодействует не с молекулами ГКГ, а с подобными рецепторами MR1 (Т-клетки, ассоциированные со слизистыми, MAIT) или CD1d (Т-клетки — натуральные киллеры, NKT-клетки). MAIT представляют собой субпопуляцию Т-клеток, которые преимущественно локализируются в слизистых желудочно-кишечного тракта, бронхолегочной системы, а циркулирующий пул составляет не более 10 % от общего числа циркулирующих Т-лимфоцитов. NKT-клетки — наименьшая субпопуляция иммунокомпетентных клеток, численность которой не превышает 0,1 % от общего количества циркулирующих Т-клеток. Активация и MAIT и NKT-клеток не требует распознавания ГКГ и является антиген-независимой, что обуславливает их способность взаимодействовать с любым антигеном. Эти клетки также отличаются способностью вырабатывать различные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (ФНО), интерферон-γ, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-17, что позволяет им быстро реализовать цитотоксическую функцию [20, 21].

Если при V (D)J-реаранжировке «дважды негативных» тимоцитов происходит формирование *TCRG* и *TDRD*, то в результате Т-клетка экспрессирует ТКР, состоящий из γ- и δ-цепей. γδ Т-клетки не проходят процесс позитивной тимической селекции и выходят в периферическую кровь, не неся на своей поверхности ни CD8, ни CD4 [14]. Поскольку созревание γδ Т-клеток определяется фактически только процессом V (D)J-реаранжировки, их функциональная способность зависит от разнообразия их ТКР, что в результате дает возможность этим клеткам взаимодействовать с любым антигеном, что является ключевым в реализации первичного (врожденного)

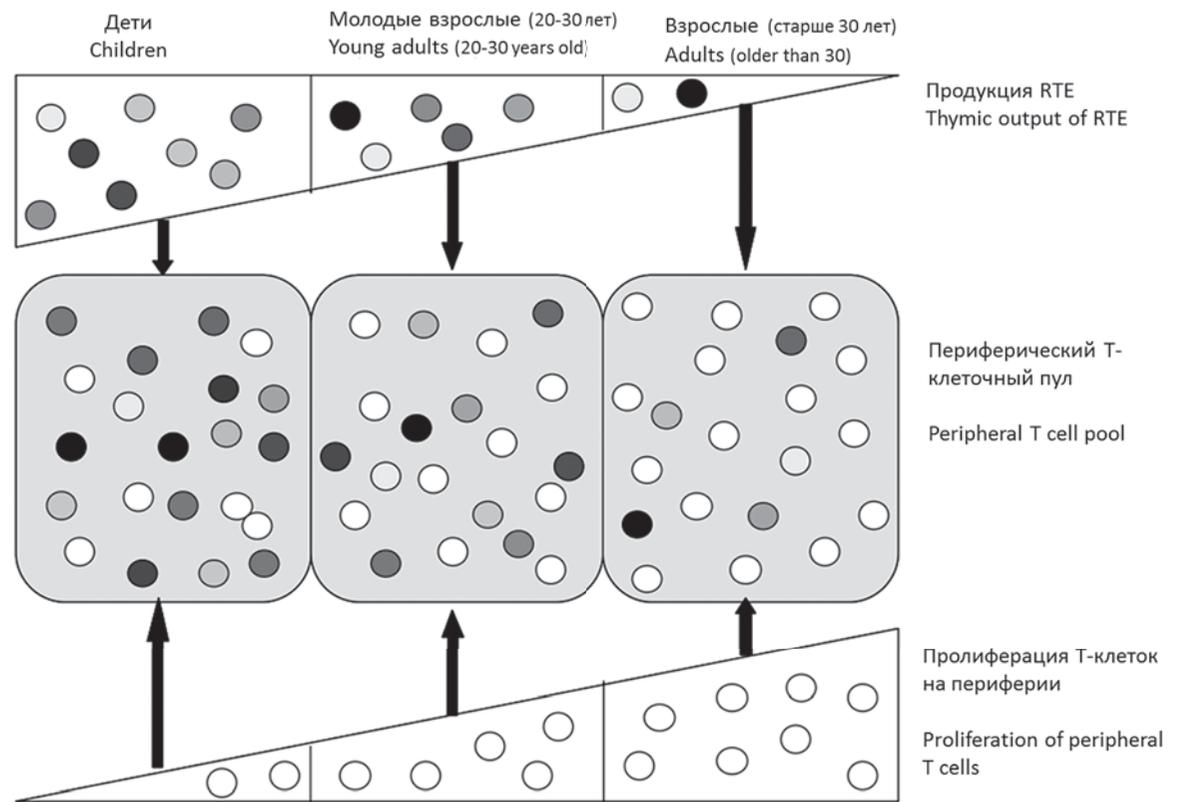


Рисунок 2. Продукция RTE в зависимости от возраста [12]

Постоянство Т-клеточного пула определяется двумя факторами: продукцией RTE и пролиферацией зрелых Т-клеток на периферии. С возрастом выработка наивных Т-клеток с различным репертуаром ТКР в тимусе уменьшается, а постоянство Т-клеточного пула осуществляется за счет зрелых Т-клеток, характеризующихся ограниченным репертуаром ТКР, на периферии.

Figure 2. Output of recent thymic emigrants depending on patients' age [12]

T-cell homeostasis is determined by two main factors. These are the thymic output of RTE and the proliferation of peripheral T cells. The thymic output of naive T cells with a diverse repertoire of T-cell receptors decreases with age, and peripheral T-cell homeostasis shifts to proliferation of peripheral mature T cells with a limited T-cell repertoire.

иммунного ответа [13, 14]. Эти клетки преимущественно локализируются в слизистых, а циркулирующий пул $\gamma\delta$ Т-клеток составляет не более 10% от общего числа Т-лимфоцитов [20].

Таким образом, в результате тимус-зависимого пути образуются две большие группы Т-клеток, функция которых определяется способностью связывания с антигеном и, соответственно, участием в формировании первичного или вторичного иммунного ответа. Большинство Т-клеток взаимодействуют с антигеном с участием молекулы ГКГ (это $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоциты) и участвуют в формировании адаптивного иммунного ответа. Эти клетки также называют конвенциональными Т-клетками. Другая часть Т-клеток, к которой относятся МАИТ, НКТ-клетки и $\gamma\delta$ Т-клетки, являются неконвенциональными Т-клетками, так как для их активации не требуется связывание с антигеном с участием ГКГ, что дает им возможность взаимодействовать фактически с любым антигеном и формирует «первую линию» иммунной защиты, другими словами, первичный иммунный ответ [20, 21].

Эффект алло-ТГСК основан на развитии аллоиммунной РТПО, которая, по сути, является реализацией

иммуноопосредованной реакции против конкретного антигена, в данном случае — опухолевого. Другими словами, феномен биологического излечения больных различными опухолевыми заболеваниями системы крови после алло-ТГСК заключается в восстановлении именно адаптивного иммунитета. После того, как чужеродный антиген впервые попал в организм, происходит его связывание с наивными Т-клетками через ТКР. Связывание антигена с наивной Т-клеткой приводит к ее активации, структурной реорганизации ее мембраны и цитоскелета, ремоделированию хроматина и экспрессии новых генов, изменениям в адгезии и миграции клеток, а также индукции клеточного деления. В результате этих перестроек формируется пул эффекторных Т-клеток, которые и уничтожают этот антиген [22].

Известно, что весь процесс трансформации наивных клеток в эффекторный пул занимает около недели [22, 23]. В исследованиях на мышах было показано, что на 8-й день после инфицирования вирусом лимфоцитарного хориоменингита в периферической крови определяется максимальное количество эффекторных Т-клеток, которые экспрессируют на своей поверхности активационный маркер $CD44$, утрачивая при этом

хоуминг-рецепторы и маркеры адгезии. Помимо этого, эти клетки секретируют различные цитокины, такие как интерферон- γ , посредством которых они реализуют свою цитотоксическую функцию. Нужно отметить, что наивные Т-клетки не экспрессируют CD44 и не секретируют провоспалительные цитокины, что говорит о том, что они не способны к реализации эффекторной функции. Отличительной особенностью наивных Т-клеток является экспрессия как раз хоуминг-рецепторов, например CCR-7 или L-селектина, что дает возможность этим клеткам мигрировать во вторичные лимфоидные органы, где и происходит их финальная трансформация в эффекторные Т-клетки [23, 24].

