

I.O. Stoma, N.F. Milanovich, M.A. Uss, E.A. Moduleva

GUT MICROBIOME IN HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION PATIENTS: CURRENT STATE OF RESEARCH AND RESULTS OF PILOT CLINICAL STUDY

Igor Stoma – Rector, Gomel State Medical University, Doctor of Medicine, associate professor, the Republic of Belarus, Gomel; **e-mail: rektor@gsmu.by**.

Natalia Milanovich – Head of the Hematology Department of Marrow Transplantation, Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, PhD in Medicine, the Republic of Belarus, Minsk; **e-mail: Nataly.milanovich@gmail.com**.

Mikhail Uss – hematologist, the Hematology Department of Marrow Transplantation, Minsk Scientific and Practical Centre for Surgery, Transplantology and Hematology, junior scientist, the Republic of Belarus, Minsk; **e-mail: mikhail.uss@mail.ru**.

Ekaterina Moduleva – junior scientist, Research Department, Minsk Scientific and Practical Centre for Surgery, Transplantology and Hematology, the Republic of Belarus, Minsk; **e-mail: Kmoduleva@mail.ru**.

Over the past few decades, hematopoietic stem cell transplantation has become the standard treatment for a large number of hematological diseases. The current successes of antitumor, targeted and immunotherapy are considerably more modest than the results of allogeneic and autologous stem cell transplantation, which is confirmed by a steady increase in the number of transplants and the results of randomized trials.

Taking into consideration the indisputable advantages of the method in question, we see the study of the intestinal microbiome playing an important role in the results of transplantation as an extremely promising field of research to achieve the best results of treating a whole range of diseases.

Keywords: GVHD; HCT; gut microbiome.

I.O. Stoma, N.F. Milanovich, M.A. Uss, E.A. Moduleva

МИКРОБИОМ КИШЕЧНИКА У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Игорь Олегович Стома – ректор, Гомельский государственный медицинский университет, доктор медицинских наук, доцент, Республика Беларусь, г. Гомель; **e-mail: rektor@gsmu.by**.

Наталья Феодосьевна Миланович – зав. гематологическим отделением трансплантации костного мозга, ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», кандидат медицинских наук, Республика Беларусь, г. Минск; **e-mail: Nataly.milanovich@gmail.com**.

Михаил Анатольевич Усс – врач-гематолог гематологического отделения трансплантации костного мозга, ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», младший научный сотрудник, Республика Беларусь, г. Минск; **e-mail: mikhail.uss@mail.ru**.

Екатерина Александровна Модулева – младший научный сотрудник научного отдела, ГУ «Минский НПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии», Республика Беларусь, г. Минск; **e-mail: Kmoduleva@mail.ru**.

В последние несколько десятилетий трансплантация гемопоэтических стволовых клеток стала стандартом лечения большого числа заболеваний системы кроветворения. Нынешние успехи противоопухолевой, таргетной и иммунотерапии значительно

скромнее результатов трансплантации стволовых клеток, подтверждением этому является неуклонный рост числа трансплантаций и результаты рандомизированных исследований.

Таким образом, учитывая неоспоримые преимущества данного метода, изучение кишечного микробиома, имеющего немаловажную роль в результатах трансплантации, представляется крайне перспективным направлением исследований в поиске лучших результатов терапии целого ряда заболеваний.

Ключевые слова: трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК); реакция «трансплантат против хозяина» (РТПХ); микробиом кишечника.

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (далее – ТГСК) – это метод выбора при лечении различных злокачественных и доброкачественных заболеваний. Представляет собой комбинацию клеточной терапии, химио/радиотерапии и иммунотерапии. Внедрение ТГСК в подходы к лечению гематологической патологии совершило прорыв в выживаемости пациентов с острым лейкозом (ОЛ), апластической анемией (АА), редкими иммунодефицитами и т.д. Половина реципиентов ГСК достигает продолжительных ремиссий, однако применение метода лимитировано развитием различных жизнеугрожающих осложнений.

