

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ / LITERATURE REVIEWS

Обзорная статья
УДК 612.119-089.843 : 616.235-002.019.941
<https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-34-41>

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СИНДРОМА ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО БРОНХИОЛИТА У РЕЦИПИЕНТОВ АЛЛОГЕННОЙ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ КЛЕТОК

Е. А. КУЛАГИН, В. И. ТРОФИМОВ

Первый Санкт-Петербургский государственный
медицинский университет
имени академика И. П. Павлова,
Санкт-Петербург, Россия

Поступила в редакцию 05.03.2024; одобрена после рецензирования 21.06.2024; принята к публикации 03.07.2024

Резюме

Синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ) — редкое неинфекционное легочное осложнение аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) или трансплантации легких. Ранняя диагностика СОБ требует новых подходов, в том числе поиска биологических маркеров легочного повреждения после алло-ТГСК. Целью настоящей работы является обзор литературных данных о биологических маркерах СОБ. Литературные данные о биомаркерах СОБ у реципиентов алло-ТГСК ограничены, необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: синдром облитерирующего бронхиолита, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция «трансплантат против хозяина», биологические маркеры, диагностика

Для цитирования: Кулагин Е. А., Трофимов В. И. Биологические маркеры синдрома облитерирующего бронхиолита у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. 2024;103(2):34–41. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-34-41>.

* Автор для переписки: Егор Александрович Кулагин, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6. E-mail: egordoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>.

Review article

BIOLOGICAL MARKERS OF BRONCHIOLITIS OBLITERANS SYNDROME IN RECIPIENTS OF ALLOGENEIC HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION

EGOR A. KULAGIN, VASILY I. TROFIMOV

Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

Received 10.04.2024; approved after reviewing 18.06.2024; accepted for publication 03.07.2024

Summary

Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) is a rare non-infectious pulmonary complication of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) or lung transplantation. Early diagnosis of BOS requires new approaches including the search for biological markers of pulmonary damage after allo-HSCT. The aim of this work is to review literary data on biological markers of BOS. Conclusion. Literary data on biomarkers of BOS in allo-HSCT recipients are limited. Further research is needed.

Keywords: bronchiolitis obliterans syndrome, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft versus host disease, biological markers, diagnosis

For citation: Kulagin E. A., Trofimov V. I. Biological markers of bronchiolitis obliterans syndrome in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *New St. Petersburg Medical Records*, 2024;103(2):34–41. <https://doi.org/10.24884/1609-2201-2024-103-2-34-41>.

* Corresponding author: Egor A. Kulagin, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, 194044, Russia. E-mail: egordoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>.

ВВЕДЕНИЕ

Синдром облитерирующего бронхиолита (СОБ) является относительно редким вариантом иммунного осложнения со стороны бронхолегочной системы (БЛС) в структуре хронической формы реакции «трансплантат против хозяина» (хРТПХ) у пациентов, перенесших аллогенную трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК). СОБ характеризуется фиброзом терми-

нальных отделов бронхиального дерева в результате хронического воспаления и повреждения его эпителиального слоя с нарушением бронхиальной проходимости и развитием бронхиальной обструкции [1–3].

Несмотря на разработанные в 2005 г. и модифицированные в 2014 г. диагностические критерии Национальных институтов здравоохранения США, основанные на изменении показателей функционального исследования внешнего дыхания (ФВД)

и данных компьютерной томографии, ранняя диагностика СОБ остается актуальной проблемой [3–5]. Затруднение, а порой и невозможность выполнения ФВД у пациентов до и после алло-ТГСК в силу возрастных и физических ограничений в значительной мере усложняет диагностику СОБ. В реальной клинической практике возникает трудность в проведении дифференциального диагноза бронхообструктивных нарушений (бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, СОБ, бронхолегочная инфекция) после алло-ТГСК [6]. Наряду с этим, на сегодняшний день отсутствуют единые стандарты лечения СОБ; описанный в литературе опыт применения различных схем органоспецифической и системной иммуносупрессивной терапии ограничен единичными клиническими случаями и небольшими когортными наблюдениями ввиду редкости данного посттрансплантационного осложнения [7, 8].

Патогенетические аспекты СОБ в структуре хРТПХ после алло-ТГСК

Развитие СОБ после алло-ТГСК связано с повреждающим действием донорских Т-лимфоцитов в отношении клеток бронхиального эпителия и развитием воспалительного процесса, обусловленного повышенной активностью В-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов и ряда провоспалительных цитокинов (интерлейкины (ИЛ) ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, фактор некроза опухоли-альфа (ФНО-α)), а также повышенной репаративной активностью фибробластов в зоне воспаления и повреждения эпителиального слоя бронхиол, что реализуется в формировании необратимого фиброзного процесса в структуре бронхиальной стенки.

Исходная альтерация тканей, вызванная предшествующим алло-ТГСК режимом кондиционирования, приводит к выходу различных молекулярных фрагментов, связанных с повреждениями (DAMPs) (мочевая кислота, аденозинтрифосфат, ИЛ-33, хроматин-связанный белок высокой мобильности В1 (амфотерин)), а также провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α), которые связываются с патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMPs) в виде липополисахаридов клеточной стенки бактерий кишечной микрофлоры и других молекул тканевого повреждения. DAMPs, PAMPs, ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО-α взаимодействуют с дендритными клетками, являющимися антиген-презентирующими клетками (АПК). АПК активируют Т-лимфоциты и способствуют их дифференцировке в Т-хелперы (Th) — Th1 и Th17, которые усиливают процесс тканевого воспаления и повреждения.