После элиминации антигена часть эффекторных клеток погибает, а часть переходит в пул долгоживущих Т-клеток памяти. Формирование этого пула Т-клеток требует длительного времени. Показано, что Т-клетки памяти начинают определяться в периферической крови только к 40-му дню после первичного инфицирования [23]. Однако помимо классического пути формирования «иммунологической памяти» (наивные Т-клетки \rightarrow эффекторные Т-клетки \rightarrow Т-клетки памяти) есть неклассический путь, когда при первичном инфицировании часть наивных Т-клеток трансформируется в эффекторный пул, а другая часть сразу же переходит в пул Т-клеток памяти [25, 26]. Как при классическом, так и при неклассическом пути происходит формирование популяции иммунокомпетентных клеток (популяции Т-клеток памяти), которая реализует быстрый иммунный ответ при повторном попадании чужеродного антигена без участия наивных Т-клеток [24]. Пул Т-клеток памяти является гетерогенным, так как включает в себя иммунокомпетентные клетки, которые, имея различный иммунофенотип, отличаются своими функциональными свойствами, различной пролиферативной способностью и локализацией (табл. 2) [27, 28]. Условно Т-клетки памяти разделяют на две группы: истинные клетки памяти, к которым относят Т-стволовые клетки памяти (Tscm) и Т-клетки центральной памяти (Tcm), и эффекторный пул, состоящий из переходных Т-клеток (или Т-клетки транзитной памяти, Ttm), Т-клеток эффекторной памяти (Tem), терминальных эффекторов (Tte) и Т-клеток резидентной памяти (Trm) [29, 30].

В ходе многих исследований было выявлено, что Т-клетки памяти в первую очередь имеют различный иммунофенотип [27–30]. Показано, что основными маркерами этих клеток являются CD45RA, CD45R0, CD62L, CCR-7, CD27, CD28 [30].

CD45 представляет собой трансмембранный гликопротеин, который экспрессируется на всех ядродержащих клетках. Через этот рецептор происходит передача сигнала от ТКР. Вместе с тем выделяют несколько изоформ CD45, которые по-разному экспрессируются на Т-клетках. Иммунофенотип CD45RA⁺CD45R0⁻ ха-

рактеризует наивные Т-клетки. Есть исследования, которые показали, что при активации эти клетки начинают экспрессировать CD45R0 и утрачивают CD45RA [31, 32]. Таким образом, экспрессия CD45R0 отражает пролиферативную способность Т-клеток и характерна для популяции Т-клеток памяти (Tcm, Ttm, Tem) [31].

Экспрессия хоуминг-рецепторов и маркеров адгезии характеризует способность Т-клеток к миграции во вторичные лимфоидные органы. Экспрессия CD62L и CCR-7 характерна в большей степени для наивных Т-клеток и истинных Т-клеток памяти, что отражает их большой пролиферативный потенциал. Более дифференцированные Т-клетки эффекторного пула (Ttm, Tem, Tte) не экспрессируют эти маркеры, что свидетельствует о том, что эти клетки не способны к пролиферации во вторичных лимфоидных органах [33]. Как правило, вместе с экспрессией молекул адгезии Т-клетки экспрессируют и костимулирующие рецепторы CD27, CD28 [30].

Отличительной особенностью популяции истинных клеток памяти является их способность к длительной пролиферации даже в отсутствие антигена, что обеспечивает самоподдержание всей популяции. На этом основан феномен «иммунологической памяти», что позволяет хранить информацию о конкретном антигене и при его попадании в организм реализовать иммунный ответ против него [34–36]. Долгое время считалось, что субпопуляцией истинных клеток памяти является популяция Tcm [27, 28]. Однако в дальнейшем была выделена субпопуляция Tscm, которая функционально соответствовала популяции Tcm, однако иммунофенотипически в большей степени походила на наивные Т-клетки (CD45RA⁺CD45R0⁻CCR7⁺CD62L⁺CD27⁺CD28⁺) [37, 38]. В результате проведенных экспериментов по заражению макак вирусом иммунодефицита было выявлено, что эта субпопуляция способна к значимо более длительной пролиферации даже в условиях отсутствия вируса в сравнении с субпопуляцией Tcm [39, 40]. В дальнейшем было доказано, что Tscm являются предшественниками как Tcm, так и Т-клеток эффекторного пула [41, 42].

Исследования показали, что среди всей популяции Т-клеток памяти есть клетки, характеризующиеся продукцией интерферона- γ , ФНО, ИЛ-2, с помощью которых они быстро реализуют свою цитотоксическую функцию. Истинные клетки памяти сами не могут реализовать быстрый иммунный ответ. Была выделена популяция эффекторных Т-клеток памяти [27, 43]. Однако в ряде случаев было замечено, что в периферической крови встречается субпопуляция Т-клеток с иммунофенотипом CCR7⁻/CD62L⁻CD28⁺, которая является более «зрелой» и более «активной», чем субпопуляция Tcm, но менее дифференцированной, чем субпопуляция Tem. Таким образом, эти клетки были названы переходными, или транзитными,

Таблица 2. Основные субпопуляции Т-клеток памяти [30]
Table 2. Main subsets of memory T cells [30]

| Субпопуляции Т-клеток памяти T-memory cell subsets | | Иммунофенотип Immunophenotype | Свойства Characteristics |
|---|---|--|---|
| Истинные клетки памяти True memory cells | Т-стволовые клетки памяти (Tscm) T-memory stem cells (Tscm) | CD45RA ⁺ CD45RO ⁻ CD62L ⁺ CCR7 ⁺ CD27 ⁺ CD28 ⁺ | Обеспечивают самообновление и самоподдержание популяции клеток памяти и хранение информации о конкретном антигене. Локализируются преимущественно в костном мозге и лимфатической ткани These cells provide self-renewal and self-maintenance of the whole population of memory T-cells and store the information about the specific antigen. They are localized in the bone marrow and lymphoid tissue |
| | Т-клетки центральной памяти (Tcm) T-central memory (Tcm) | CD45RA ⁻ CD45RO ⁺ CD62L ⁺ CCR7 ⁺ CD27 ⁺ CD28 ⁺ | Обеспечивают самоподдержание Т-клеток памяти, преимущественно локализируются в лимфатических узлах и костном мозге, способны быстро дифференцироваться в эффекторные клетки через Т-клетки транзиторной памяти These cells provide self-maintenance of T-memory cells and reside mostly in the bone marrow and lymphoid tissue. These cells are capable of differentiating promptly into transitional and effector T-cells |
| Эффекторный пул Effector pool of T-cells | Т-клетки транзиторной памяти (Ttm) T-transitional memory (Ttm) | CD45RA ⁻ CD45RO ⁺ CD62L ⁻ CCR7 ⁻ CD27 ⁺ CD28 ⁺ | Способны к быстрой дифференцировке в эффекторные клетки при контакте с антигеном, после чего они переходят в Tcm These cells are interim and transitional between memory and effector T-cells. After interaction with the antigen, these cells differentiate into effector cells and subsequently to central memory T-cells |
| | Т-клетки эффекторной памяти (Tem) T-effector memory (Tem) | CD45RO ⁺ CCR7 ⁻ CD27 ⁺ CD28 ⁻ (оценка CD45RA и CD62L не производится) (CD45RA and CD62L are not investigated) | Преимущественно определяются в циркулирующей крови и тканях, быстро реагируют на встречу с антигеном и обеспечивают развитие иммунного ответа These cells circulate mostly in the peripheral blood and move into different tissues, where they respond promptly to the antigen encounter thus providing the respective immune reaction |
| | Т-терминальные эффекторы (Tte) T-terminal effectors (Tte) | CD45RO ⁻ CCR7 ⁻ CD27 ⁻ CD28 ⁻ (оценка CD45RA и CD62L не производится) (CD45RA and CD62L are not investigated) | Наиболее дифференцированные эффекторные клетки, обеспечивающие быстрый иммунный ответ против конкретного антигена The most mature, terminally differentiated effector T-cells that provide instant immunity against the antigen and subsequently undergo apoptosis |
| | Т-клетки резидуальной памяти (Trm) T-residual memory cells (Trm) | CD69 ⁺ CD103 ⁺ CD62L ⁻ | Являются терминально-дифференцированными эффекторными клетками, реализующими иммунный ответ в месте своей локализации в различных органах и тканях (коже, бронхолегочной системы и желудочно-кишечного тракта) These cells are terminally differentiated effector cells providing local immunity in the periphery (in the skin, bronchopulmonary system and gastrointestinal tract) |

Т-клетками (Ttm) [44–46]. Помимо этого, в периферической крови также нередко определяются Т-клетки, которые не несут на своей поверхности ни CCR-7, CD62L, ни CD27, CD28. Отличительной чертой этой популяции является крайне низкая способность к пролиферации, что также свидетельствует о высокой дифференцировке этих клеток. Они были определены как терминальные эффекторные Т-клетки (Tte) [47].