Основной причиной смертности реципиентов ГСК, не связанной с рецидивом заболевания является реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) [7]. РТПХ – жизнеугрожающее осложнение, возникающее в 30–70% случаях после АллоТГСК, вызываемое аллореакцией Т-клеток, которые содержатся в трансплантате, к органам и тканям реципиента. Выживаемость пациентов с острой формой РТПХ рефрактерной к назначению стероидных гормонов составляет лишь 5–30% [18; 35]. Более того, РТПХ ведет к значительному увеличению частоты грибковых и вирусных инфекций. Известно, что практически все случаи летальных исходов у реципиентов ГСК связаны именно с кишечной формой РТПХ [5]. При этом даже при отсутствии летальности РТПХ остается проблемой в связи со значительным снижением качества жизни пациента.

Новые возможности в области выделения микроорганизмов методом секвенирования ДНК позволяют провести идентификацию микроорганизмов кожи, слизистых, и, в первую очередь, кишеч-

ника, для оценки их взаимодействия с иммунной системой хозяина, что привело к усилению интереса к роли кишечного микробиома у реципиентов ГСК. Наиболее высоким потенциалом исследования микробиома кишечника (МК) у реципиентов ГСК, является взаимосвязь между биоразнообразием кишечной микрофлоры и ее влияния на РТПХ, а также на транслокацию отдельных бактерий из желудочно-кишечного тракта в кровь с потенциальным формированием бактериальных отсевов [1; 23; 34].

В желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) человека проживают разнообразные микробные сообщества, состоящие в основном из бактерий, в значительной массе анаэробных представителей *Firmicutes* и *Bacteroidetes*, которые являются самыми распространенными типами комменсальных бактерий в кишечной микробиоте, кроме того присутствуют и другие типы, такие как *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Actinobacteria* [8]. В образцах кишечного содержимого человека обнаружено более 1000 различных видов бактерий, однако видовой состав разных индивидуумов сильно различается в зависимости от диеты, образа жизни и факторов окружающей среды, при этом микробиом кишечника имеет тенденцию оставаться относительно стабильным с течением времени у здоровых людей, за исключением раннего периода развития кишечника младенца [1; 6; 10; 26]. В кишечнике, помимо бактерий, присутствуют грибы, археи и эукариоты с общей плотностью от 10^{13} до 10^{14} кл/г фекального материала, чей геном в сочетании с молекулами межклеточного взаимодействия и слизистыми оболочками, как локусом обитания, формирует кишечный микробиом человека [29; 35]. Здоровая и сбалансированная микробиота защищает

организм хозяина от вирусных и бактериальных инфекций, путем предотвращения колонизации патогенами желудочно-кишечного тракта [28].

Кишечная микробиота играет важную роль в поддержании слизистого барьера кишечника и общего иммунного ответа, что неоднократно подтверждалось экспериментом со стерильными мышами [3; 31]. Еще в 1971 г. Jones и соавт. продемонстрировали устойчивость к РТПХ стерильных мышей, выращенных в безмикробной среде. Дальнейшая же колонизация мышей микроорганизмами приводила к их смерти от РТПХ [16].

В процессе выполнения протоколов кондиционирования, профилактической и эмпирической антибиотикотерапии, иммунной перестройки в результате трансплантации ГСК снижается плотность и разнообразие микробиоты кишечника [15; 35]. Преобладание в посттрансплантационном периоде *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, а также *Clostridiales* в образцах пациентов было связано со сниженным риском острой РТПХ, тогда как преобладание *Proteobacteria*, *Escherichia-Shigella*, *Enterobacter* и др. грамположительных бактерий вело к повышению частоты РТПХ на различных этапах посттрансплантационного периода [21]. К тому же уменьшение общего разнообразия и индекса Шеннона сопровождается значительно более высокой смертностью (52%) в сравнении с пациентами с высоким разнообразием кишечной флоры (8%) [30]. Однако более весомая роль отводится более низким по рангу таксонам, чем типы бактерий, например, присутствие в кишечнике *Actinobacteria* и *Firmicutes*, характерных для ротовой полости, ведет к увеличению частоты РТПХ [11].

На данный момент основная положительная роль отводится порядку *Clostridiales*, а именно семейства *Eubacteriaceae* и *Lachnospiraceae* как представителей нормальной микрофлоры кишечника и продуцентов бутирата. Снижение плотности данных микроорганизмов в стуле достоверно вело к увеличению риска развития РТПХ, а плотность бактерий рода *Blautia*, семейства

Eubacteriaceae к тому же влияло на смертность от РТПХ и выживаемость пациентов со стероид-резистентной формой РТПХ [11; 14; 15]. Известно, что бутират является источником энергии для кишечных эпителиальных клеток, снижение его количества обнаружено в кишечных эпителиальных клетках после алло-ТГСК у мышей, в то время как добавление этих короткоцепочечных жирных кислот снижает повреждение кишечника и РТПХ, такой же эффект наблюдался при введении смеси бактерий, продуцирующих бутират [14; 19].