Также DAMPs и PAMPs, взаимодействуя с толл-и NOD-подобными рецепторами, запускают пролиферацию АПК (дендритных клеток, В-лимфоцитов, моноцитов и макрофагов) и способствуют образованию инфламматомы — мультипротеино-

вого комплекса, включающего апоптоз-ассоциированный Speck-подобный белок и ИЛ-1-превращающий фермент. Инфламматома способствует выработке ИЛ-1β и ИЛ-18, а также дифференцировке Th17, что в сочетании с продукцией активных форм кислорода нейтрофилами и матриксных металлопротеиназ (ММП) увеличивает процессы воспаления и повреждения эпителия бронхиального дерева.

Дифференцировка Th17 также зависит от трансформирующего ростового фактора бета-1 (TGFβ1), ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ретиноидных орфанных рецепторов (альфа и гамма-t). Th17 продуцируют ИЛ-17A, ИЛ-17F, ИЛ-21 и ИЛ-22, усиливающие воспалительную реакцию. ИЛ-17 способствует выработке ИЛ-8 эпителиальными клетками и гладкими миоцитами в составе соответствующих слоев бронхиальной стенки, что приводит к увеличению миграции нейтрофилов в очаг воспаления. При этом под действием ИЛ-17 усиливается синтез нейтрофилами ММП-9, повреждающей эпителиальный слой бронхиального дерева.

Иммунобиология хРТПХ ассоциирована с расстройством центральной и периферической регуляции в виде повышенного образования Th1, Th2 и Th17 и снижения активности регуляторных Т- и В-лимфоцитов, а также натуральных киллеров, подавляющих реактивность иммунной системы и, как следствие, сдерживающих развитие РТПХ за счет продукции ИЛ-10. ИЛ-10 оказывает противовоспалительный эффект за счет ингибирования метаболизма макрофагов. Несмотря на то, что синтезируемый регуляторными В-лимфоцитами ИЛ-10 уменьшает формирование склеродермических изменений при поражении кожи в структуре хРТПХ, продуцируемый регуляторными Т-лимфоцитами ИЛ-10 в сочетании с TGFβ обладает профибротическими репаративными свойствами в отношении поврежденных тканей, при этом происходит избыточный рост соединительнотканного матрикса в зоне альтерации (в том числе облитеративный процесс в структуре бронхиальной стенки).

Фактор роста фибробластов-2 (FGF-2), инсулиноподобный фактор роста-1, а также продуцируемые макрофагами TGFβ и тромбоцитарный фактор роста альфа (PDGF-α) активируют фибробласты — клетки, ответственные за процесс облитерации бронхиальной стенки в развитии СОБ. Фибробласты синтезируют коллаген в составе внеклеточного матрикса и бигликан, сшивающий его и увеличивающий жесткость соединительной ткани. Дополнительно процессы альтерации и фиброза обусловлены накоплением иммуноглобулинов с измененным изотипом, синтезируемых В-лимфоцитами под действием активирующего их фактора (BAFF). Так представляется сложный патогенез СОБ после алло-ТГСК [9–14].

В настоящее время ведется активный поиск биологических маркеров, связанных с иммуногенезом развития СОБ, являющихся ранними лабораторными признаками для его своевременного выявления, а также потенциальными мишенями в лечении бронхолегочной формы хРТПХ у пациентов после алло-ТГСК [6, 15].

Потенциальные биологические маркеры СОБ после алло-ТГСК

В 2005 г. J. Mattsson et al. обнаружили снижение уровня секреторного белка клеток Клара 16 (Clara Cell Protein 16, CC16) в сыворотке крови у пациентов с СОБ после алло-ТГСК [16]. CC16 является продуктом бронхиального эпителия и выполняет защитную функцию нижних дыхательных путей от повреждающего воздействия оксидативного стресса, а также обладает местными противовоспалительным и иммуномодулирующим эффектами в отношении бронхиального дерева [17]. CC16 снижает продукцию и активность интерферона гамма, а также подавляет PDGF- α -зависимый хемотаксис фибробластов, участвующих в процессах альтерации и репарации бронхиального эпителия и последующей облитерации бронхиальной стенки [18, 19]. Так, сывороточный уровень CC16 у пациентов с СОБ после алло-ТГСК был значительно ниже (< 4 нг/мл или снижение $> 40\%$), чем у пациентов с внелегочными проявлениями хРТПХ или группы контроля без каких-либо признаков РТПХ. J. Mattsson et al. выявили потенциальное прогностическое значение CC16 в отношении развития СОБ после алло-ТГСК, снижение уровня CC16 в сыворотке крови обнаружено в 85% случаев в среднем за 10 месяцев до установления диагноза СОБ, чувствительность и специфичность составили 88% и 81% соответственно [16].