Кроме циркулирующего пула Т-клеток памяти есть пул нециркулирующих Т-клеток резидуальной памяти (Trm), который характеризуется высокой экспрессией CD69 и провоспалительных цитокинов интерферона- γ , ФНО, ИЛ-2, ИЛ-17. Чаще всего эти клетки определяются на слизистых и функционально являются эффекторными клетками, реализующими иммунный ответ непосредственно в месте своей локализации [36, 48].

Таким образом, формирование адаптивного иммунитета основывается на формировании пула долгоживущих Т-клеток памяти (Tscm, Tcm), активация которых происходит в результате повторного контакта с антигеном, что в дальнейшем запускает формирование пула эффекторных Т-клеток, непосредственно реализующих сам иммунный ответ. Формирование адаптивного иммунитета невозможно без участия наивных Т-клеток, которые, по сути, являются предшественниками всей популяции Т-клеток памяти. Наиболее дифференцированные Т-клетки — терминальные эффекторы являются наиболее функционально активной субпопуляцией, но при этом не обладают пролиферативной способностью и погибают сразу же после реализации своей эффекторной функции.

Долгое время считалось, что аллореактивными Т-клетками, которые запускают развитие РТПХ,

являются функционально активные, терминально-дифференцированные Т-клетки [49, 50]. Однако исследования показали, что через 12 часов после инфузии аллогенных ГСК и до +3 дня большинство донорских Т-клеток экспрессируют хемокиновый рецептор CCR-7 и хоуминг-рецепторы: CD4⁺ Т-клетки экспрессируют L-селектин (CD62L), CD8⁺ Т-клетки — CD62L и $\alpha 4\beta 7$ -интегрин. Именно это и обуславливает возможность миграции этих клеток в различные органы и ткани, где они и запускают РТПХ [51, 52]. В эксперименте на мышах была доказана принадлежность этой аллореактивной популяции CD62L⁺CCR-7⁺ Т-клеток к наивным Т-лимфоцитам, инфильтрация которыми была выявлена в ткани желудочно-кишечного тракта тех мышей, у которых впоследствии развилась тяжелая острая РТПХ [51]. Вместе с тем было показано, что зрелые функционально активные Т-клетки не индуцируют развитие РТПХ, так как они не способны к пролиферации во вторичных лимфоидных органах и дальнейшей миграции в органы-мишени ввиду отсутствия CD62L и CCR-7 [52]. Таким образом, было доказано, что аллореактивными Т-клетками, которые индуцируют развитие острой РТПХ, являются наивные Т-лимфоциты, а не эффекторные Т-клетки. На этих данных основано использование циклофосфамида (ЦФ) на +3, +4 день после алло-ТГСК в качестве профилактики острой РТПХ, который удаляет сформировавшийся к этому времени клон аллореактивных Т-клеток и тем самым протектирует развитие острой РТПХ [53, 54]. Помимо этого, важно отметить, что ЦФ практически не оказывает влияния на истинные Т-клетки памяти (T_{sm} и T_{scm}). Это, в свою очередь, говорит о меньшем его воздействии на тимус, что обеспечивает возможность дальнейшей реконституции адаптивного иммунитета [55, 56].

Альтернативой ЦФ в режимах профилактики острой РТПХ является анти timoцитарный глобулин (АТГ). Однако его применение значительно удлиняет время восстановления практически всех субпопуляций иммунокомпетентных клеток ввиду того, что сам препарат является поликлональным антителом, которое получают из гипериммунной сыворотки лошадей (тимоглобулин — из кроличьей сыворотки), иммунизированных Т-лимфоцитами человека. Эта сыворотка содержит широкий спектр антител, которые комплементарно связываются со своими эпитопами на Т-клетках реципиента и тем самым обеспечивают массивную Т-клеточную деплецию как в периферической крови, так и в лимфоидных тканях. Помимо того, что АТГ деплетирует весь лимфоидный компартмент, он также оказывает воздействие на тимус, вызывая апоптоз кортикальных эпителиальных клеток тимуса, что приводит к отсроченной реконституции всего Т-клеточного пула в течение более чем 2 лет после алло-ТГСК [57, 58].

При сравнении режимов с АТГ и с ЦФ было показано, что после использования ЦФ в течение первого месяца после алло-ТГСК содержание $\alpha\beta$ Т-клеток значимо выше, чем после АТГ [59]. Содержание как CD4⁺, так CD8⁺ Т-клеток на +730 день алло-ТГСК после применения АТГ все еще не достигает нормальных значений [60]. Это объясняет и лучшие клинические результаты при использовании ЦФ по сравнению с АТГ в режимах профилактики острой РТПХ [61–63], которые показывают значимо меньшую частоту развития тяжелой острой РТПХ, лучшую общую и безрецидивную выживаемость.

Другим патогенетически обоснованным методом профилактики острой РТПХ является применение ведолизумаба — моноклонального антитела, связываясь с $\alpha 4\beta 7$ -интегрином, блокирует миграцию Т-клеток в органы-мишени и предупреждает развитие РТПХ [64].

Восстановление Т-клеточного звена иммунной системы после алло-ТГСК является возможным в первую очередь благодаря способности Т-клеток к пролиферации и при необходимости генерации эффекторного пула Т-клеток *in vivo*. В экспериментах на мышах было показано, что трансплантация только лишь эффекторных Т-клеток, даже в больших дозах, не обеспечивает реконституцию Т-клеточного звена иммунной системы, ввиду того что эти клетки не обладают пролиферативной способностью [65–67]. Трансплантация же селектированных Т-клеток центральной памяти (T_{cm}) приводит к генерации пула эффекторных Т-клеток без развития РТПХ [68]. Однако при иммунофенотипировании и анализе репертуара Т-клеточного рецептора было доказано, что только лишь наивные Т-клетки и стволовые Т-клетки памяти (T_{scm}) могут обеспечить генерацию гетерогенного пула Т-клеток памяти, включая T_{cm} и эффекторный пул [42]. На основании всего вышесказанного можно заключить, что применение деплеции $\alpha\beta$ Т-клеток *ex vivo* как метода профилактики острой РТПХ, с одной стороны, практически полностью исключает возможность развития этого осложнения, так как в его основе лежит механическое удаление из трансплантата, прежде всего, наивных Т-клеток [69]. Однако, с другой стороны, применение этого метода профилактики РТПХ, с биологической точки зрения, особенно у взрослых больных (старше 20 лет), не может обеспечить «полноценное» восстановление Т-клеточного звена иммунной системы. Это связано с тем, что в такой ситуации восстановление Т-клеточного звена осуществляется за счет гомеостатической пролиферации $\gamma\delta$ Т-клеток, которые реализуют первичный иммунный ответ, но не обеспечивают развитие адаптивного иммунитета, в том числе и противоопухолевого [70, 71]. Помимо этого, у этих больных образование *de novo* наивных $\alpha\beta$ Т-клеток ограничено повреждением

тимуса в результате предшествующей химиотерапии и проведением предтрансплантационного кондиционирования, а также возрастными изменениями (инволюцией тимуса) [72–76].