Семейство *Lactobacillaceae* – другие микроорганизмы, положительный эффект которых на развитие РТПХ был обнаружен исследователями. Это подтверждается улучшением течения РТПХ при введении *Lactobacillusjohnsonii* и *Lactobacillusplantarum* как у мышей, так в исследовании на людях [9; 15]. В то же время, проведенные рандомизированные исследования не показали эффективность использования пробиотиков, содержащих *Lactobacillusrhamnosus* в лечении кишечной РТПХ, а в некоторых публикациях отмечается опасность применения пробиотических и близких к ним препаратов вплоть до развития сепсиса [20]. Преобладание же порядка *Lactobacillales* ведет к усугублению течения и увеличению частоты РТПХ за счет *Enterococcaceae*. Доля энтерококков в образцах стула пациентов без РТПХ составляла 21% по сравнению с 46% у тех, у кого впоследствии развилась кишечная форма РТПХ, у пациентов с уже развившейся кишечной РТПХ доля *Enterococcaceae* составляла 74% [13]. Похожие исследования были проведены и на мышах с увеличением частоты и тяжести РТПХ при повышенной плотности *Enterococcaceae* [27].

Таким образом, сегодня можно с определенной степенью уверенности можно утверждать, что на развитие осложнений у реципиентов ГСК влияет не столько изменение соотношения микроорганизмов, как преобладание определенных таксономических групп.

Как говорилось ранее, назначение антибактериальных препаратов является ос-

новой причиной в изменении КМ. Недавние исследования, в которых использовались геномные маркеры, показали, что частота острой РТПХ 2–4 степени было достоверно меньше у пациентов, которые не получали антибиотики широкого спектра, в профилактических или лечебных целях [17]. Опубликованы данные, что общая выживаемость (ОВ) пациентов, которые получали антибиотики широкого спектра в профилактических целях или как лечение фебрильной нейтропении, была на 10% меньше, чем в контрольной группе, а смертность от РТПХ оставалась выше, чем в контроле в течение 5 лет [29]. Применение антибактериальных препаратов широкого спектра усиливает колонизацию кишечника антибиотик-резистентными штаммами микроорганизмов, что, в свою очередь, повышает как частоту, так и смертность от острой РТПХ. В частности, назначение Ванкомицина связывают с контаминацией кишечника резистентными штаммами *Enterococcus*, что ведет к повышению риска развития бактериемии резистентными штаммами. Раннее назначение антибактериальных препаратов в дни от -7 до 0 также связывают с увеличением смертности, в частности от РТПХ [33].

Ранние исследования утверждали о позитивном эффекте кишечной деконтаминации и увеличении выживаемости пациентов, однако более поздние работы опровергают эти утверждения, и приводят данные об увеличении частоты РТПХ и учащении случаев бактериальных инфекций антибиотикорезистентными штаммами [16; 24; 25]. В одном из последних крупных исследований пероральный метронидазол в сочетании с пероральным ципрофлоксацином сравнивался с пероральным ципрофлоксацином в монорежиме для кишечной деконтаминации у взрослых пациентов, реципиентов ГСК. Частота острой РТПХ II–IV степени составила 52% в группе ципрофлоксацина и 25% в группе метронидазола плюс ципрофлоксацин, что может доказывать причастность анаэробов к развитию РТПХ, однако снижения ОВ не наблюдалось. Дополнительных крупных исследований по это-

му вопросу не проводилось [4; 12]. Таким образом, на данный момент методом выбора можно считать селективную кишечную деконтаминацию, выполняемую по показаниям.

Достоверно утверждать о степени влияния режимов кондиционирования на микробиом не приходится, т.к. большинство пациентов получали антибиотики различного спектра действия с лечебной целью или для кишечной деконтаминации [2]. Однако предварительные данные показывают снижение плотности *Clostridium*, *Firmicutes*, включая виды *Blautia*, и *Bifidobacteria*, и увеличение *Enterococcus*, *Proteobacteria*, включая виды *Escherichia*, после проведения высокодозной химиотерапии. В исследовании, проведенном на мышах, было обнаружено, что нарушение в составе кишечной микробиоты ассоциировано с резистентностью к лечению химиотерапевтическими препаратами [32]. Были предприняты попытки связать развитие рецидива заболевания с нарушениями в составе КМ. Так, в одном исследовании было выявлено преобладание *Eubacterium limosum* у пациентов со сниженным процентом рецидива заболевания. Данный кластер был предложен как биомаркер развития рецидива [22].

