

<https://doi.org/10.21682/2311-1267-2023-10-3-55-62>



## Токсические осложнения высоких доз треоосульфана у детей: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Т.З. Алиев<sup>1</sup>, Е.Б. Мачнева<sup>1,2</sup>, И.О. Костарева<sup>1</sup>, К.А. Сергеев<sup>1</sup>, Н.А. Бурлака<sup>1</sup>, Л.М. Кудяева<sup>3</sup>, Т.И. Потёмкина<sup>1</sup>, Ю.В. Лозован<sup>2</sup>, Д.С. Смирнова<sup>1</sup>, А.С. Слинин<sup>4</sup>, К.И. Киргизов<sup>1</sup>, С.Р. Варфоломеева<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>РДКБ — филиал ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Россия, 119572, Москва, Ленинский просп., 117;

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова»

Минздрава России; Россия, 127006, Москва, ул. Долгоруковская, 4;

<sup>4</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; Россия, 117997, Москва, ул. Саморы Машела, 1

**Контактные данные:** Теймур Зейнал оглы Алиев [timaliev118@gmail.com](mailto:timaliev118@gmail.com)

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является методом терапии ряда тяжелых злокачественных и неопухлевых заболеваний. Аутологичная (ауто) и аллогенная (алло) ТГСК улучшают исходы у пациентов со злокачественными новообразованиями солидной и гематологической природы. Токсичность режимов кондиционирования перед ТГСК нередко является лимитирующим фактором для успешных исходов трансплантации. Наиболее частыми проявлениями висцеральной и тканевой токсичности являются эпителиальная (дерматологическая и мукозальная) токсичность, гепатотоксичность и нейротоксичность. Снижением частоты развития токсических осложнений препаративных режимов, предшествующих ТГСК, являются оптимизация сопроводительной терапии и индивидуализированный подбор доз химиопрепаратов. В нашем исследовании среди выполненных в 2021–2022 гг. ТГСК в 119 случаях использовались треоосульфан-содержащие препаративные режимы. Дерматологическая токсичность диагностирована в 80,0 %, мукозит — в 100 %, гепатотоксичность — в 18,5 % наблюдений, неврологической токсичности зарегистрировано не было.

**Ключевые слова:** высокодозная химиотерапия, дети, кожа, мукозит, осложнения, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, токсичность, треоосульфан

**Для цитирования:** Алиев Т.З., Мачнева Е.Б., Костарева И.О., Сергеев К.А., Бурлака Н.А., Кудяева Л.М., Потёмкина Т.И., Лозован Ю.В., Смирнова Д.С., Слинин А.С., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Токсические осложнения высоких доз треоосульфана у детей: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2023;10(3):55–62.

### Информация об авторах

Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [timaliev118@gmail.com](mailto:timaliev118@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Е.Б. Мачнева: к.м.н., врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга РДКБ — филиала РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: [lena.machneva@yandex.ru](mailto:lena.machneva@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-код: 6143-8644

И.О. Костарева: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [kostareva\\_92@mail.ru](mailto:kostareva_92@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

К.А. Сергеев: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [karina\\_s19@mail.ru](mailto:karina_s19@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

Н.А. Бурлака: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [dreamfull2009@yandex.ru](mailto:dreamfull2009@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3289-223X>

Л.М. Кудяева: студент лечебного факультета МГМСУ им. А.И. Евдокимова, e-mail: [lkudyaeva@mail.ru](mailto:lkudyaeva@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8110-9811>

Т.И. Потёмкина: врач-гематолог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [TanyaBukharova0802@yandex.ru](mailto:TanyaBukharova0802@yandex.ru); <https://orcid.org/0009-0007-0074-7197>

Ю.В. Лозован: врач-педиатр отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [lyuriimd@mail.ru](mailto:lyuriimd@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>

Д.С. Смирнова: врач-детский онколог отделения детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [stratostat55@gmail.com](mailto:stratostat55@gmail.com); <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

А.С. Слинин: научный сотрудник отдела исследований острой лимфобластной лейкемии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, e-mail: [eukariot03@gmail.com](mailto:eukariot03@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-2021-0465>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной работе НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова, заведующий отделением детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [k.kirgizov@ronc.ru](mailto:k.kirgizov@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

С.Р. Варфоломеева: д.м.н., профессор, директор НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [s.varfolomeeva@ronc.ru](mailto:s.varfolomeeva@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

# Вклад авторов

Т.З. Алиев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных, написание текста статьи

Е.Б. Мачнева, Н.А. Бурлака, Л.М. Кудяева, Т.И. Потёмкина, Ю.В. Лозован, Д.С. Смирнова, А.С. Слинин: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, анализ полученных данных, подготовка списка литературы

И.О. Костарева, К.А. Сергеев, К.И. Киргизов: разработка дизайна статьи, подготовка списка литературы, составление резюме

К.И. Киргизов, С.Р. Варфоломеева: научное редактирование статьи

## Toxic complications of high doses of treosulfan in children: experience of the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia

**T.Z. Aliev<sup>1</sup>, E.B. Machneva<sup>1, 2</sup>, I.O. Kostareva<sup>1</sup>, K.A. Sergeenko<sup>1</sup>, N.A. Burlaka<sup>1</sup>, L.M. Kudaeva<sup>3</sup>, T.I. Potemkina<sup>1</sup>, Yu.V. Lozovan<sup>1</sup>, D.S. Smirnova<sup>1</sup>, A.S. Slinin<sup>4</sup>, K.I. Kirgizov<sup>1</sup>, S.R. Varfolomeeva<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115522, Russia;

<sup>2</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow, 127006, Russia; <sup>3</sup>Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 117 Leninskiy Prosp., Moscow, 117997, Russia; <sup>4</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia; 1 Samoy Mashela St., Moscow, 117997, Russia

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a treatment method for a number of severe malignant and non-tumor diseases. Autologous (auto) and allogeneic (allo) HSCT improves outcomes in patients with solid and hematological malignancies. The toxicity of conditioning regimens before HSCT is often a limiting factor for successful transplant outcomes. The most common manifestations of visceral and tissue toxicity are epithelial (dermatological and mucosal) toxicity, hepatotoxicity, and neurotoxicity. Reducing the incidence of toxic complications of preparative regimens preceding HSCT is the optimization of accompanying therapy, and individualized selection of doses of chemotherapy. In our study, among 119 HSCT cases performed in 2021–2022, treosulfan-containing preparative regimens were used. Dermatological toxicity was diagnosed in 80.0 %, mucositis – in 100 %, hepatotoxicity – in 18.5 % of observations, no neurological toxicity was recorded.

**Key words:** high-dose chemotherapy, children, skin, mucositis, complications, hematopoietic stem cell transplantation, toxicity, treosulfan

**For citation:** Aliev T.Z., Machneva E.B., Kostareva I.O., Sergeenko K.A., Burlaka N.A., Kudaeva L.M., Potemkina T.I., Lozovan Yu.V., Smirnova D.S., Slinin A.S., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Toxic complications of high doses of treosulfan in children: experience of the N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2023;10(3):55–62.

### Information about the authors

T.Z. Aliev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

E.B. Machneva: Cand. of Sci. (Med.), Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, Hematologist Department of Bone Marrow Transplantation at the Russian Children's Clinical Hospital – Branch of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, e-mail: lena.machneva@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>, SPIN-code: 6143-8644

I.O. Kostareva: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kostareva\_92@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0179-2479>

K.A. Sergeenko: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: karina\_s19@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3225-8412>

N.A. Burlaka: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: dreamfull2009@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3289-223X>

L.M. Kudaeva: Student of the Faculty of Medicine at A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia, e-mail: lkudaeva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8110-9811>

T.I. Potemkina: Hematologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: TanyaBukharova0802@yandex.ru; <https://orcid.org/0009-0007-0074-7197>

Yu.V. Lozovan: Pediatrician Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: lyuriimd@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0600-8962>

D.S. Smirnova: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: stratosat55@gmail.com; <https://orcid.org/0009-0007-2171-1951>

A.S. Slinin: Researcher Department of Acute Lymphoblastic Leukemia Research at Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Health of Russia, e-mail: eukariot03@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-2021-0465>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov, Head of the Department of Pediatric Bone Marrow and Hematopoietic Stem Cell Transplantation of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

S.R. Varfolomeeva: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology named after Academician of the Russian Academy of Medical Sciences L.A. Durnov at N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: s.varfolomeeva@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6131-1783>

#### Authors' contributions

T.Z. Aliyev: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained, writing the text of the article

E.B. Machneva, N.A. Burlaka, L.M. Kudaeva, T.I. Potemkina, Yu.V. Lozovan, D.S. Smirnova, A.S. Slinin: review of publications on the topic of the article, writing the text of the article, analysis of the data obtained, preparation of a list of references

I.O. Kostareva, K.A. Sergeenko, K.I. Kirgizov: article design development, preparation of a list of references, composing a resume

K.I. Kirgizov, S.R. Varfolomeeva: scientific editing of the article

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. / **Funding.** The study was performed without external funding.

**Информированное согласие.** Родители пациентов подписали информированные согласия на проведение исследований. / **Informed consent.** The patient's parents signed informed consents to conduct the research.

#### Актуальность

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является эффективным и нередко единственным радикальным методом терапии ряда злокачественных и тяжелых неопухолевых заболеваний. Аутологичная (ауто) и аллогенная (алло) ТГСК улучшают исходы лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) солидной и гематологической природы. При этом химиотерапевтические агенты, которые используются в различных режимах кондиционирования перед ТГСК, могут инициировать развитие целого спектра осложнений. Наиболее частыми среди них являются различные проявления висцеральной и тканевой токсичности. Ассоциированная с предтрансплантационными режимами кондиционирования лекарственная токсичность служит одной из важных проблем ведения пациентов в пред- и посттрансплантационном периоде [1–3]. Чаще всего наблюдается эпителиальная, в том числе дерматологическая, токсичность химиотерапии (ХТ) у пациентов после ТГСК, однако нередко отмечается токсическое поражение печени, нервной системы, почек и других органов и тканей.