Считается, что использование миелоаблативных режимов ассоциировано с отсроченной реконституцией Т-клеточного звена иммунной системы [77, 78]. Показано, что проведение тотального облучения тела или использование бусульфана в миелоаблативной дозе вызывает необратимую гибель эпителиальных кортикальных клеток тимуса, в результате чего образование лимфоидных популяций становится практически невозможным даже у детей [75, 76]. Использование режимов пониженной интенсивности значительно меньше повреждает эпителиальные клетки тимуса, что дает возможность для более быстрого восстановления Т-клеточного звена по сравнению с миелоаблативными режимами [79, 80]. Это доказывает выявление RTE-клеток в периферической крови больных после режима пониженной интенсивности уже

на сроках +3...+6...+12 месяцев после алло-ТГСК. При этом у больных после миелоаблативного кондиционирования RTE на этих же сроках не определяются [81, 82]. Помимо этого, было показано, что восстановление количества наивных Т-клеток у детей после алло-ТГСК в режиме пониженной интенсивности достигает физиологической нормы не менее чем через 2 года. У взрослых (старше 20 лет) даже через 3 года после алло-ТГСК количество наивных Т-клеток остается значимо ниже возрастной нормы [83].

Таким образом, полноценное восстановление Т-клеточного звена иммунной системы после алло-ТГСК зависит от продукции наивных Т-клеток *de novo*, которая в дальнейшем приводит к формированию адаптивного, в том числе противоопухолевого, иммунитета. Возраст больных, а также выбор предтрансплантационного кондиционирования и режима профилактики острой РТПХ влияют на скорость восстановления Т-клеточного звена иммунной системы у больных после алло-ТГСК.

Литература

1. Mehta R.S., Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence*. 2016; 7(8): 901–16. DOI: 10.1080/21505594.2016.1208866.
2. Kim B.E., Koh K.N., Im H.J., Seo J.J. Factors influencing lymphocyte reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J Hematol*. 2012; 47(1): 44–52. DOI: 10.5045/kjh.2012.47.1.44.
3. de Koning C., Plantinga M., Besseling P. et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(2): 195–206. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.08.028.
4. Drovok M.Y., Davydova J.O., Kuzmina L.A. et al. Level of Granzyme B-positive T-regulatory cells is a strong predictor biomarker of acute Graft-versus-host disease after day +30 after allo-HSCT. *Leuk Res*. 2017; 54: 25–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.01.014.
5. Williams K.M., Gress R.E. Immune reconstitution and implications for immunotherapy following haematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008; 21(3): 579–96. DOI: 10.1016/j.beha.2008.06.003.
6. Ogonek J., Kralj Juric M., Ghimire S. et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2016; 7: 507. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00507.
7. Krenger W., Blazar B. R., Holländer G.A. Thymic T-cell development in allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011; 117(25): 6768–76. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334623.
8. Bourgeois C., Stockinger B. T cell homeostasis in steady state and lymphopenic conditions. *Immunol Lett*. 2006; 107(2): 89–92. DOI: 10.1016/j.imlet.2006.08.001.
9. Ge Q., Rao V.P., Cho B.K. et al. Dependence of lymphopenia-induced T cell proliferation on the abundance of peptide/ MHC epitopes and strength of their interaction with T cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(4): 1728–33. DOI: 10.1073/pnas.98.4.1728.
10. Jameson S.C. T cell homeostasis: keeping useful T cells alive and live T cells useful. *Semin Immunol*. 2005; 17(3): 231–7. DOI: 10.1016/j.smim.2005.02.003.
11. Pénit C., Lucas B., Vasseur F. Cell expansion and growth arrest phases during the transition from precursor (CD4-8-) to immature (CD4+8+) thymocytes in normal and genetically modified mice. *J Immunol*. 1995; 15; 154(10): 5103–13.

References

1. Mehta R.S., Rezvani K. Immune reconstitution post allogeneic transplant and the impact of immune recovery on the risk of infection. *Virulence*. 2016; 7(8): 901–16. DOI: 10.1080/21505594.2016.1208866.
2. Kim B.E., Koh K.N., Im H.J., Seo J.J. Factors influencing lymphocyte reconstitution after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in children. *Korean J Hematol*. 2012; 47(1): 44–52. DOI: 10.5045/kjh.2012.47.1.44.
3. de Koning C., Plantinga M., Besseling P. et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation in Children. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016; 22(2): 195–206. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.08.028.
4. Drovok M.Y., Davydova J.O., Kuzmina L.A. et al. Level of Granzyme B-positive T-regulatory cells is a strong predictor biomarker of acute Graft-versus-host disease after day +30 after allo-HSCT. *Leuk Res*. 2017; 54: 25–9. DOI: 10.1016/j.leukres.2017.01.014.
5. Williams K.M., Gress R.E. Immune reconstitution and implications for immunotherapy following haematopoietic stem cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2008; 21(3): 579–96. DOI: 10.1016/j.beha.2008.06.003.
6. Ogonek J., Kralj Juric M., Ghimire S. et al. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2016; 7: 507. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00507.
7. Krenger W., Blazar B. R., Holländer G.A. Thymic T-cell development in allogeneic stem cell transplantation. *Blood*. 2011; 117(25): 6768–76. DOI: 10.1182/blood-2011-02-334623.
8. Bourgeois C., Stockinger B. T cell homeostasis in steady state and lymphopenic conditions. *Immunol Lett*. 2006; 107(2): 89–92. DOI: 10.1016/j.imlet.2006.08.001.
9. Ge Q., Rao V.P., Cho B.K. et al. Dependence of lymphopenia-induced T cell proliferation on the abundance of peptide/ MHC epitopes and strength of their interaction with T cell receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001; 98(4): 1728–33. DOI: 10.1073/pnas.98.4.1728.
10. Jameson S.C. T cell homeostasis: keeping useful T cells alive and live T cells useful. *Semin Immunol*. 2005; 17(3): 231–7. DOI: 10.1016/j.smim.2005.02.003.
11. Pénit C., Lucas B., Vasseur F. Cell expansion and growth arrest phases during the transition from precursor (CD4-8-) to immature (CD4+8+) thymocytes in normal and genetically modified mice. *J Immunol*. 1995; 15; 154(10): 5103–13.