Цель исследования. Провести пилотное исследование динамических характеристик кишечного микробиома у пациентов при выполнении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

Задачи пилотного этапа исследования. Разработать программный алгоритм динамической оценки состава кишечного микробиома у пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Изучить первичные характеристики состава кишечного микробиома на фоне терапии у пациентов после пересадки стволовых клеток.

Материалы и методы. В исследование на данный момент проспективно включено 22 пациента, реципиента ГСК. Все пациенты проходили лечение в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» на базе отделения гематологии и

трансплантации костного мозга в 2020 и 2021 гг.

После получения информированного согласия забор биологического материала производился в день поступления или до проведения операции ТГСК, а также дважды после инфузии ГСК, оптимальным временем забора считалось +5–7 день и +10–12 день после ТГСК. В связи с частым развитием диарейного синдрома у данной категории пациентов допускалось смещение временных рамок. Перед коллекцией образцов стула пациенты проводили туалет наружных половых органов и области заднего прохода, соблюдение специфической диеты не требовалось.

Лечение пациентов проводилось в соответствии с действующим клиническим протоколом «Трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у взрослых с онкологическими и гематологическими заболеваниями», утвержденному постановлением № 6 от 05.01.2010 г., а также новому, разрабатываемому протоколу. В настоящее время продолжается забор биологического материала у реципиентов ГСК, а также мониторинг осложнений, клинический статус пациентов, включенных в исследование для дальнейшего статистического анализа влияния индексов био-разнообразия на различные состояния

данной группы пациентов.

В выполняемом исследовании оценка микробиома основана на определении последовательности вариабельных областей высококонсервативного гена, кодирующего 16s субъединицу рибосомальной РНК (16S рРНК) микроорганизмов. Ген 16S рРНК содержит девять гипервариабельных областей (от V1 до V9), что позволяет идентифицировать бактерии посредством таксономического сопоставления полученных последовательностей с эталонными геномами из международных баз данных.

Секвенирование областей вариабельного гена 16S рРНК V3 – V4 проводится с использованием реагентов MiSeqReagentKit v3 (600 циклов) и в соответствии с рекомендациями производителя. Библиотеки готовятся с использованием «Библиотеки метагеномного секвенирования 16S: подготовка генных ампликонов рибосомальной РНК 16S для системы Illumina MiSeq» с использованием IDT for Illumina Nextera DNA UD Indexes и Ampliseq UD Indexes for Illumina со стратегией двойного индексирования.

Характеристика исследуемой выборки приведена в таблице.

Биоинформационный анализ выполнялся в пакете R, версия 4.0.2.

Характеристика исследуемой группы пациентов, реципиентов ГСК

Характеристики	
Пол	
мужской	9 (41%)
женский	13 (59%)
Возраст, лет, среднее±SD	40,9±8,98
Нозологические характеристики	
Острый лимфолейкоз	4(18%)
Острый миелолейкоз	(31,8%)
M0	1(4,5%)
M4	5(22,7%)
ОМЛ из МДС	1(4,5%)
Бифенотипический лейкоз	1(4,5%)
Апластическая анемия	2(9%)
Множественная миелома	1(4,5%)
Лимфома Ходжкина	3(13,6%)
Неходжкинская лимфома	4(18%)
Тип трансплантации	
Аутологичная	8(36,4%)
Аллогенная родственная	7(31,8%)
Аллогенная неродственная	7(31,8%)
Всего	22(100%)

Результаты и обсуждение. Одним из первых результатов является графический анализ индексов биоразнообразия кишечного микробиома в динамике при выполнении ТГСК (рис. 1 и 2 ниже). По данным предварительного анализа различий в биоразнообразии микробиома в динамике на фоне химиотерапии и/или кондиционирования в зависимости от пола и возраста не выявлено.