В 2008 г. группа японских ученых исследовала уровень сурфактантных белков (SP) А и D, а также Kerbs von den Lungren 6 (KL-6) в сыворотке у реципиентов алло-ТГСК [20]. SP-A и SP-D синтезируются в альвеолоцитах II типа и выполняют защитную функцию нижних дыхательных путей за счет регуляции механизма врожденного иммунитета [21]. KL-6 экспрессируется на эпителиальных клетках бронхиального дерева и альвеолоцитах II типа и является маркером легочного повреждения при различных интерстициальных заболеваниях легких [20, 22]. У пациентов, развивших СОБ сывороточный уровень SP-A, SP-D и KL-6 до алло-ТГСК, был ниже, чем у пациентов контрольной группы без СОБ (26,4 нг/мл, 27,6 нг/мл и 165 Ед/мл соответственно против 28,1 нг/мл, 54,4 нг/мл и 242 Ед/мл соответственно). Однофакторный анализ показал влияние низкого предтрансплантационного уровня SP-D и KL-6 в сыворотке крови на развитие СОБ после алло-ТГСК. При проведении многофакторного анализа только снижение сывороточного SP-D имело статистическую значимость в отношении СОБ.

Так, снижение уровня SP-D в сыворотке крови перед алло-ТГСК может выступать потенциальным предиктором СОБ в посттрансплантационном периоде [20].

Z. Kuzmina et al. (2011) провели изучение субпопуляций В-лимфоцитов в анализах крови у пациентов с различными органными проявлениями хРТПХ после алло-ТГСК. У пациентов с СОБ были выявлены снижение общего количества CD19+ В-клеток ($258 \cdot 10^6/\text{л}$), CD19+CD10-CD27+CD21high наивных В-клеток (77%) и CD19+CD27+IgD+ В-клеток памяти ($4 \cdot 10^6/\text{л}$), при этом отмечено повышение соотношения CD19+CD21low незрелых В-лимфоцитов (16,1%) и повышения уровня BAFF (2,3 нг/мл) по сравнению с другими пациентами, имеющими внелегочные признаки хРТПХ [23]. Аналогичные данные ранее были описаны у пациентов с хроническими заболеваниями БЛС на фоне иммунодефицитных состояний, характеризующихся бронхообструктивным синдромом, формированием вторичных бронхоэктазов и легочного фиброза [24, 25].

Последующее исследование Z. Kuzmina et al. (2013) также выявило повышенные уровни CD19+CD21low В-лимфоцитов (25,5%) и BAFF (7,3 нг/мл) у пациентов с СОБ после алло-ТГСК в сравнении с контрольной группой пациентов, не имеющих каких-либо признаков хРТПХ [26]. Помимо этих показателей, обнаружены увеличение числа CD19+CD21lowCD38high (7,1%) и CD19+CD21lowCD38low В-лимфоцитов (11,6%), а также снижение уровня IgG (533 мг/дл) и CD19+ В-лимфоцитов ($146 \cdot 10^6/\text{л}$, 10,2%) в группе СОБ по сравнению с контрольной группой. Принимая во внимание бессимптомный характер СОБ в дебюте его развития в подавляющем большинстве случаев, увеличение CD19+CD21low В-лимфоцитов может рассматриваться как ранний признак формирования бронхолегочной формы хРТПХ после алло-ТГСК и инструмент для дифференциальной диагностики СОБ и инфекции нижних дыхательных путей, при этом взаимосвязь между уровнем CD19+CD21low В-лимфоцитов и степенью тяжести посттрансплантационного СОБ, а также влияние уровня CD19+CD21low В-лимфоцитов на прогноз у пациентов с СОБ не установлены [26].

ММП, ответственные за альтеративный процесс бронхиального дерева в патогенезе хРТПХ, также рассматриваются в качестве потенциальных биомаркеров СОБ. Так, ММП-3 участвует в формировании легочного фиброза, повреждая структуру внеклеточного матрикса [27]. В 2016 г. опубликованы результаты наблюдения X. Liu et al., в котором описана корреляция между уровнем ММП-3 в плазме крови и СОБ после алло-ТГСК и в случаях отторжения легочного трансплантата [28]. Американские ученые с помощью 2-х лабораторных методов выделили свыше 1300 плазменных белков — потенциальных биомаркеров СОБ, из

них детально были проанализированы фибронектин 1 (FN1) и ММР-3, которые выявлены в обоих методах. Существенного различия уровня FN1 у пациентов с СОБ и пациентов группы контроля без СОБ после алло-ТГСК не отмечено, при этом плазменный уровень ММР-3 в группе СОБ был значительно выше, чем у пациентов без СОБ и доноров без каких-либо заболеваний. Дополнительный анализ установил специфичность ММР-3 в отношении СОБ после алло-ТГСК, уровень которой был также значительно повышен у данных пациентов по сравнению с пациентами с другими проявлениями хРТПХ без поражения БЛС и пациентами без каких-либо посттрансплантационных осложнений. Повышение ММР-3 выявлено во всех случаях СОБ после алло-ТГСК и трансплантации легких со снижением объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) по данным функционального исследования внешнего дыхания. Однако прогностического значения ММР-3 в отношении развития СОБ после алло-ТГСК до снижения ОФВ1 не имеет [28].