12. Ye P., Kirschner D.E. Measuring emigration of human thymocytes by T-cell receptor excision circles. *Crit Rev Immunol.* 2002; 22(5–6): 483–97.
13. Onozawa M., Aplan P.D. Illegitimate V(D)J recombination involving nonantigen receptor loci in lymphoid malignancy. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012; 51(6): 525–35. DOI: 10.1002/gcc.21942.
14. Kreslavsky T., Gleimer M., Garbe A.I., von Boehmer H. $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ fate choice: counting the T-cell lineages at the branch point. *Immunol Rev.* 2010; 238(1): 169–81. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00947.x.
15. Albano F., Vecchio E., Renna M. et al. Insights into Thymus Development and Viral Thymic Infections. *Viruses.* 2019; 11(9): 836. DOI: 10.3390/v11090836.
16. Godfrey D.I., Kennedy J., Suda T., Zlotnik A. A developmental pathway involving four phenotypically and functionally distinct subsets of CD3⁻CD4⁻CD8⁻ triple-negative adult mouse thymocytes defined by CD44 and CD25 expression. *J Immunol.* 1993; 150(10): 4244–52.
17. Gardner J.M., Fletcher A.L., Anderson M.S., Turley S.J. AIRE in the thymus and beyond. *Curr Opin Immunol.* 2009; 21(6): 582–9. DOI: 10.1016/j.coi.2009.08.007.
18. Kondělková K., Vokurková D., Krejsek J. et al. Regulatory T cells (TREG) and their roles in immune system with respect to immunopathological disorders. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2010; 53(2): 73–7. DOI: 10.14712/18059694.2016.63.
19. Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А. и др. Роль гранзимы В в популяции Т-регуляторных клеток у больных после трансплантации аллогенного костного мозга. *Гематол трансфузиол.* 2016; 61(1): 32–7. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-32-37.
20. Ivanov S., Paget C., Trottein F. Role of non-conventional T lymphocytes in respiratory infections: the case of the pneumococcus. *PLoS Pathog.* 2014; 10(10): e1004300. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004300.
21. Yamamoto R., Xu Y., Ikeda S. et al. Thymic Development of a Unique Bone Marrow-Resident Innate-like T Cell Subset with a Potent Innate Immune Function. *J Immunol.* 2019; 203(1): 167–77. DOI: 10.4049/jimmunol.1900111.
22. Oehen S., Brduscha-Riem K. Differentiation of naive CTL to effector and memory CTL: correlation of effector function with phenotype and cell division. *J Immunol.* 1998; 161(10): 5338–46.
23. Kaech S.M., Hemby S., Kersh E., Ahmed R. Molecular and functional profiling of memory CD8 T cell differentiation. *Cell.* 2002; 111(6): 837–51. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)01139-x.
24. Lau C.M., Sun J.C. The widening spectrum of immunological memory. *Curr Opin Immunol.* 2018; 54: 42–9. DOI: 10.1016/j.coi.2018.05.013.
25. Lauvau G., Vijh S., Kong P. et al. Priming of memory but not effector CD8 T cells by a killed bacterial vaccine. *Science.* 2001; 294(5547): 1735–9. DOI: 10.1126/science.1064571.
26. Manjunath N., Shankar P., Wan J. et al. Effector differentiation is not prerequisite for generation of memory cytotoxic T lymphocytes. *J Clin Invest.* 2001; 108(6): 871–8. DOI: 10.1172/JCI13296.
27. Sallusto F., Lenig D., Förster R. et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature.* 1999; 401(6754): 708–12. DOI: 10.1038/44385.
28. Hamann D., Baars P.A., Rep M.H. et al. Phenotypic and functional separation of memory and effector human CD8⁺ T cells. *J Exp Med.* 1997; 186(9): 1407–18.
29. Mahnke Y.D., Beddall M.H., Roederer M. OMIP-013: differentiation of human T-cells. *Cytometry A.* 2012; 81(11): 935–6. DOI: 10.1002/cyto.a.22201.
30. Mahnke Y.D., Brodie T.M., Sallusto F. et al. The who's who of T-cell differentiation: human memory T-cell subsets. *Eur J Immunol.* 2013; 43(11): 2797–809. DOI: 10.1002/eji.201343751.
31. Johannisson A., Festin R. Phenotype transition of CD4⁺ T cells from CD45RA to CD45RO is accompanied by cell activation and proliferation. *Cytometry.* 1995; 19(4): 343–52. DOI: 10.1002/cyto.990190409.
12. Ye P., Kirschner D.E. Measuring emigration of human thymocytes by T-cell receptor excision circles. *Crit Rev Immunol.* 2002; 22(5–6): 483–97.
13. Onozawa M., Aplan P.D. Illegitimate V(D)J recombination involving nonantigen receptor loci in lymphoid malignancy. *Genes Chromosomes Cancer.* 2012; 51(6): 525–35. DOI: 10.1002/gcc.21942.
14. Kreslavsky T., Gleimer M., Garbe A.I., von Boehmer H. $\alpha\beta$ versus $\gamma\delta$ fate choice: counting the T-cell lineages at the branch point. *Immunol Rev.* 2010; 238(1): 169–81. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00947.x.
15. Albano F., Vecchio E., Renna M. et al. Insights into Thymus Development and Viral Thymic Infections. *Viruses.* 2019; 11(9): 836. DOI: 10.3390/v11090836.
16. Godfrey D.I., Kennedy J., Suda T., Zlotnik A. A developmental pathway involving four phenotypically and functionally distinct subsets of CD3⁻CD4⁻CD8⁻ triple-negative adult mouse thymocytes defined by CD44 and CD25 expression. *J Immunol.* 1993; 150(10): 4244–52.
17. Gardner J.M., Fletcher A.L., Anderson M.S., Turley S.J. AIRE in the thymus and beyond. *Curr Opin Immunol.* 2009; 21(6): 582–9. DOI: 10.1016/j.coi.2009.08.007.
18. Kondělková K., Vokurková D., Krejsek J. et al. Regulatory T cells (TREG) and their roles in immune system with respect to immunopathological disorders. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 2010; 53(2): 73–7. DOI: 10.14712/18059694.2016.63.
19. Drovok M.Y., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A., et al. The role of Granzyme B in T regulatory cells in patients after allogeneic bone marrow transplantation. *Gematologiya i transfusiologiya.* 2016; 61(1): 32–7. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-32-37 (In Russian).
20. Ivanov S., Paget C., Trottein F. Role of non-conventional T lymphocytes in respiratory infections: the case of the pneumococcus. *PLoS Pathog.* 2014; 10(10): e1004300. DOI: 10.1371/journal.ppat.1004300.
21. Yamamoto R., Xu Y., Ikeda S. et al. Thymic Development of a Unique Bone Marrow-Resident Innate-like T Cell Subset with a Potent Innate Immune Function. *J Immunol.* 2019; 203(1): 167–77. DOI: 10.4049/jimmunol.1900111.
22. Oehen S., Brduscha-Riem K. Differentiation of naive CTL to effector and memory CTL: correlation of effector function with phenotype and cell division. *J Immunol.* 1998; 161(10): 5338–46.
23. Kaech S.M., Hemby S., Kersh E., Ahmed R. Molecular and functional profiling of memory CD8 T cell differentiation. *Cell.* 2002; 111(6): 837–51. DOI: 10.1016/s0092-8674(02)01139-x.
24. Lau C.M., Sun J.C. The widening spectrum of immunological memory. *Curr Opin Immunol.* 2018; 54: 42–9. DOI: 10.1016/j.coi.2018.05.013.
25. Lauvau G., Vijh S., Kong P. et al. Priming of memory but not effector CD8 T cells by a killed bacterial vaccine. *Science.* 2001; 294(5547): 1735–9. DOI: 10.1126/science.1064571.
26. Manjunath N., Shankar P., Wan J. et al. Effector differentiation is not prerequisite for generation of memory cytotoxic T lymphocytes. *J Clin Invest.* 2001; 108(6): 871–8. DOI: 10.1172/JCI13296.
27. Sallusto F., Lenig D., Förster R. et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature.* 1999; 401(6754): 708–12. DOI: 10.1038/44385.
28. Hamann D., Baars P.A., Rep M.H. et al. Phenotypic and functional separation of memory and effector human CD8⁺ T cells. *J Exp Med.* 1997; 186(9): 1407–18.
29. Mahnke Y.D., Beddall M.H., Roederer M. OMIP-013: differentiation of human T-cells. *Cytometry A.* 2012; 81(11): 935–6. DOI: 10.1002/cyto.a.22201.
30. Mahnke Y.D., Brodie T.M., Sallusto F. et al. The who's who of T-cell differentiation: human memory T-cell subsets. *Eur J Immunol.* 2013; 43(11): 2797–809. DOI: 10.1002/eji.201343751.
31. Johannisson A., Festin R. Phenotype transition of CD4⁺ T cells from CD45RA to CD45RO is accompanied by cell activation and proliferation. *Cytometry.* 1995; 19(4): 343–52. DOI: 10.1002/cyto.990190409.