#### Мукозит

Мукозит относится к одному из наиболее частых проявлений острой эпителиальной токсичности, связанной с ХТ, которая возникает в раннем посттрансплантационном периоде. Проявлениями химиоиндуцированного поражения слизистой оболочки полости рта могут быть ее воспаление, кровотечение из десен, боль на фоне воспаления, изменение вкусовых ощущений и, как следствие, — затруднение приема пищи и жидкости [4].

Частота встречаемости орального мукозита составляет в среднем от 20 до 40 % среди пациентов, получающих цитотоксическую ХТ в стандартных дозах, и достигает 80 % у больных после ТГСК, особенно у получивших миелоаблативный препаративный режим, лучевую терапию, а также метотрексат для профилактики реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [5].

#### Гепатотоксичность

Гепатотоксичность — это повреждение печени, вызванное чужеродными веществами (ксенобиотиками). Частым случаем гепатотоксичности является лекарственное поражение печени — повреждение, вызванное приемом химиотерапевтических препаратов. Поскольку гепатотоксичность на фоне противоопухолевой терапии чаще всего обусловлена идиосинкразией, возможности

лекарственной коррекции и/или лечения ее весьма ограничены. В большинстве клинических ситуаций коррекция/лечение лекарственно-индуцированной гепатотоксичности невозможны без редукции доз противоопухолевых химиопрепаратов.

#### Дерматологическая токсичность

Химиотерапевтические препараты, входящие в режимы кондиционирования перед ТГСК, могут вызывать различные поражения кожи, начиная от аллергических реакций и заканчивая инфекционными осложнениями, сопутствующими химиоиндуцированной иммуносупрессии и нейтропении. Существует несколько теорий относительно патофизиологии токсических поражений кожи (например, влияние трения кожи, травматизации, градиента температуры), однако основным механизмом развития признано токсическое повреждение клеток протока эккринных (потовых) желез и эпидермиса. Более чем у 50 % больных наблюдается диффузная эритема с последующей десквамацией эпителия и гиперпигментацией. Характерные места локализации токсических поражений, ассоциированных с ХТ, могут быть частично объяснены высокой плотностью эккринных желез на ладонях, подошвах, в естественных складках кожи. Согласно данным Европейского общества по трансплантации костного мозга (European Society of Blood and Marrow Transplantation, EBMT), практически у каждого пациента после ТГСК развиваются осложнения, затрагивающие кожу и ее придатки (табл. 1) [1, 6].

#### Неврологическая токсичность

Ряд химиотерапевтических агентов, включаемых в режимы предтрансплантационного кондиционирования, способны вызывать различные проявления нейротоксичности. Наибольшей нейротоксичностью обладают такие препараты, как бусульфан, тиотепа, флударабин [6]. В сравнении с бусульфаном нейротоксичность у пациентов, получающих треоосульфан, встречается реже за счет более низкого потенциала треоосульфана и его активного метаболита моноэпоксида проникать через гематоэнцефалический барьер.

В целом к химиотерапевтическим агентам, наиболее часто вызывающим токсические проявления, относят: цитарабин, метотрексат, бусульфан, кармустин, ломустин, цисплатин, карбоплатин, клофарабин, циклофосфамид, треоосульфан, ифосфамид, этопозид, препараты гидроксимочевины, мелфалан, 6-меркаптопурин, иматиниб, тиотепа. Безусловно, это лишь часть токсичных химиотерапевтических средств, полный перечень которых значительно шире [1].

Таблица 1. Группы осложнений после ТГСК, затрагивающие кожу и ее придатки [6]

Table 1. Groups of complications after HSCT affecting the skin and its appendages [6]

Группа осложнений Complication group	Повреждающий/этиологический фактор Damaging factor	Проявления Manifestations
Медикаментозная токсичность и лекарственная аллергия Drug toxicity and drug allergy	Медикаментозная токсичность чаще всего обусловлена режимом кондиционирования, аллергия вызвана приемом антибиотиков и/или других лекарственных средств Drug toxicity is most often caused by the conditioning regimen; allergies are caused by antibiotics or other drugs	Проявления могут широко варьировать от локализованной эритемы до эпидермального некролиза и синдрома Стивенса–Джонсона. Проявления могут быть неспецифичны Manifestations can vary widely from localized erythema to epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome. Manifestations may be nonspecific
РТПХ Graft-versus-host disease (GVHD)	Иммунные факторы развития острой и хронической РТПХ Immune factors for the development of acute and chronic GVHD	При острой кожной РТПХ поражаются главным образом эпидермис кожи и слизистая оболочка полости рта. Хроническая РТПХ может поражать все слои кожи, включая эпидермис, дерму и подкожную клетчатку, волосы, ногти In acute skin GVHD, the epidermis of the skin and the mucous membrane of the oral cavity are mainly affected. Chronic GVHD can affect all layers of the skin, including the epidermis, dermis and subcutaneous tissue, hair, and nails
Инфекционные поражения Infectious skin lesions	Вирусное поражение (цитомегаловирус, HHV6, Varicella zoster), грибковое (дерматофиты, реже Aspergillus или Mucor), бактериальное Viral damage (CMV, HHV6, Varicella zoster), fungal (dermatophytes, rarely Aspergillus or Mucor), bacterial	Высыпания полиморфные, могут быть неспецифическими Rashes are polymorphic, may be nonspecific
Онкологические заболевания кожи Skin cancer	Рак кожи (базально-клеточный, плоскоклеточный рак и меланома) и рецидив основного злокачественного заболевания Skin cancer (basal cell, squamous cell carcinoma and melanoma) and relapse of a major malignant disease	Гистологическая картина, характерная для онкологического заболевания. Чаще проявления диагностируются в отдаленном периоде после ТГСК Histological picture characteristic of cancer. Most often, manifestations are diagnosed in the late period after HSCT