Спустя 5 лет опубликованы результаты наблюдения другой группы ученых из США. Y. Inamoto et al. провели исследование по оценке уровня ММР-3, ММР-9 и хитиназа-3-подобного белка 1 (хрящевого гликопротеина YKL-40) в плазме крови у реципиентов алло-ТГСК [29]. Установлено, что концентрация ММР-3 выше у пациентов с СОБ и другими внегочными проявлениями хРТПХ по сравнению с контрольной группой пациентов без признаков хРТПХ. Также у пациентов с СОБ выявлена повышенная концентрация ММР-9 по сравнению с пациентами с хРТПХ без СОБ и контрольной группой. Значительного различия плазменного уровня YKL-40 у всех включенных в исследование пациентов не выявлено. При этом, по сравнению с ММР-3 и YKL-40, повышенный уровень плазменной ММР-9 у пациентов с СОБ после алло-ТГСК ассоциирован с низкой эффективностью проводимой терапии в виде комбинации флутиказона, азитромицина, монтелукаста и плохим прогнозом в виде снижения общей выживаемости [29]. Также в 2016 г. J. Yu et al. установили, что повышение таких биомаркеров, как ММР-3, хемокин CXCL9, остеопонтин (OPN) и стимулирующий фактор роста, экспрессирующийся геном 2 (ST2), ассоциировано с развитием хРТПХ, ее степенью тяжести и безрецидивной выживаемостью, однако информация о взаимосвязи данных биомаркеров и СОБ не представлена [30].

Ряд исследований посвящен изучению нейтрофильного характера воспаления как раннего признака формирования СОБ после алло-ТГСК. В исследовании M. Rosewich et al. (2015) у пациентов с СОБ обнаружен повышенный уровень нейтрофилов в мокроте ($275,5 \cdot 10^4/\text{л}$, 68,9%) по сравнению с пациентами группы контроля без СОБ ($5 \cdot 10^4/\text{л}$, 2%) [31]. Также у пациентов с СОБ выявлено повышение провоспалительных цитокинов, таких как

ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . Важно отметить, что у пациентов с СОБ отсутствовали признаки эозинофильного воспаления, уровень оксида азота в выдыхаемом воздухе у них был значительно ниже по сравнению с контрольной группой [31]. Y. Y. Koh et al. (2007) также выявили повышение нейтрофилов (16%) и снижение макрофагов (71%) при цитологическом исследовании лаважной жидкости бронхиального дерева у пациентов с СОБ по сравнению с группой контроля (2,3% и 85% соответственно) [32]. Нейтрофилия коррелировала с повышением уровня ИЛ-8 в лаважной жидкости в случаях СОБ. Профили других клеточных элементов (лимфоцитов, эозинофилов и бронхиального эпителия) в обеих группах значительно не отличались, однако у пациентов с СОБ выявлено значительное процентное повышение CD8+ Т-лимфоцитов (62%) при сниженном отношении CD4/CD8 Т-лимфоцитов (0,41) по сравнению с контрольной группой (46% и 0,65 соответственно) [32]. Повышение нейтрофилов, ИЛ-8 и кальпротектина в мокроте при СОБ описано в наблюдении S. P. Jerkic et al. (2020) [33]. Кальпротектин коррелировал как с повышением продуцирующих его нейтрофилов и ИЛ-8, так и со снижением показателей ФВД (ОФВ1 и максимальная объемная скорость при выдохе 25% форсированной жизненной емкости) и индекса легочного клиренса. Повышение кальпротектина в мокроте отражает нейтрофильный характер воспаления бронхиального дерева и может рассматриваться как потенциальный биомаркер для ранней диагностики СОБ и начала противовоспалительной терапии [33].

Недавно E. J. Ostin et al. (2023) провели исследование по поиску провоспалительных цитокинов для раннего «докритериального» выявления СОБ после алло-ТГСК [34]. У пациентов с СОБ выявлен повышенный уровень факторов активации Т-лимфоцитов (CD40 лиганд (CD154), ИЛ-12p70, ИЛ-15), факторов активации нейтрофилов (хемокин CXCL2, ИЛ-8) и макрофагов (хемокин CCL4, ФНО- α , ИЛ-6), факторов созревания дендритных клеток (лиганд fms-подобной тирозинкиназы 3, ИЛ-7), факторов, ответственных за воспаление 2 типа (эотаксин, ИЛ-4, ИЛ-13) и 17 (ИЛ-17), факторов роста (TGF- α , FGF, факторов роста эндотелия сосудов, гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора, а также контррегулирующих молекул (антагонист рецептора ИЛ-1, ИЛ-10, лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1) в смывах жидкости со слизистой оболочки полости носа. По мнению авторов, повышенное содержание в дыхательных путях данных молекул, ответственных за воспаление, позволяет выявлять СОБ на ранних этапах его формирования после алло-ТГСК в отсутствие критериальных изменений показателей ФВД, однако данное предположение требует дальнейшего изучения [34].