32. Akbar A.N., Terry L., Timms A. et al. Loss of CD45R and gain of UCHL1 reactivity is a feature of primed T cells. *J Immunol.* 1988; 140(7): 2171–8.
33. Picker L.J., Treer J.R., Ferguson-Darnell B. et al. Control of lymphocyte recirculation in man. II. Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue-selective homing receptor for skin-homing T cells. *J Immunol.* 1993; 150(3): 1122–36.
34. Sallusto F., Geginat J., Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22: 745–63. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104702.
35. Stemmerger C., Neuenhahn M., Gebhardt F.E. et al. Stem cell-like plasticity of naïve and distinct memory CD8⁺ T cell subsets. *Semin Immunol.* 2009; 21(2): 62–8. DOI: 10.1016/j.smim.2009.02.004.
36. Mueller S.N., Gebhardt T., Carbone F.R., Heath W.R. Memory T cell subsets, migration patterns, and tissue residence. *Annu Rev Immunol.* 2013; 31: 137–61. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095954.
37. Fagnoni F.F., Vescovini R., Passeri G. et al. Shortage of circulating naïve CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood.* 2000; 95(9): 2860–8.
38. Lugli E., Pinti M., Nasi M. et al. Subject classification obtained by cluster analysis and principal component analysis applied to flow cytometric data. *Cytometry A.* 2007; 71(5): 334–44. DOI: 10.1002/cyto.a.20387.
39. Gattinoni L., Lugli E., Ji Y. et al. A human memory T cell subset with stem cell-like properties. *Nat Med.* 2011; 17(10): 1290–7. DOI: 10.1038/nm.2446.
40. Lugli E., Dominguez M.H., Gattinoni L. et al. Superior T memory stem cell persistence supports long-lived T cell memory. *J Clin Invest.* 2013; 123(2): 594–9. DOI: 10.1172/JCI66327.
41. Feuerer M., Beckhove P., Bai L. et al. Therapy of human tumors in NOD/SCID mice with patient-derived reactivated memory T cells from bone marrow. *Nat Med.* 2001; 7(4): 452–8. DOI: 10.1038/86523.
42. Cieri N., Oliveira G., Greco R. et al. Generation of human memory stem T cells after haploidentical T-replete hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2015; 125(18): 2865–74. DOI: 10.1182/blood-2014-11-608539.
43. Gattinoni L., Speiser D.E., Lichterfeld M., Bonini C. T memory stem cells in health and disease. *Nat Med.* 2017; 23(1): 18–27. DOI: 10.1038/nm.4241.
44. Fritsch R.D., Shen X., Sims G.P. et al. Stepwise differentiation of CD4 memory T cells defined by expression of CCR7 and CD27. *J Immunol.* 2005; 175(10): 6489–97. DOI: 10.4049/jimmunol.175.10.6489.
45. Okada R., Kondo T., Matsuki F. et al. Phenotypic classification of human CD4⁺ T cell subsets and their differentiation. *Int Immunol.* 2008; 20(9): 1189–99. DOI: 10.1093/intimm/dxn075.
46. Picker L.J., Reed-Inderbitzin E.F., Hagen S.I. et al. IL-15 induces CD4 effector memory T cell production and tissue emigration in nonhuman primates. *J Clin Invest.* 2006; 116(6): 1514–24. DOI: 10.1172/JCI27564.
47. Geginat J., Lanzavecchia A., Sallusto F. Proliferation and differentiation potential of human CD8⁺ memory T-cell subsets in response to antigen or homeostatic cytokines. *Blood.* 2003; 101(11): 4260–6. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3577.
48. Schreiner D., King C.G. CD4⁺ Memory T Cells at Home in the Tissue: Mechanisms for Health and Disease. *Front Immunol.* 2018; 9: 2394. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02394.
49. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect.* 1966; 62: 21–78.
50. Krenger W., Holländer G.A. The immunopathology of thymic GVHD. *Semin Immunopathol.* 2008; 30(4): 439–56. DOI: 10.1007/s00281-008-0131-6.
51. Beilhack A., Schulz S., Baker J. et al. *In vivo* analyses of early events in acute graft-versus-host disease reveal sequential infiltration of T-cell subsets. *Blood.* 2005; 106(3): 1113–22. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0509.
32. Akbar A.N., Terry L., Timms A. et al. Loss of CD45R and gain of UCHL1 reactivity is a feature of primed T cells. *J Immunol.* 1988; 140(7): 2171–8.
33. Picker L.J., Treer J.R., Ferguson-Darnell B. et al. Control of lymphocyte recirculation in man. II. Differential regulation of the cutaneous lymphocyte-associated antigen, a tissue-selective homing receptor for skin-homing T cells. *J Immunol.* 1993; 150(3): 1122–36.
34. Sallusto F., Geginat J., Lanzavecchia A. Central memory and effector memory T cell subsets: function, generation, and maintenance. *Annu Rev Immunol.* 2004; 22: 745–63. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104702.
35. Stemmerger C., Neuenhahn M., Gebhardt F.E. et al. Stem cell-like plasticity of naïve and distinct memory CD8⁺ T cell subsets. *Semin Immunol.* 2009; 21(2): 62–8. DOI: 10.1016/j.smim.2009.02.004.
36. Mueller S.N., Gebhardt T., Carbone F.R., Heath W.R. Memory T cell subsets, migration patterns, and tissue residence. *Annu Rev Immunol.* 2013; 31: 137–61. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095954.
37. Fagnoni F.F., Vescovini R., Passeri G. et al. Shortage of circulating naïve CD8(+) T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood.* 2000; 95(9): 2860–8.
38. Lugli E., Pinti M., Nasi M. et al. Subject classification obtained by cluster analysis and principal component analysis applied to flow cytometric data. *Cytometry A.* 2007; 71(5): 334–44. DOI: 10.1002/cyto.a.20387.
39. Gattinoni L., Lugli E., Ji Y. et al. A human memory T cell subset with stem cell-like properties. *Nat Med.* 2011; 17(10): 1290–7. DOI: 10.1038/nm.2446.
40. Lugli E., Dominguez M.H., Gattinoni L. et al. Superior T memory stem cell persistence supports long-lived T cell memory. *J Clin Invest.* 2013; 123(2): 594–9. DOI: 10.1172/JCI66327.
41. Feuerer M., Beckhove P., Bai L. et al. Therapy of human tumors in NOD/SCID mice with patient-derived reactivated memory T cells from bone marrow. *Nat Med.* 2001; 7(4): 452–8. DOI: 10.1038/86523.
42. Cieri N., Oliveira G., Greco R. et al. Generation of human memory stem T cells after haploidentical T-replete hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2015; 125(18): 2865–74. DOI: 10.1182/blood-2014-11-608539.
43. Gattinoni L., Speiser D.E., Lichterfeld M., Bonini C. T memory stem cells in health and disease. *Nat Med.* 2017; 23(1): 18–27. DOI: 10.1038/nm.4241.
44. Fritsch R.D., Shen X., Sims G.P. et al. Stepwise differentiation of CD4 memory T cells defined by expression of CCR7 and CD27. *J Immunol.* 2005; 175(10): 6489–97. DOI: 10.4049/jimmunol.175.10.6489.
45. Okada R., Kondo T., Matsuki F. et al. Phenotypic classification of human CD4⁺ T cell subsets and their differentiation. *Int Immunol.* 2008; 20(9): 1189–99. DOI: 10.1093/intimm/dxn075.
46. Picker L.J., Reed-Inderbitzin E.F., Hagen S.I. et al. IL-15 induces CD4 effector memory T cell production and tissue emigration in nonhuman primates. *J Clin Invest.* 2006; 116(6): 1514–24. DOI: 10.1172/JCI27564.
47. Geginat J., Lanzavecchia A., Sallusto F. Proliferation and differentiation potential of human CD8⁺ memory T-cell subsets in response to antigen or homeostatic cytokines. *Blood.* 2003; 101(11): 4260–6. DOI: 10.1182/blood-2002-11-3577.
48. Schreiner D., King C.G. CD4⁺ Memory T Cells at Home in the Tissue: Mechanisms for Health and Disease. *Front Immunol.* 2018; 9: 2394. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02394.
49. Billingham RE. The biology of graft-versus-host reactions. *Harvey Lect.* 1966; 62: 21–78.
50. Krenger W., Holländer G.A. The immunopathology of thymic GVHD. *Semin Immunopathol.* 2008; 30(4): 439–56. DOI: 10.1007/s00281-008-0131-6.
51. Beilhack A., Schulz S., Baker J. et al. *In vivo* analyses of early events in acute graft-versus-host disease reveal sequential infiltration of T-cell subsets. *Blood.* 2005; 106(3): 1113–22. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0509.