Как видно из рис. 2, тип *Bacteroidetes* составлял основу микробиома у значительной части пациентов, а тип *Firmicutes* как доминирующий встречался несколько реже. У небольшой части пациентов (4 пробы) доминировали *Proteobacteria*, а в 2 случаях *Actinobacteria*. Клиническая

оценка исходов данных типов доминирования является задачей следующего этапа данного продолжающегося исследования.

По данным графического анализа очевидно, что у части пациентов после ТГСК биоразнообразие сохраняется, а у части – теряется в значительной степени. Именно факторы, которые могут способствовать стремительной потере биоразнообразия микробиома у части пациентов, предстоит изучить в данном продолжающемся исследовании.

Заключение

За последние десятилетия, некоторые результаты исследований МК, такие как трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) и др., считаются достоверными и,

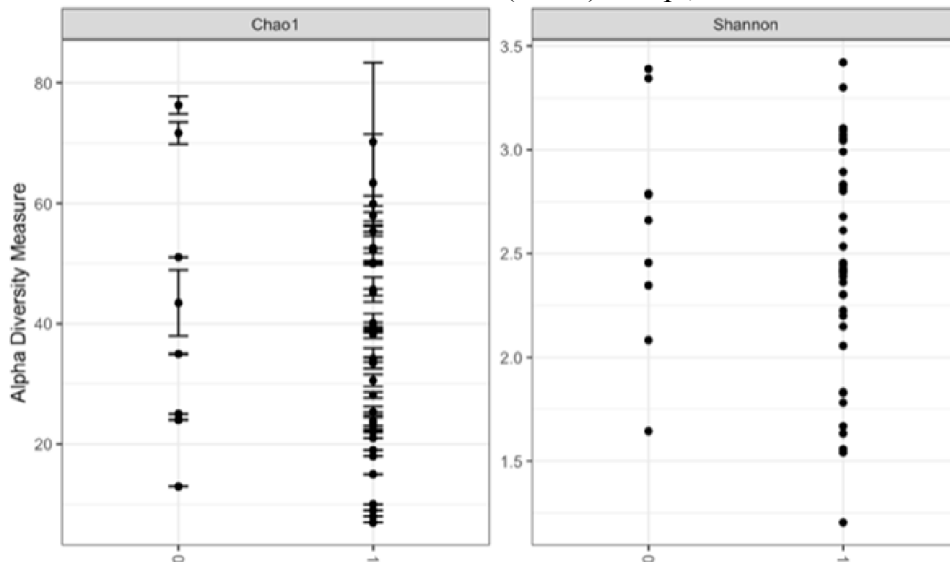


Рис. 1. Индексы альфа-биоразнообразия Chao1 и Shannon у пациентов в выборке в зависимости от пола (0 – базовый образец, 1 – первый после ТГСК образец)

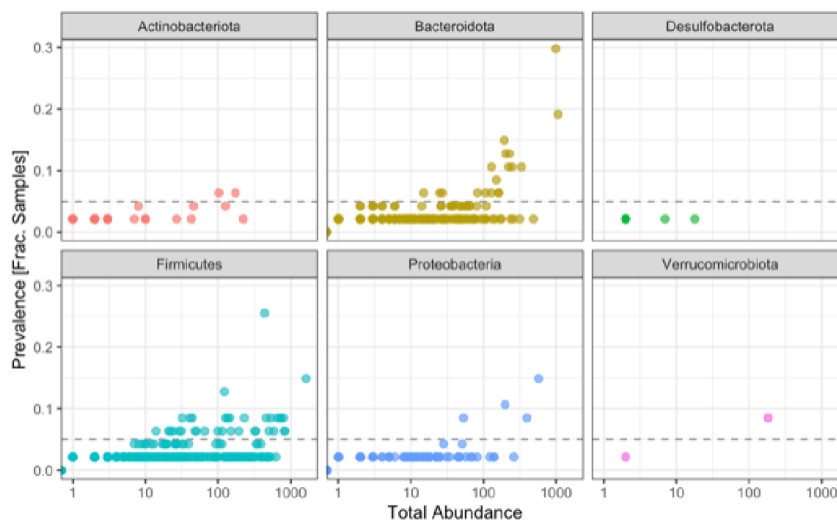


Рис. 2. Распределение образцов микробиома в зависимости от характера доминирования отдельных таксономических типов