Также в 2023 г. в США выполнено исследование по изучению биомаркеров в 2-х многоцентровых когортах реципиентов алло-ТГСК (n = 982) с различными органными проявлениями хРТПХ, в том числе поражением БЛС (n = 153) [35]. На 90-й день после алло-ТГСК из сыворотки крови пациентов были выделены 13 биомаркеров, из них 8 (ММР3, BAFF, ИЛ-17, хемокины CXCL9 и CXCL10, OPN, ST2) были ранее описаны при различных формах хРТПХ, и 5 были впервые предложены как специфические для РТПХ (CCL5, колониестимулирующий фактор 1, CD276 (B7H3), рецептор ИЛ-1, dickkopf-3 (DKK3)). В обеих когортах пациентов обнаружены повышенные уровни ММР3 и DKK3. Многофакторный анализ выявил в когорте № 1 (2004 – 2009 гг., n = 329) увеличение риска хРТПХ при повышении CXCL9 и DKK3 в 1,3 и 1,9 раз соответственно и ММР3 и CXCL10 в 1,3 раза в случаях использования в качестве источника трансплантата костного мозга и стволовых клеток периферической крови (СКПК) соответственно. В когорте № 2 (2013 – 2018 гг., n = 653) риск хРТПХ ассоциирован с повышением ММР3 и CXCL9 в 1,1 и 1,2 раза соответственно при использовании СКПК. Повышение сывороточных биомаркеров ММР3, CXCL9 и DKK3 и использование СКПК в качестве источника трансплантата увеличивают риск развития хРТПХ после алло-ТГСК [35]. Хемокин CXCL9 способствует миграции Т-лимфоцитов в очаг воспаления, что усиливает тканевое повреждение [36]. Предполагается участие DKK3 в формировании фиброза за счет воздействия на рецепторные тирозинкиназы, рецепторную трансмембранную тирозинкиназу-2 и сигнальный путь Wnt [37, 38]. Сведения о специфичности данных биомаркеров в отношении СОБ после алло-ТГСК отсутствуют [35].

Заключение

Ранняя диагностика СОБ остается нерешенной проблемой у реципиентов алло-ТГСК. Отсутствие клинических симптомов на ранних этапах, технические сложности с выполнением ФВД, наличие текущей бронхолегочной инфекции затрудняют своевременное выявление, и, как следствие, начало лечения данного посттрансплантационного осложнения. Наличие специфических биологических маркеров, безусловно, позволило бы диагностировать СОБ на ранних этапах до появления характерных функциональных нарушений и рентгенологических изменений, найти новые патогенетические точки приложения для применения как ингаляционной, так и системной иммуносупрессивной терапии, а также улучшить профилактику развития СОБ. Важно принять во внимание широкий спектр бронхолегочных осложнений после алло-ТГСК помимо иммунного повреждения в структуре хРТПХ. Так, повышение кальпротектина, ММР, наличие повышенного числа нейтрофи-

лов в мокроте и/или бронхоальвеолярном лаваже могут свидетельствовать в пользу текущей бронхолегочной инфекции. Нельзя исключить снижение уровня таких протективных молекул, как CC16, SP-D, KL-6 как до алло-ТГСК, так и в посттрансплантационном периоде в результате субклинического повреждения БЛС, ассоциированного с характером течения основного онкогематологического заболевания, потенциальной пульмонотоксичностью проводимого лечения, перенесенными ранее бронхолегочными инфекциями. Таким образом, сведения о чувствительности и специфичности диагностических и прогностических биомаркеров СОБ ограничены небольшим числом наблюдений, что требует дальнейших исследований.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

Список литературы

1. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. Г. Чучалина. М. : П. ГЭОТАР-Медиа, 2020. 768 с. ISBN 978-5-9704-5323-0.
2. Barker A. F., Bergeron A., Rom W. N., Hertz M. I. Obliterative bronchiolitis // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 370, no. 19. P. 1820–1828. DOI: 10.1056/NEJMra1204664.
3. Кулагин Е. А., Волкова А. Г., Николаев И. Ю. и др. Частота, факторы риска и клиническая характеристика облитерирующего бронхиолита после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Пульмонология. 2022. Т. 32, № 1. С. 77–88. DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88.
4. Filipovich A. H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease. P. I. Diagnosis and staging working group report // Biol Blood Marrow Transplant. 2005. Vol. 11, no. 12. P. 945–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
5. Jagasia M. H., Greinix H. T., Arora M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. P. I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report // Biol Blood Marrow Transplant. 2015. Vol. 21, no. 3. P. 389–401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
6. Kitko C. L., Pidala J., Schoemans H. M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IIa. The 2020 Clinical Implementation and Early Diagnosis Working Group Report // Transplant Cell Ther. 2021. Vol. 27, no. 7. P. 545–557. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.03.033.
7. Glanville A. R., Benden C., Bergeron A. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions // ERJ Open Res. 2022. Vol. 8, no. 3. P. 00185–2022. DOI: 10.1183/23120541.00185-2022.
8. Bos S., Murray J., Marchetti M. et al. ERS/EBMT clinical practice guidelines on treatment of pulmonary chronic graft-versus-host disease in adults // Eur Respir J. 2024. Vol. 63, no. 3. P. 2301727. DOI: 10.1183/13993003.01727-2023.
9. Boehler A., Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans // Eur Respir J. 2003. Vol. 22, no. 6. P. 1007–18. DOI: 10.1183/09031936.03.00039103.