Миелоаблативные режимы кондиционирования при алло-ТГСК и ауто-ТГСК включают фракционированное тотальное облучение тела, миелоаблативные дозы бусульфана в сочетании с высокими дозами цитостатиков, таких как этопозид, флударабин, мелфалан, тиотепа, циклофосфамид [7]. Применение высоких доз бусульфана ассоциировано со значительным профилем токсичности, в частности с печеночной, легочной и нейротоксичностью. Треосульфат является алкилирующим агентом, обладающим как миелоаблативными, так и иммуносупрессивными свойствами. В последнее десятилетие треосульфат все чаще используется в различных схемах высокодозной ХТ (ВДХТ) перед алло- и ауто-ТГСК у детей со ЗНО и незлокачественными заболеваниями. J. Wachowiak et al. в 2002 г. впервые описали клиническое применение треосульфата в составе режимов кондиционирования у детей [7]. Чаще всего сообщалось о токсическом воздействии препарата на кожу, слизистые оболочки желудочно-кишечного тракта, а также на печень [8]. Опубликованные клинические исследования показывают, что треосульфат, являющийся структурным аналогом бусульфана, в высоких дозах демонстрирует значительные миелоаблативные и иммунодепрессивные свойства, а также противоопухолевую активность в случае гематологических и солидных ЗНО [9–11], при этом имеет в целом меньший токсический профиль [12]. В исследованиях ЕВМТ демонстрируются эффективность и безопасность терапевтических схем на основе треосульфата для детей с гематологическими и солидными ЗНО [6, 9]. При этом важно учитывать индивидуальные особенности каждого пациента, нозологию и предлеченность для расчета оптимальной дозы препарата.

Так, М.У.Е.С. van der Stoep et al. в 2017 г. было опубликовано многоцентровое проспективное исследование, в котором рассмотрены фармакокинетика треосульфата и взаимосвязь токсических проявлений у 77 детей с гематологическими ЗНО. Были отмечены осложнения у пациентов, получавших высокодозный треосульфат более 13 г/м<sup>2</sup>/сут, — дерматологическая токсичность до III степени, мукозит до III степени. Корреляции между использованием треосульфата и параметрами раннего посттрансплантационного периода (функция трансплантата, острая РТПХ и донорский химеризм на +30, +100, +360-е дни от ТГСК) отмечено не было [13].

Также в данной работе был описан более высокий уровень токсичности треосульфата в режиме кондиционирования перед ТГСК у детей в возрасте до 12 месяцев. Данный феномен G.L. Kearns et al. в 2003 г. связали с особенностями функции почек у детей до года. Скорость клубочковой фильтрации быстро увеличивается в течение первых 2 недель жизни, но взрослых значений она достигает только после 12 месяцев. Приблизительно 25 % треосульфата выводится через почки в неизменном виде, неполное созревание почечной функции у детей младшего возраста может являться причиной более низкого клиренса треосульфата [13, 14]. М.Е. Scheulen et al. в 2000 г. предположили, что наблюдение высоких токсических проявлений у детей до года жизни можно объяснить метаболическим ацидозом, связанным с высвобождением большого количества метансульфоновой кислоты во время активации треосульфата, что вызывает ингибирование рН-зависимой трансформации треосульфата [15]. Большинство протоколов кондиционирования рекомендуют коррекцию

дозы треоосульфана для пациентов первого года жизни до 10 г/м<sup>2</sup>/сут или 12 г/м<sup>2</sup>/сут для снижения токсичности [13]. Однако этиологическая значимость повышенной токсичности исключительно треоосульфана доказана не была, так как в кондиционировании у некоторых пациентов в исследовании также был задействован этопозид, в связи с чем нельзя исключить реакцию на комбинацию двух токсичных агентов [16].

В связи с данными опубликованных исследований, демонстрирующих противоопухолевую эффективность и приемлемый профиль токсичности треоосульфана, в нашем Центре, согласно протоколам терапии, почти у половины пациентов как перед ауто-, так и перед алло-ТГСК препарат был включен в режимы кондиционирования с последующей оценкой токсичности терапии.