могут использоваться для улучшения исходов ТГСК. Однако многие исследования по-прежнему имеют противоречия или недостаточный уровень доказательности, для включения их результатов в стандарты терапии. По данным пилотного этапа, выполняемого нами исследования, показано, что у части пациентов после ТГСК альфа-биоразнообразие микробиома сохраняется, а у части – теряется в значительной степени. При этом тип *Bacteroidetes* составлял основу микробиома у значительной части пациентов, а тип *Firmicutes* как доминирующий встречался несколько реже. У небольшой части пациентов (4 пробы) доминировали *Proteobacteria*, а в 2 случаях *Actinobacteria*. Для получения клинически значимых данных о развитии посттрансплантационных осложнений, включая РТПХ, и их связи с кишечной микробиотой реципиента и возможных подходов терапии, крайне важно продолжение исследований в данной области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Стома И.О. [и др.]. Микробиом человека / Белорус. гос. мед. ун-т, Мин. науч.-практ. центр хирургии, трансплантологии и гематологии. Минск: Доктор-Дизайн, 2018. 120 с.
2. Anna Staffas, Marina Burgos da Silva, Marcel R.M. van den Brink. The intestinal microbiota in allogeneic hematopoietic cell transplant and graft-versus-host disease // *Blood*. 2017. Feb 23. № 129(8). P. 927–933.
3. Bealmeear P.M., Mirand E.A., Holtermann O.A. Modification of graft-vs-host disease following bone marrow transplantation in germfree mice // *ProgClinBiol Res*. 1983. № 132C. P. 409–421.
4. Beelen D.W., Elmaagacli A., Müller K.D., Hirche H., Schaefer U.W. Influence of intestinal bacterial decontamination using metronidazole and ciprofloxacin or ciprofloxacin alone on the development of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation in patients with hematologic malignancies: final results and long-term follow-up of an open-label prospective randomized trial // *Blood*. 1999. № 93(10). P. 3267–3275.
5. Castilla-Llorente C., Martin P.J., McDonald G.B., Storer B.E., Appelbaum F.R., Deeg H.J. [et al.]. Prognostic factors and outcomes of severe gastrointestinal GVHD after allogeneic hematopoietic cell transplantation // *Bone marrow transplantat*. 2014. № 49. P. 966–971.
6. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N. [et al.]. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature*. 2014. № 505(7484). P. 559–563.
7. D'Souza, Stephanie Lee. Current Use and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017. № 23. P. 1417–1421.
8. Eckburg P.B., Bik E.M., Bernstein C.N. [et al.]. Diversity of the human intestinal microbial flora // *Science*. 2005. № 308(5728). P. 1635–1638.
9. Ferrara J.L., Levine J.E., Reddy P., Holler E. Graft-versus-host disease // *Lancet*. 2009. № 373(9674). P. 1550–1561.
10. Ferretti P. [et al.]. Mother-to-Infant Microbial Transmission from Different Body Sites Shapes the Developing Infant Gut Microbiome // *Cell Host Microbe*. 2018. Vol. 24(1). P. 133–145.
11. Golob J.L. [et al.]. Stool microbiota at neutrophil recovery is predictive for severe acute graft vs host disease after hematopoietic cell transplantation // *Clin Infect Dis*. 2017. № 65(12). P. 1984–1991.
12. Guthery S.L., Heubi J.E., Filipovich A. Enteral metronidazole for the prevention of graft versus host disease in pediatric marrow transplant recipients: results of a pilot study // *Bone Marrow Transplant*. 2004. № 33(12). P. 1235–1239.
13. Holler E., Butzhammer P., Schmid K., Hundsrucker C., Koestler J., Peter K. [et al.]. Metagenomic analysis of the stool microbiome in patients receiving allogeneic stem cell transplantation: loss of diversity is associated with use of systemic antibiotics and more pronounced in gastrointestinal graft-versus-host disease // *Biol blood marrow transplant*. 2014. № 20. P. 640–645.
14. Jenq R.R. [et al.]. Intestinal blautia is associated with reduced death from graft-versus-host disease // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2015. № 21(8). P. 1373–1383.
15. Jenq R.R., Ubeda C., Taur Y. [et al.].

Regulation of intestinal inflammation by microbiota following allogeneic bone marrow transplantation // *J Exp Med.* 2012. № 209(5). P. 903–911.

16. Jones J.M., Wilson R., Bealmeear P.M. Mortality and gross pathology of secondary disease in germfree mouse radiation chimeras // *Radiat Res.* 1971. № 45(3). P. 577–588.