10. Cooke K. R., Luznik L., Sarantopoulos S. et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease. P. A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease // *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017. Vol. 23, no. 2. P. 211–234. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.
11. Zeiser R., Blazar B. R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377, no. 26. P. 2565–2579. DOI: 10.1056/NEJMra1703472.
12. Ghimire S., Weber D., Mavin E. et al. Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications // *Front Immunol*. 2017. Vol. 8. P. 79. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00079.
13. Скворцова Ю., Новичкова Г., Масчан А. Новое в патогенезе, диагностике и лечении хронической реакции «трансплантат против хозяина» после аллогенной ТГСК // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2018. Vol. 17, no. 2. P. 121–135. DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-121-135.
14. Williams K. M., Inamoto Y., Im A. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. P. I. The 2020 Etiology and Prevention Working Group Report // *Transplant Cell Ther*. 2021. Vol. 27, no. 6. P. 452–466. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.02.035.
15. Wolff D., Greinix H., Lee S. J. et al. Biomarkers in chronic graft-versus-host disease. P. quo vadis? // *Bone Marrow Transplant*. 2018. Vol. 53, no. 7. P. 832–837. DOI: 10.1038/s41409-018-0092-x.
16. Mattsson J., Remberger M., Andersson O. et al. Decreased serum levels of clara cell secretory protein (CC16) are associated with bronchiolitis obliterans and may permit early diagnosis in patients after allogeneic stem-cell transplantation // *Transplantation*. 2005. Vol. 79, no. 10. P. 1411–6. DOI: 10.1097/01.tp.0000158354.39635.ab.
17. Hermans C., Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers // *Am J Respir Crit Care Med*. 1999. Vol. 159, no. 2. P. 646–78. DOI: 10.1164/ajrcrm.159.2.9806064.
18. Dierynck I., Bernard A., Roels H., De Ley M. Potent inhibition of both human interferon-gamma production and biologic activity by the Clara cell protein CC16 // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1995. Vol. 12, no. 2. P. 205–10. DOI: 10.1165/ajrcmb.12.2.7865218.
19. Lesur O., Bernard A., Aarsalane K. et al. Clara cell protein, no. CC-16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast migration in vitro // *Am J Respir Crit Care Med*. 1995. Vol. 152, no. 1. P. 290–7. DOI: 10.1164/ajrcrm.152.1.7541278.
20. Nakane T., Nakamae H., Kamoi H. et al. Prognostic value of serum surfactant protein D level prior to transplant for the development of bronchiolitis obliterans syndrome and idiopathic pneumonia syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Bone Marrow Transplant*. 2008. Vol. 42, no. 1. P. 43–9. DOI: 10.1038/bmt.2008.73.
21. Hartl D., Griese M. Surfactant protein D in human lung diseases // *Eur J Clin Invest*. 2006. Vol. 36, no. 6. P. 423–35. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2006.01648.x.
22. Zhang H., Chen L., Wu L. et al. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating KL-6 for interstitial lung disease. P. A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. 2020. Vol. 99, no. 16. P. e19493. DOI: 10.1097/MD.00000000000019493.
23. Kuzmina Z., Greinix H. T., Weigl R. et al. Significant differences in B-cell subpopulations characterize patients with chronic graft-versus-host disease-associated dysgammaglobulinemia // *Blood*. 2011. Vol. 117, no. 7. P. 2265–74. DOI: 10.1182/blood-2010-07-295766.
24. Carsetti R., Rosado M. M., Donnanno S. et al. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency // *J Allergy Clin Immunol*. 2005. Vol. 115, no. 2. P. 412–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.10.048.
25. Kainulainen L., Varpula M., Liippo K. et al. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia // *J Allergy Clin Immunol*. 1999. Vol. 104, no. 5. P. 1031–6. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70085-0.
26. Kuzmina Z., Krenn K., Petkov V. et al. CD19(+)CD21(low) B cells and patients at risk for NIH-defined chronic graft-versus-host disease with bronchiolitis obliterans syndrome // *Blood*. 2013. Vol. 121, no. 10. P. 1886–95. DOI: 10.1182/blood-2012-06-435008.
27. Yamashita C. M., Dolgonos L., Zemans R. L. et al. Matrix metalloproteinase 3 is a mediator of pulmonary fibrosis // *Am J Pathol*. 2011. Vol. 179, no. 4. P. 1733–45. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.06.041.
28. Liu X., Yue Z., Yu J. et al. Proteomic Characterization Reveals That MMP-3 Correlates With Bronchiolitis Obliterans Syndrome Following Allogeneic Hematopoietic Cell and Lung Transplantation // *Am J Transplant*. 2016. Vol. 16, no. 8. P. 2342–51. DOI: 10.1111/ajt.13750.
29. Inamoto Y., Martin P. J., Onstad L. E. et al. Relevance of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 for Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation // *Transplant Cell Ther*. 2021. Vol. 27, no. 9. P. 759.e1–759.e8. DOI: 10.1016/j.jtct.2021.06.006.
30. Yu J., Storer B. E., Kusekhar K. et al. Biomarker Panel for Chronic Graft-Versus-Host Disease // *J Clin Oncol*. 2016. Vol. 34, no. 22. P. 2583–90. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9615.
31. Rosewich M., Zissler U. M., Kheiri T. et al. Airway inflammation in children and adolescents with bronchiolitis obliterans // *Cytokine*. 2015. Vol. 73, no. 1. P. 156–62. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.10.026.
32. Koh Y. Y., Jung D. E., Koh J. Y. et al. Bronchoalveolar cellularity and interleukin-8 levels in measles bronchiolitis obliterans // *Chest*. 2007. Vol. 131, no. 5. P. 1454–60. DOI: 10.1378/chest.06-0188.
33. Jerkic S. P., Michel F., Donath H. et al. Calprotectin as a New Sensitive Marker of Neutrophilic Inflammation in Patients with Bronchiolitis Obliterans // *Mediators Inflamm*. 2020. Vol. 2020. P. 4641585. DOI: 10.1155/2020/4641585.
34. Ostrin E. J., Rider N. L., Alousi A. M. et al. A Nasal Inflammatory Cytokine Signature Is Associated with Early Graft-versus-Host Disease of the Lung after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Proof of Concept // *Immunohorizons*. 2023. Vol. 7, no. 6. P. 421–430. DOI: 10.4049/immunohorizons.2300031.
35. Logan B. R., Fu D., Howard A. et al. Validated graft-specific biomarkers identify patients at risk for chronic graft-versus-host disease and death // *J Clin Invest*. 2023. Vol. 133, no. 15. P. e168575. DOI: 10.1172/JCI168575.
36. Groom J. R., Luster A. D. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions // *Immunol Cell Biol*. 2011. Vol. 89, no. 2. P. 207–15. DOI: 10.1038/icb.2010.158.
37. Macheda M. L., Stacker S. A. Importance of Wnt signaling in the tumor stroma microenvironment // *Curr Cancer Drug Targets*. 2008. Vol. 8, no. 6. P. 454–65. DOI: 10.2174/156800908785699324.
38. Federico G., Meister M., Mathow D. et al. Tubular Dickkopf-3 promotes the development of renal atrophy and fibrosis // *JCI Insight*. 2016. Vol. 1, no. 1. P. e84916. DOI: 10.1172/jci.insight.84916.