### Материалы и методы

В отделении детской трансплантации костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток НИИ детской онкологии и гематологии им. акад. РАМН Л.А. Дурнова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2021–2022 гг. (24 мес) проведены ТГСК 253 детям, при этом у 119 пациентов (72 мальчика и 47 девочек) применялись треоосульфан-содержащие режимы кондиционирования. Медиана возраста пациентов составила 109,5 (9–210) мес.

Высокие дозы треоосульфана медак, ГмбХ (Treoosulfan medak, GmbH) использовались в режимах кондиционирования у 99 больных перед ауто-ТГСК: у 75 пациентов с нейробластомой (применялись протоколы Children's Oncology Group (COG) и NB2004 Trial Protocol (NB)), у 23 – с саркомой Юинга (использовались протоколы Ewing's sarcoma RESTART 2017 (ESR) и EURO EWING 2012 (EE)), у 1 больного с плевропульмональной бластомой (по согласованию с Pleuropulmonary blastoma registry (PPB-registr)). Всем пациентам в препаративные режимы согласно протоколам были включены треоосульфан и мелфалан, кондиционирование проводилось на фоне стандартной сопроводительной терапии.

Пациентам с гематологическими ЗНО перед алло-ТГСК в 20 случаях проводился предтрансплантационный режим кондиционирования с включением высоких доз треоосульфана: 1 пациенту с острым лимфобластным лейкозом (протоколы Berlin–Frankfurt–Munster (ALL IC-BFM 2002) и Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treatment Protocol Moscow-Berlin (MB)) ввиду выявленных неврологических нарушений в целях снижения токсичности бусульфана был конвертирован на треоосульфан; у 10 больных острым миелоидным лейкозом препаративный режим был основан на использовании треоосульфана и тиотепы; у 9 детей с бифенотипическим лейкозом перед трансплантацией использовался препаративный режим с включением тотального облучения тела, треоосульфана и мелфалана. Инициальные характери-

**Таблица 2.** Инициальные характеристики пациентов, получивших в режиме кондиционирования высокие дозы треоосульфана

**Table 2.** Initial characteristics of patients who received high doses of treosulfan in the conditioning regimen

Показатель Parameter	Значение показателя Parameter value	
	абс. abs.	%
Пол (n = 119): Gender:		
мужской male	72	60,5
женский female	47	39,5
Возраст, месяцы: Age, months:		
разброс spread	9–210	
медиана median	109,5	
Вид ТГСК (n = 119): Type HSCT:		
ауто-ТГСК auto-HSCT	99	83,0
алло-ТГСК allo-HSCT	20	17,0
Нозологическая структура группы пациентов с солидными ЗНО, получивших в режиме кондиционирования треоосульфан (n = 99): Nosological structure of a group of patients with solid cancer who received treosulfan as a conditioning regimen:		
нейробластома neuroblastoma	75	75,7
саркома Юинга Ewing's sarcoma	23	23,3
плевропульмональная бластома pleuropulmonary blastoma	1	1,0
Нозологическая структура группы пациентов с гематологическими ЗНО, получивших в режиме кондиционирования треоосульфан (n = 20): Nosological structure of a group of patients with hematological malignancies who received treosulfan in the conditioning regimen:		
острый лимфобластный лейкоз acute lymphoblastic leukemia	1	5,0
острый миелобластный лейкоз acute myeloblastic leukemia	9	45,0
бифенотипический лейкоз biphenotypic leukemia	10	50,0

стики пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 2.

Суммарная доза треоосульфана медак (максимальная/редуцированная) в зависимости от соматического статуса, возраста пациентов, нозологии, объема кондиционирования варьировалась от 36 до 42 г/м<sup>2</sup>. Ранняя токсичность, связанная с режимом кондиционирования, фиксировалась в течение первых 28 дней после ТГСК. Оценивались наиболее частые виды токсичности – эпителиальная, печеночная, кожная и неврологическая.

Для оценки степени тяжести мукозита использовалась шкала критериев токсичности National Cancer Institute Common toxicity Criteria (NCICTC) (табл. 3).

Для оценки тяжести гепатотоксичности применялись критерии Национального института изучения рака National Cancer Institute (NCI) (табл. 4) [17, 18].

Таблица 3. Критерии степени тяжести токсичности NCICTC

Table 3. Toxicity Severity Criteria NCICTC

Степень тяжести Severity	Клинические проявления Clinical manifestations
I	Гиперемия слизистой оболочки Hyperemia of the mucous membrane
II	Единичные эрозии на слизистой оболочке Single erosions on the mucous membrane
III	Множественные сливающиеся эрозии, легко кровоточащие при минимальной травме Multiple confluent erosions that bleed easily with minimal injury
IV	Некроз тканей; жизнеугрожающие спонтанные кровотечения Tissue necrosis; life-threatening spontaneous bleeding
V	Смерть Death