52. Wysocki C.A., Panoskaltis-Mortari A., Blazar B.R., Serody J.S. Leukocyte migration and graft-versus-host disease. *Blood*. 2005; 105(11): 4191–99. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4726.
53. Дроков М.Ю., Паровичникова Е.Н., Кузьмина Л.А. и др. Трансплантация аллогенного костного мозга без проведения предтрансплантационного кондиционирования с использованием циклофосфида и мезенхимальных стромальных клеток в качестве индукции толерантности. *Гематол трансфузиол.* 2014; 59(1): 42–6.
54. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J. 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.
55. Cieri N., Peccatori J., Oliveiera G. et al. Tracking T cell dynamics in the first month after haploidentical 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.
56. Al-Homsi A.S., Roy T.S., Cole K. et al. Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide for the Prevention of Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(4): 604–11. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.08.014.
57. Servais S., Menten-Dedoyart C., Beguin Y. et al. Impact of Pre-Transplant Anti-T Cell Globulin (ATG) on Immune Recovery after Myeloablative Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130026. DOI: 10.1371/journal.pone.0130026.
58. Storek J., Mohty M., Boelens J.J. Rabbit anti-T cell globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(6): 959–70. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.676.
59. Retière C., Willem C., Guillaume T. et al. Impact on early outcomes and immune reconstitution of high-dose post-transplant cyclophosphamide vs anti-thymocyte globulin after reduced intensity conditioning peripheral blood stem cell allogeneic transplantation. *Oncotarget*. 2018; 9(14): 11451–64. DOI: 10.18632/oncotarget.24328.
60. Bosch M., Dhadda M., Hoegh-Petersen M. et al. Immune reconstitution after anti-thymocyte globulin-conditioned hematopoietic cell transplantation. *Cytherapy*. 2012; 14(10): 1258–75. DOI: 10.3109/14653249.2012.715243.
61. Battipaglia G., Labopin M., Kröger N. et al. Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood*. 2019; 134(11): 892–9. DOI: 10.1182/blood.2019000487.
62. Nykolyszyn C., Granata A., Pagliardini T. et al. Posttransplantation cyclophosphamide vs antithymocyte globulin as GVHD prophylaxis for mismatched unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019. DOI: 10.1038/s41409-019-0682-2.
63. Pagliardini T., Harbi S., Fürst S. et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based haploidentical versus Atg-based unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for patients younger than 60 years with hematological malignancies: a single-center experience of 209 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(7): 1067–76. DOI: 10.1038/s41409-018-0387-y.
64. Fløisand Y., Lundin K.E.A., Lazarevic V. et al. Targeting Integrin $\alpha 4\beta 7$ in Steroid-Refractory Intestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23(1): 172–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.10.009.
65. Wherry E.J., Teichgräber V., Becker T.C. et al. Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets. *Nat Immunol.* 2003; 4(3): 225–34. DOI: 10.1038/ni889.
66. Graef P., Buchholz V.R., Stemberger C. et al. Serial transfer of single-cell-derived immunocompetence reveals stemness of CD8(+) central memory T cells. *Immunity*. 2014; 41(1): 116–26. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.018.
52. Wysocki C.A., Panoskaltis-Mortari A., Blazar B.R., Serody J.S. Leukocyte migration and graft-versus-host disease. *Blood*. 2005; 105(11): 4191–99. DOI: 10.1182/blood-2004-12-4726.
53. Drovok M.Y., Parovichnikova E.N., Kuzmina L.A. et al. Transplantation of allogeneic bone marrow without pre-transplant conditioning using Cyclophosphamide and Mesenchymal stromal cells as immune tolerance induction. *Gematologiya i transfusiologiya*. 2014; 59(1): 42–6 (In Russian).
54. Luznik L., O'Donnell P.V., Symons H.J. 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.
55. Cieri N., Peccatori J., Oliveiera G. et al. Tracking T cell dynamics in the first month after haploidentical 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.
56. Al-Homsi A.S., Roy T.S., Cole K. et al. Post-Transplant High-Dose Cyclophosphamide for the Prevention of Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(4): 604–11. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.08.014.
57. Servais S., Menten-Dedoyart C., Beguin Y. et al. Impact of Pre-Transplant Anti-T Cell Globulin (ATG) on Immune Recovery after Myeloablative Allogeneic Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *PLoS One*. 2015; 10(6): e0130026. DOI: 10.1371/journal.pone.0130026.
58. Storek J., Mohty M., Boelens J.J. Rabbit anti-T cell globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015; 21(6): 959–70. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.11.676.
59. Retière C., Willem C., Guillaume T. et al. Impact on early outcomes and immune reconstitution of high-dose post-transplant cyclophosphamide vs anti-thymocyte globulin after reduced intensity conditioning peripheral blood stem cell allogeneic transplantation. *Oncotarget*. 2018; 9(14): 11451–64. DOI: 10.18632/oncotarget.24328.
60. Bosch M., Dhadda M., Hoegh-Petersen M. et al. Immune reconstitution after anti-thymocyte globulin-conditioned hematopoietic cell transplantation. *Cytherapy*. 2012; 14(10): 1258–75. DOI: 10.3109/14653249.2012.715243.
61. Battipaglia G., Labopin M., Kröger N. et al. Posttransplant cyclophosphamide vs antithymocyte globulin in HLA-mismatched unrelated donor transplantation. *Blood*. 2019; 134(11): 892–9. DOI: 10.1182/blood.2019000487.
62. Nykolyszyn C., Granata A., Pagliardini T. et al. Posttransplantation cyclophosphamide vs antithymocyte globulin as GVHD prophylaxis for mismatched unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019. DOI: 10.1038/s41409-019-0682-2.
63. Pagliardini T., Harbi S., Fürst S. et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based haploidentical versus Atg-based unrelated donor allogeneic stem cell transplantation for patients younger than 60 years with hematological malignancies: a single-center experience of 209 patients. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54(7): 1067–76. DOI: 10.1038/s41409-018-0387-y.
64. Fløisand Y., Lundin K.E.A., Lazarevic V. et al. Targeting Integrin $\alpha 4\beta 7$ in Steroid-Refractory Intestinal Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23(1): 172–5. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.10.009.
65. Wherry E.J., Teichgräber V., Becker T.C. et al. Lineage relationship and protective immunity of memory CD8 T cell subsets. *Nat Immunol.* 2003; 4(3): 225–34. DOI: 10.1038/ni889.
66. Graef P., Buchholz V.R., Stemberger C. et al. Serial transfer of single-cell-derived immunocompetence reveals stemness of CD8(+) central memory T cells. *Immunity*. 2014; 41(1): 116–26. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.05.018.