References

1. A. G. Chuchalin, eds. Pulmonology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 768 p. (In Russ.). ISBN 978-5-9704-5323-0.
2. Barker A. F., Bergeron A., Rom W. N., Hertz M. I. Obliterative bronchiolitis. *N. Engl. J. Med.* 2014;370(19):1820–1828. DOI: 10.1056/NEJMra1204664.
3. Kulagin E. A., Volkova A. G., Nikolaev I. Yu. et al. Incidence, risk factors and clinical characteristics of bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pulmonologiya*. 2022;32(1):77–88. (In Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2022-32-1-77-88.
4. Filipovich A. H., Weisdorf D., Pavletic S. et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2005;11(12):945–56. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.

5. Jagasia M. H., Greinix H. T., Arora M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2015;21(3):389–401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
6. Kitko C. L., Pidalá J., Schoemans H. M. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: IIa. The 2020 Clinical Implementation and Early Diagnosis Working Group Report. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(7):545–557. DOI: 10.1016/j.jct.2021.03.033.
7. Glanville A. R., Benden C., Bergeron A. et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation: current management and future directions. *ERJ Open Res.* 2022;8(3):00185–2022. DOI: 10.1183/23120541.00185-2022.
8. Bos S., Murray J., Marchetti M. et al. ERS/EBMT clinical practice guidelines on treatment of pulmonary chronic graft-versus-host disease in adults. *Eur Respir J.* 2024;63(3):2301727. DOI: 10.1183/13993003.01727-2023.
9. Boehler A., Estenne M. Post-transplant bronchiolitis obliterans. *Eur Respir J.* 2003;22(6):1007–18. DOI: 10.1183/09031936.03.00039103.
10. Cooke K. R., Luznik L., Sarantopoulos S. et al. The Biology of Chronic Graft-versus-Host Disease: A Task Force Report from the National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017;23(2):211–234. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.09.023.
11. Zeiser R., Blazar B. R. Pathophysiology of Chronic Graft-versus-Host Disease and Therapeutic Targets. *N Engl J Med.* 2017;377(26):2565–2579. DOI: 10.1056/NEJMra1703472.
12. Ghimire S., Weber D., Mavin E. et al. Pathophysiology of GvHD and Other HSCT-Related Major Complications. *Front Immunol.* 2017;8:79. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00079.
13. Skvortsova Y. V., Novichkova G. A., Maschan A. A. New advances in pathogenesis, diagnostic and treatment of chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology.* 2018;17(2):121–135. (In Russ.). DOI: 10.24287/1726-1708-2018-17-2-121-135.
14. Williams K. M., Inamoto Y., Im A. et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2020 Etiology and Prevention Working Group Report. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(6):452–466. DOI: 10.1016/j.jct.2021.02.035.
15. Wolff D., Greinix H., Lee S. J. et al. Biomarkers in chronic graft-versus-host disease: quo vadis? *Bone Marrow Transplant.* 2018;53(7):832–837. DOI: 10.1038/s41409-018-0092-x.
16. Mattsson J., Remberger M., Andersson O. et al. Decreased serum levels of clara cell secretory protein (CC16) are associated with bronchiolitis obliterans and may permit early diagnosis in patients after allogeneic stem-cell transplantation. *Transplantation.* 2005;79(10):1411–6. DOI: 10.1097/01.tp.0000158354.39635.ab.
17. Hermans C., Bernard A. Lung epithelium-specific proteins: characteristics and potential applications as markers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(2):646–78. DOI: 10.1164/ajrcrm.159.2.9806064.
18. Dierynck I., Bernard A., Roels H., De Ley M. Potent inhibition of both human interferon-gamma production and biologic activity by the Clara cell protein CC16. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 1995;12(2):205–10. DOI: 10.1165/ajrcrm.12.2.7865218.
19. Lesur O., Bernard A., Arsalane K. et al. Clara cell protein (CC-16) induces a phospholipase A2-mediated inhibition of fibroblast migration in vitro. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(1):290–7. DOI: 10.1164/ajrcrm.152.1.7541278.
20. Nakane T., Nakamae H., Kamoi H. et al. Prognostic value of serum surfactant protein D level prior to transplant for the development of bronchiolitis obliterans syndrome and idiopathic pneumonia syndrome following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2008;42(1):43–9. DOI: 10.1038/bmt.2008.73.
21. Hartl D., Griesse M. Surfactant protein D in human lung diseases. *Eur J Clin Invest.* 2006;36(6):423–35. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2006.01648.x.
22. Zhang H., Chen L., Wu L. et al. Diagnostic and prognostic predictive values of circulating KL-6 for interstitial lung disease: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(16):e19493. DOI: 10.1097/MD.00000000000019493.