Таблица 4. Критерии тяжести гепатотоксичности NCI

Table 4. Criteria of the hepatotoxicity severity according to the NCI

Показатель Parameter	Степень гепатотоксичности Degree of hepatotoxicity			
	I	II	III	IV
Щелочная фосфатаза Alkaline phosphatase	< 2,5 ВГН/ULN	2,5–5 ВГН/ULN	> 5–20 ВГН/ULN	> 20 ВГН/ULN
Общий билирубин Total bilirubin	< 1,5 ВГН/ULN	1,5–3 ВГН/ULN	3–10 ВГН/ULN	10 ВГН/ULN
Гамма-глутамилтранспептидаза Gamma-glutamyl trans-peptidase	< 2,5 ВГН/ULN	2,5–5 ВГН/ULN	5–20 ВГН/ULN	> 20 ВГН/ULN
Аланинаминотрансфераза Alanine aminotransferase	< 2,5 ВГН/ULN	2,5–5 ВГН/ULN	5–20 ВГН/ULN	> 20 ВГН/ULN
Аспаратаминотрансфераза Aspartate aminotransferase	< 2,5 ВГН/ULN	2,5–5 ВГН/ULN	5–20 ВГН/ULN	> 20 ВГН/ULN
Печеночная недостаточность Liver failure	Нет No	Нет No	Астериксис (порхающий тремор) Asterixis (fluttering tremor)	Тяжелая энцефалопатия, кома Severe encephalopathy, coma
Портальный кровоток Portal blood flow	Норма Norma	Снижен Reduced	Ретроградный кровоток, ВРВП/асцит Retrograde blood flow, EVV/ascites	Состояние, требующее экстренного оперативного вмешательства Condition requiring emergency surgery

Примечание. ВГН — верхняя граница нормы; ВРВП — варикозное расширение вен пищевода/желудка.

Note. ULN — upper limit of normal; EVVP — varicose veins of the esophagus/stomach.

## Результаты и обсуждение

У всех 119 (100 %) включенных в исследование пациентов отмечалось развитие мукозита: у 104 (87,4 %) — I–II степени, у 15 (12,6 %) — III степени. Мукозит IV степени не наблюдался ни у одного из больных. Полученные результаты согласуются с данными литературы, согласно которым до 68 % пациентов после ауто-ТГСК и до 98 % после алло-ТГСК страдают орофарингеальным мукозитом разной степени тяжести [6].

Печеночная токсичность I–III степени наблюдалась у 22 (18,5 %) больных, тяжелой веноокклюзионной болезни/синусоидального синдрома обструкции, согласно модифицированным Сиэтлским критериям, не было отмечено ни у одного из пациентов.

Дерматологическая токсичность, включающая эритематозную сыпь, гиперпигментацию и шелушение кожи, наблюдалась у 94 (80,0 %) больных. Достаточно высокая распространенность дермато-

логической токсичности указывает на значительную уязвимость кожного эпителия в отношении воздействия химиотерапевтических агентов, что диктует необходимость ранних профилактики и начала терапии поражений кожи.

Согласно данным литературы, распространенность всех неврологических осложнений после ТГСК колеблется от 8 до 65 % в зависимости от условий трансплантации, популяции пациентов. Среди неврологических осложнений трансплантации значимую роль играет нейротоксичность, в том числе препаративных режимов [6]. В нашем исследовании неврологическая симптоматика не была отмечена ни у одного больного на фоне применения треоосульфана в режимах кондиционирования, что согласуется с литературными данными о его низком профиле нейротоксичности.

Нефрологическая, легочная и другие виды висцеральной токсичности также не были отмечены среди пациентов, включенных в наше исследование. Частота развития химиоиндуцированной токсичности представлена в табл. 5.

Результаты оценки токсичности треоосульфана-содержащих режимов кондиционирования в нашем исследовании показали, что частота встречаемости токсических осложнений соответствует опубликованным ранее данным международных исследований. Практически у всех пациентов наблюдалась эпителиальная токсичность, у части из них — печеночная. Поиск более эффективных методов профилактики и лечения подобных осложнений является важной задачей как ученых, так и клиницистов. Помимо совершенствования сопроводительной терапии перспективным фактором профилактики тяжелой химиоиндуцированной токсичности после ТГСК

**Таблица 5.** Химиоиндуцированная токсичность у пациентов после ТГСК

**Table 5.** Chemo-induced toxicity in patients after HSCT

Показатель Parameter	Значение показателя Parameter value	
	абс. abs.	%
Мукозит ( $n = 119$ ): Mucositis:		
I–II степени I degree	104	87,4
III степени III degree	15	12,6
Гепатотоксичность ( $n = 119$ ): Hepatotoxicity:		
нет no	97	81,5
есть yes	22	18,5
Дерматологическая токсичность ( $n = 119$ ): Dermatological toxicity:		
без проявлений without manifestations	25	20,0
токсичность в виде эритемы, шелушения, гиперпигментации toxicity in the form of erythema, peeling, hyperpigmentation	94	80,0

представляется использование оптимальных режимов кондиционирования и индивидуализированный подбор доз химиопрепаратов.

В настоящее время во многие протоколы кондиционирования включается треосульфан как эффективный противоопухолевый и миелоаблативный препарат [19–21], однако использование высоких доз

треосульфана также может привести к таким осложнениям, как мукозит (от умеренной до тяжелой степени), кожная токсичность, гепатотоксичность. Важно проводить коррекцию доз препарата в зависимости от параметров как самого пациента, так и сопутствующих факторов, но при этом оставаться в рамках кумулятивных и эффективных доз.