17. Maria Gavriilaki [et al.]. The impact of antibiotic-mediated modification of the intestinal microbiome on outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplantation: systematic review and meta-analysis *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2020. September. Vol 26(9). P. 1738–1746.

18. Martin P.J., Rizzo J.D., Wingard J.R., Ballen K., Curtin P.T., Cutler C. [et al.]. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the american society of blood and marrow transplantation // *Biol blood marrow transplant.* 2012. № 18. P. 1150–1163.

19. Mathewson N.D., Jenq R., Mathew A.V. [et al.]. Gut microbiome-derived metabolites modulate intestinal epithelial cell damage and mitigate graft-versus-host disease // *Nat Immunol.* 2016. № 17(5). P. 505–513.

20. Mehta A., Rangarajan S., Borate U. A cautionary tale for probiotic use in hematopoietic SCT patients-Lactobacillus acidophilus sepsis in a patient with mantle cell lymphoma undergoing hematopoietic SCT // *Bone Marrow Transplant.* 2013. № 48. P. 461–462.

21. Pearlie P. Chong, Andrew Y. Koh. The gut microbiota in transplant patients // *Blood Rev.* 2020. Jan. № 39.

22. Peled J.U. [et al.]. Intestinal microbiota and relapse after hematopoietic-cell transplantation // *J. Clin. Oncol.* 2017. № 35. P. 1650–1659.

23. Pessach I., Tsirigotis P., Nagler A. The Gastrointestinal Tract: Properties and Role in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation // *Expert Rev. Hematol.* 2017. Vol. 10(4). P. 315–326.

24. Petersen F.B. [et al.]. Infectious complications in patients undergoing marrow transplantation: a prospective randomized

study of the additional effect of decontamination and laminar air flow isolation among patients receiving prophylactic systemic antibiotics // *Scand. J. Infect. Dis.* 1987. № 19. P. 559–567.

25. Russell J.A. [et al.]. Early outcomes after allogeneic stem cell transplantation for leukemia and myelodysplasia without protective isolation: a 10-year experience // *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2000. № 6. P. 109–114.

26. Schloissnig S. [et al.]. Genomic Variation Landscape of the Human Gut Microbiome // *Nature.* 2013. Vol. 493. № 7430. P. 45–50.

27. Stein-Thoeringer C., Peled J.U., Lazrak A., Slingerland A.E., Shono Y., Staffas A. [et al.]. Domination of the gut microbiota with Enterococcus species early after allogeneic bone marrow transplantation is an important contributor to the development of acute graft-versus-host disease (GVHD) in mouse and man // *Biol Blood Marrow Transplant.* 2018. № 24. P. S40–S41.

28. Suau A. [et al.]. *Appl. Environ Microbiol.* 1999. № 65. P. 4799.

29. Shono Y. [et al.]. Increased GVHD-Related Mortality with broad-Spectrum Antibiotic Use after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Human Patients and Mice // *Sci. Transl. Med.* 2016. Vol. 339. № 8. P. 339–371.

30. Taur Y. [et al.]. The effects of intestinal tract bacterial diversity on mortality following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Blood.* 2014. № 124. P. 1174–1182.

31. VanBekkum D.W., Roodenburg J., Heidt P.J., van der Waaij D. Mitigation of secondary disease of allogeneic mouse radiation chimeras by modification of the intestinal microflora // *J Natl Cancer Inst.* 1974. № 52(2). P. 401–404.

32. Viaud S. [et al.]. The intestinal microbiota modulates the anticancer immune effects of cyclophosphamide // *Science.* 2013. № 342. P. 971–976.

33. Weber D. [et al.]. Microbiota Disruption Induced by Early Use of Broad-Spectrum Antibiotics is an Independent Risk Factor of Outcome after Allogeneic Stem Cell // *Biol. Blood. Marrow Transplant.*

2017. Vol. 23. № 5. P. 845–852.

34. *Yusuke Shono, Marcel R.M. van den Brink*. Gut microbiota injury in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation // *Nat Rev Cancer*. 2018. May. № 18(5). P. 283–295.

35. *Zeiser R., Socie G., Blazar B.R.* Pathogenesis of acute graft-versus-host disease: from intestinal microbiota alterations to donor T cell activation // *Br j haematol*. 2016. № 175. P. 191–207.