23. Kuzmina Z., Greinix H. T., Weigl R. et al. Significant differences in B-cell subpopulations characterize patients with chronic graft-versus-host disease-associated dysgammaglobulinemia. *Blood.* 2011;117(7):2265–74. DOI: 10.1182/blood-2010-07-295766.
24. Carsetti R., Rosado M. M., Donnanno S. et al. The loss of IgM memory B cells correlates with clinical disease in common variable immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(2):412–7. DOI: 10.1016/j.jaci.2004.10.048.
25. Kainulainen L., Varpula M., Liippo K. et al. Pulmonary abnormalities in patients with primary hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(5):1031–6. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70085-0.
26. Kuzmina Z., Krenn K., Petkov V. et al. CD19(+)CD21(low) B cells and patients at risk for NIH-defined chronic graft-versus-host disease with bronchiolitis obliterans syndrome. *Blood.* 2013;121(10):1886–95. DOI: 10.1182/blood-2012-06-435008.
27. Yamashita C. M., Dolgonos L., Zemans R. L. et al. Matrix metalloproteinase 3 is a mediator of pulmonary fibrosis. *Am J Pathol.* 2011;179(4):1733–45. DOI: 10.1016/j.ajpath.2011.06.041.
28. Liu X., Yue Z., Yu J. et al. Proteomic Characterization Reveals That MMP-3 Correlates With Bronchiolitis Obliterans Syndrome Following Allogeneic Hematopoietic Cell and Lung Transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2342–51. DOI: 10.1111/ajt.13750.
29. Inamoto Y., Martin P. J., Onstad L. E. et al. Relevance of Plasma Matrix Metalloproteinase-9 for Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(9):759.e1–759.e8. DOI: 10.1016/j.jct.2021.06.006.
30. Yu J., Storer B. E., Kushekar K. et al. Biomarker Panel for Chronic Graft-Versus-Host Disease. *J Clin Oncol.* 2016;34(22):2583–90. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9615.
31. Rosewich M., Zissler U. M., Kheiri T. et al. Airway inflammation in children and adolescents with bronchiolitis obliterans. *Cytokine.* 2015;73(1):156–62. DOI: 10.1016/j.cyto.2014.10.026.
32. Koh Y. Y., Jung D. E., Koh J. Y. et al. Bronchoalveolar cellularity and interleukin-8 levels in measles bronchiolitis obliterans. *Chest.* 2007;131(5):1454–60. DOI: 10.1378/chest.06-0188.
33. Jerkic S. P., Michel F., Donath H. et al. Calprotectin as a New Sensitive Marker of Neutrophilic Inflammation in Patients with Bronchiolitis Obliterans. *Mediators Inflamm.* 2020;2020:4641585. DOI: 10.1155/2020/4641585.
34. Ostrin E. J., Rider N. L., Alousi A. M. et al. A Nasal Inflammatory Cytokine Signature Is Associated with Early Graft-versus-Host Disease of the Lung after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation: Proof of Concept. *Immunohorizons.* 2023;7(6):421–430. DOI: 10.4049/immunohorizons.2300031.
35. Logan B. R., Fu D., Howard A. et al. Validated graft-specific biomarkers identify patients at risk for chronic graft-versus-host disease and death. *J Clin Invest.* 2023;133(15):e168575. DOI: 10.1172/JCI168575.
36. Groom J. R., Luster A. D. CXCR3 ligands: redundant, collaborative and antagonistic functions. *Immunol Cell Biol.* 2011;89(2):207–15. DOI: 10.1038/icb.2010.158.
37. Macheda M. L., Stacker S. A. Importance of Wnt signaling in the tumor stroma microenvironment. *Curr Cancer Drug Targets.* 2008;8(6):454–65. DOI: 10.2174/156800908785699324.
38. Federico G., Meister M., Mathow D. et al. Tubular Dickkopf-3 promotes the development of renal atrophy and fibrosis. *JCI Insight.* 2016;1(1):e84916. DOI: 10.1172/jci.insight.84916.

Информация об авторах

Кулагин Егор Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, врач-пульмонолог клиники Научно-исследовательского института детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия), egordoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>; **Трофимов Василий Иванович**, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, заведующий кафедрой терапии госпитальной с курсом аллергологии и иммунологии имени ак. М. В. Черноруцкого с клиникой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова Минздрава России, (Санкт-Петербург, Россия), trofvi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>.

Information about authors

Egor A. Kulagin, Cand. of Sci. (Med.), Assistant of Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, pulmonologist, Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation, Pavlov University, egordoc@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4309-8186>; **Vasiliy I. Trofimov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Department of Hospital Therapy with a Course of Allergology and Immunology named after ac. M. V. Chernorutsky with clinic, Pavlov University, trofvi@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6430-6960>.