### Заключение

У большинства пациентов после ТГСК развиваются химиоиндуцированные проявления висцеральной и тканевой токсичности, затрагивающие чаще всего кожу и ее придатки, слизистую оболочку полости рта и пищеварительного тракта, печень и нервную систему. Эти осложнения могут не только значительно нарушать самочувствие и качество жизни больного, но и в зависимости от степени выраженности представлять опасность для их здоровья и жизни. Точный учет, своевременная профилактика, диагностика и лечение данных осложнений могут способствовать повышению эффективности ТГСК. Токсические проявления высоких доз треосульфана при ауто- и алло-ТГСК не только значительно нарушают самочувствие и качество жизни пациентов, но и могут быть крайне опасными для их здоровья и жизни, поэтому их диагностика и лечение являются одной из важных составляющих повседневной практики врачей трансплантационных центров. Для оптимизации режимов кондиционирования и поиска способов снижения их токсичности необходимо проведение дальнейших исследований частоты и особенности течения вызванных ими осложнений у детей.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Алиев Т.З., Мачнева Е.Б., Сидорова Н.В., Бельшева Т.С., Валиев Т.Т., Киргизов К.И. Поражение кожных покровов при трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Обзор литературы. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(2):184–92. doi: 10.24287/1726-1708-2020-19-2-184-192. [Aliiev T.Z., Machneva E.B., Sidorova N.V., Belysheva T.S., Valiev T.T., Kirgizov K.I. Skin damage after the hematopoietic stem cell transplantation. Literature review. Voprosy gematologii/onkologii i immunopatologii v pediatrii = Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2020;19(2):184–92. (In Russ.)].
- Бельшева Т.С., Алиев Т.З., Валиев Т.Т., Мачнева Е.Б., Сидорова Н.В., Мурашкин Н.Н., Киргизов К.И., Варфоломеева С.Р. Клинические особенности кожной формы острой реакции «трансплантат против хозяина» при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток у детей с онкогематологическими заболеваниями. Вопросы современной педиатрии. 2020;19(6):500–8. https://doi.org/10.15690/vsp.v19i6.2148. [Belysheva T.S., Aliiev T.Z., Valiev T.T., Machneva E.B., Sidorova N.V., Murashkin N.N., Kirgizov K.I., Varfolomeeva S.R. Clinical Features of Cutaneous Acute Graft-versus-Host Disease after Allogeneic Hematopoietic Stem Cells Transplantation in Children with Hemato-Oncological Diseases. Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics. 2020;19(6):500–8. (In Russ.)].
- Bolognia J.L., Cooper D.L., Glusac E.J. Toxic erythema of chemotherapy: a useful clinical term. J Am Acad Dermatol. 2008;59(3):524–9. doi: 10.1016/j.jaad.2008.05.018.
- Jagasia M.H., Greinix H.T., Arora M., Williams K.M., Wolff D., Cowen E.W., Palmer J., Weisdorf D., Treister N.S., Cheng G.S., Kerr H., Stratton P., Duarte R.F., McDonald G.B., Inamoto Y., Vigorito A., Arai S., Datile M.B., Jacobsohn D., Heller T., Kitko C.L., Mitchell S.A., Martin P.J., Shulman H., Wu R.S., Cutler C.S., Vogelsang G.B., Lee S.J., Pavletic S.Z., Flowers M.E.D. 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.e1. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- Epstein J.B., Schubert M.M. Oropharyngeal mucositis in cancer therapy. Review of pathogenesis, diagnosis, and management. Oncology (Williston Park). 2003;17(12):1767–79; discussion 1779–82, 1791–2. PMID: 14723014.
- Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N., eds. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies [Internet]. 7<sup>th</sup> ed. Cham (CH): Springer, 2019. PMID: 32091673.
- Wachowiak J., Sykora K.W., Cornish J., Chybicka A., Kowalczyk J.R., Górczyńska E., Choma M., Grund G., Peters C.; EBMT Pediatric Diseases Working Party. Treosulfan-based preparative regimens for allo-HSCT in childhood hematological malignancies: a retrospective study on behalf of the EBMT pediatric diseases working party. Bone Marrow Transplant. 2011;46(12):1510–8. doi: 10.1038/bmt.2010.343.
- Główska F.K., Romański M., Wachowiak J. High-dose treosulfan in conditioning prior to hematopoietic stem cell transplantation. Expert Opin Investig Drugs. 2010;19(10):1275–95. doi: 10.1517/13543784.2010.517744. PMID: 20836619.