67. Gattinoni L. Memory T cells officially join the stem cell club. *Immunity*. 2014; 41(1): 7–9. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.07.003.
68. Huang W., Mo W., Jiang J. et al. Donor Allospecific CD44high Central Memory T Cells Have Decreased Ability to Mediate Graft-vs.-Host Disease. *Front Immunol*. 2019; 10: 624. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00624.
69. Масчан М.А. Деплеция альфа/бета Т-лимфоцитов — надежная платформа для развития трансплантации гемопоэтических стволовых клеток от гаплотипичных доноров. *Рос. журн. детской гематол. онкол.* 2015; 2(3): 34–8.
70. Lamb L.S. Jr, Henslee-Downey P.J., Parrish R.S. et al. Increased frequency of TCR gamma delta + T cells in disease-free survivors following T cell-depleted, partially mismatched, related donor bone marrow transplantation for leukemia. *J Hematother*. 1996; 5(5): 503–9. DOI: 10.1089/scd.1.1996.5.503.
71. Saad A., Lamb L. Ex vivo T-cell depletion in allogeneic hematopoietic stem cell transplant: past, present and future. *Bone marrow transplantation* 2017; 52(9): 1241–8. DOI: 10.1038/bmt.2017.22.
72. Weinberg K., Blazar B.R., Wagner J.E. et al. Factors affecting thymic function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2001; 97(5): 1458–66. DOI: 10.1182/blood.v97.5.1458.
73. Jiménez M., Martínez C., Ercilla G. et al. Clinical factors influencing T-cell receptor excision circle (TRECs) counts following allogeneic stem cell transplantation in adults. *Transpl Immunol*. 2006; 16(1): 52–9. DOI: 10.1016/j.trim.2006.02.006.
74. Castermans E., Hannon M., Dutrieux J. et al. Thymic recovery after allogeneic hematopoietic cell transplantation with non-myeloablative conditioning is limited to patients younger than 60 years of age. *Haematologica*. 2011; 96(2): 298–306. DOI: 10.3324/haematol.2010.029702.
75. Chung B., Barbara-Burnham L., Barsky L., Weinberg K. Radiosensitivity of thymic interleukin-7 production and thymopoiesis after bone marrow transplantation. *Blood*. 2001; 98(5): 1601–6. DOI: 10.1182/blood.v98.5.1601.
76. Fletcher A.L., Lowen T.E., Sakkal S. et al. Ablation and regeneration of tolerance-inducing medullary thymic epithelial cells after cyclosporine, cyclophosphamide, and dexamethasone treatment. *J Immunol*. 2009; 183(2): 823–31. DOI: 10.4049/jimmunol.0900225.
77. MacVittie T.J., Bennett A.W., Cohen M.V. et al. Immune cell reconstitution after exposure to potentially lethal doses of radiation in the nonhuman primate. *Health Phys*. 2014; 106(1): 84–96. DOI: 10.1097/HP.0b013e3182a2a9b2.
78. Mackall C.L., Fleisher T.A., Brown M.R. et al. Distinctions between CD8+ and CD4+ T-cell regenerative pathways result in prolonged T-cell subset imbalance after intensive chemotherapy. *Blood*. 1997; 89(10): 3700–7.
79. Turner B.E., Collin M., Rice A.M. Reduced intensity conditioning for hematopoietic stem cell transplantation: has it achieved all it set out to? *Cytherapy*. 2010; 12(4): 440–54. DOI: 10.3109/14653241003709678.
80. Jiménez M., Ercilla G., Martínez C. Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens. *Leukemia*. 2007; 21(8): 1628–37. DOI: 10.1038/sj.leu.2404681.
81. Jiménez M., Martínez C., Ercilla G. et al. Reduced-intensity conditioning regimen preserves thymic function in the early period after hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2005; 33(10): 1240–8. DOI: 10.1016/j.exphem.2005.06.016.
82. Bahceci E., Epperson D., Douek D.C. et al. Early reconstitution of the T-cell repertoire after non-myeloablative peripheral blood stem cell transplantation is from post-thymic T-cell expansion and is unaffected by graft-versus-host disease or mixed chimaerism. *Br J Haematol*. 2003; 122(6): 934–43. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04522.x.
83. Small T.N., Papadopoulos E.B., Boulad F. et al. Comparison of immune reconstitution after unrelated and related T-cell-depleted bone marrow transplantation: effect of patient age and donor leukocyte infusions. *Blood*. 1999; 93(2): 467–80.
67. Gattinoni L. Memory T cells officially join the stem cell club. *Immunity*. 2014; 41(1): 7–9. DOI: 10.1016/j.immuni.2014.07.003.
68. Huang W., Mo W., Jiang J. et al. Donor Allospecific CD44high Central Memory T Cells Have Decreased Ability to Mediate Graft-vs.-Host Disease. *Front Immunol*. 2019; 10: 624. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00624.
69. Maschan M.A. Alfa/beta T cell depletion is a strong platform for development of haploidentical transplantsion. *Rossiyskiy jurnal detskoy hematologii i onkologii*. 2015; 2(3): 34–8 (In Russian).
70. Lamb L.S. Jr, Henslee-Downey P.J., Parrish R.S. et al. Increased frequency of TCR gamma delta + T cells in disease-free survivors following T cell-depleted, partially mismatched, related donor bone marrow transplantation for leukemia. *J Hematother*. 1996; 5(5): 503–9. DOI: 10.1089/scd.1.1996.5.503.
71. Saad A., Lamb L. Ex vivo T-cell depletion in allogeneic hematopoietic stem cell transplant: past, present and future. *Bone marrow transplantation* 2017; 52(9): 1241–8. DOI: 10.1038/bmt.2017.22.
72. Weinberg K., Blazar B.R., Wagner J.E. et al. Factors affecting thymic function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2001; 97(5): 1458–66. DOI: 10.1182/blood.v97.5.1458.
73. Jiménez M., Martínez C., Ercilla G. et al. Clinical factors influencing T-cell receptor excision circle (TRECs) counts following allogeneic stem cell transplantation in adults. *Transpl Immunol*. 2006; 16(1): 52–9. DOI: 10.1016/j.trim.2006.02.006.
74. Castermans E., Hannon M., Dutrieux J. et al. Thymic recovery after allogeneic hematopoietic cell transplantation with non-myeloablative conditioning is limited to patients younger than 60 years of age. *Haematologica*. 2011; 96(2): 298–306. DOI: 10.3324/haematol.2010.029702.
75. Chung B., Barbara-Burnham L., Barsky L., Weinberg K. Radiosensitivity of thymic interleukin-7 production and thymopoiesis after bone marrow transplantation. *Blood*. 2001; 98(5): 1601–6. DOI: 10.1182/blood.v98.5.1601.
76. Fletcher A.L., Lowen T.E., Sakkal S. et al. Ablation and regeneration of tolerance-inducing medullary thymic epithelial cells after cyclosporine, cyclophosphamide, and dexamethasone treatment. *J Immunol*. 2009; 183(2): 823–31. DOI: 10.4049/jimmunol.0900225.
77. MacVittie T.J., Bennett A.W., Cohen M.V. et al. Immune cell reconstitution after exposure to potentially lethal doses of radiation in the nonhuman primate. *Health Phys*. 2014; 106(1): 84–96. DOI: 10.1097/HP.0b013e3182a2a9b2.
78. Mackall C.L., Fleisher T.A., Brown M.R. et al. Distinctions between CD8+ and CD4+ T-cell regenerative pathways result in prolonged T-cell subset imbalance after intensive chemotherapy. *Blood*. 1997; 89(10): 3700–7.
79. Turner B.E., Collin M., Rice A.M. Reduced intensity conditioning for hematopoietic stem cell transplantation: has it achieved all it set out to? *Cytherapy*. 2010; 12(4): 440–54. DOI: 10.3109/14653241003709678.
80. Jiménez M., Ercilla G., Martínez C. Immune reconstitution after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning regimens. *Leukemia*. 2007; 21(8): 1628–37. DOI: 10.1038/sj.leu.2404681.
81. Jiménez M., Martínez C., Ercilla G. et al. Reduced-intensity conditioning regimen preserves thymic function in the early period after hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol*. 2005; 33(10): 1240–8. DOI: 10.1016/j.exphem.2005.06.016.
82. Bahceci E., Epperson D., Douek D.C. et al. Early reconstitution of the T-cell repertoire after non-myeloablative peripheral blood stem cell transplantation is from post-thymic T-cell expansion and is unaffected by graft-versus-host disease or mixed chimaerism. *Br J Haematol*. 2003; 122(6): 934–43. DOI: 10.1046/j.1365-2141.2003.04522.x.
83. Small T.N., Papadopoulos E.B., Boulad F. et al. Comparison of immune reconstitution after unrelated and related T-cell-depleted bone marrow transplantation: effect of patient age and donor leukocyte infusions. *Blood*. 1999; 93(2): 467–80.

Информация об авторах

Попова Наталья Николаевна*, врач-гематолог отделения интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: nn_work15@mail.ru, тел. +7 (495) 614-90-42;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0636-4991>

Савченко Валерий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик Российской академии наук, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
e-mail: svg@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* Автор, ответственный за переписку

Поступила: 20.11.2019

Принята к печати: 25.12.2019

Information about the authors

Natalia N. Popova*, Hematologist, High-Dose Chemotherapy and Bone Marrow Transplantation, National Research Center for Hematology,
e-mail: nn_work15@mail.ru, tel. +7 (495) 614-90-42;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0636-4991>

Valeriy G. Savchenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., RAS Academician, General Director, National Research Center for Hematology,
e-mail: svg@blood.ru;
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8188-5557>

* Corresponding author

Received 20 Nov 2019

Accepted 25 Dec 2019