- Wachowiak J., Sykora K.W., Cornish J., Chybicka A., Kowalczyk J.R., Górczyńska E., Choma M., Grund G., Peters C. Treosulfan-based preparative regimens for allo-HSCT in childhood hematological malignancies: a retrospective study on behalf of the EBMT Pediatric Diseases Working Party. Bone Marrow Transplant. 2011;46:1510–8. doi: 10.1038/bmt.2010.343.
- Slatter M.A., Boztug H., Pötschger U., Sykora K.-W., Lankester A., Yaniv I., Sedlacek P., Glogova E., Veys P., Gennery A.R., Peters C., Inborn Errors EBMT, Parties PDW. Treosulfan-based conditioning regimens for allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in children with non-malignant diseases. Bone Marrow Transplant. 2015;50:1536–41. doi: 10.1038/bmt.2015.171.
- Morillo-Gutierrez B., Beier R., Rao K., Burroughs L., Schulz A., Ewins A.M., Gibson B., Sedlacek P., Krol L., Strahm B., Zaidman I., Kalwak K., Talano J.A., Woolfrey A., Fraser C., Meyts I., Müller I., Wachowiak J., Bernardo M.E., Veys P., Sykora K.W., Gennery A.R., Slatter M. Treosulfan-based conditioning for allogeneic HSCT in children with chronic granulomatous disease: a multicenter experience. Blood. 2016;128(3):440–8. doi: 10.1182/blood-2016-03-704015. Erratum in: Blood. 2016;128(21):2585. PMID: 27216217.
- Ten Brink M.H., Zwaveling J., Swen J.J., Bredius R.G., Lankester A.C., Guchelaar H.J. Personalized busulfan and treosulfan conditioning for pediatric stem cell transplantation: the role of pharmacogenetics and pharmacokinetics. Drug Discov Today. 2014;19(10):1572–86. doi: 10.1016/j.drudis.2014.04.005.
- Van der Stoep M.Y.E.C., Bertaina A., Ten Brink M.H., Bredius R.G., Smiers F.J., Wanders D.C.M., Moes D.J.A.R., Locatelli F., Guchelaar H.J., Zwaveling J., Lankester A.C. High interpatient variability of treosulfan exposure is associated with early toxicity in paediatric HSCT: a prospective multicenter study. Br J Haematol. 2017;179(5):772–80. doi: 10.1111/bjh.14960.
- Kearns G.L., Abdel-Rahman S.M., Alander S.W., Blowey D.L., Leeder J.S., Kauffman R.E. Developmental pharmacology—drug disposition, action, and therapy in infants and children. N Engl J Med. 2003;349(12):1157–67. doi: 10.1056/NEJMra035092.
- Scheulen M.E., Hilger R.A., Oberhoff C., Casper J., Freund M., Josten K.M., Bornhäuser M., Ehninger G., Berdel W.E., Baumgart J., Harstick A., Bojko P., Wolf H.H., Schindler A.E., Seeber S. Clinical phase I dose escalation and pharmacokinetic study of high-dose chemotherapy with treosulfan and autologous peripheral blood stem cell transplantation in patients with advanced malignancies. Clin Cancer Res. 2000;6(11):4209–16. PMID: 11106234.
- Rosman I.S., Lloyd B.M., Hayashi R.J., Bayliss S.J. Cutaneous effects of thiopeta in pediatric patients receiving high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. J Am Acad Dermatol. 2008;58(4):575–8. doi: 10.1016/j.jaad.2007.12.037.
- Tkachenko P.E., Ivashkin V.T., Maevskaya M.V. Clinical guidelines for the correction of hepatotoxicity induced by anticancer therapy. Malignant tumors. 2020;10(3s2-2):52–65. doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-40.
- Иваников И.О., Виноградова Н.Н., Крашенков О.П., Коцелопова Э.Ю., Григорьева Ю.В., Мясникова Е.В., Пикунува И.Н. Острые повреждения печени вследствие химиотерапии и возможности их лечения. Доказательная гастроэнтерология. 2020;9(4):7–15. doi: 10.17116/dokgastro202090417. [Ivanikov I.O., Vinogradova N.N., Krashenkov O.P., Kotselapova E.Yu., Grigorieva Yu.V., Myasnikova E.V., Pikunova I.N. Treatment of the chemotherapy induced hepatotoxicity. Dokazatel'naya gastroenterologiya = Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology. 2020;9(4):7–15. (In Russ.)].
- Levi M., Stemmer S.M., Stein J., Shalgi R., Ben-Aharon I. Treosulfan induces distinctive gonadal toxicity compared with busulfan. Oncotarget. 2018;9(27):19317–27. doi: 10.18632/oncotarget.25029.
- Feit P.W., Rastrup-Andersen N., Matagne R. Studies on epoxide formation from (2S,3S)-threitol 1,4-bis(methanesulfonate). The preparation and biological activity of (2S,3S)-1,2-epoxy-3,4-butanediol 4-methanesulfonate. J Med Chem. 1970;13(6):1173–5. doi: 10.1021/jm00300a034. PMID: 5479859.
- Romański M., Ratajczak W., Główska F. Kinetic and mechanistic study of the pH-dependent activation (epoxidation) of prodrug treosulfan including the reaction inhibition in a borate buffer. J Pharm Sci. 2017;106:1917–22. doi: 10.1016/j.xphs.2017.03.018.

Статья поступила в редакцию: 06.09.2023. Принята в печать: 19.10.2023.

Article was received by the editorial staff: 06.09.2023. Accepted for publication: 19.10.2023.