

5. Yanada M., Matsuo K., Suzuki T., Naoe T. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as part of postremission therapy improves survival for adult patients with high-risk acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis. *Cancer*. 2006; 106(12): 2657—63.
6. Goldstone A.H., Richards S.M., Lazarus H.M., Tallman M.S., Buck G., Fielding A.K., et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia, the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission, and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation/maintenance chemotherapy in all patients: final results of the International ALL Trial (MRC UKALL XII/ECOG E2993). *Blood*. 2008; 111(4): 1827—33.
7. Vey N., Thomas X., Picard C., Kovascovicz T., Charin C., Cayuela J.M., et al. Allogeneic stem cell transplantation improves the outcome of adults with t(1;19)/E2A-PBX1 and t(4;11)/MLL-AF4 positive B-cell acute lymphoblastic leukemia: results of the prospective multicenter LALA-94 study. *Leukemia*. 2006; 20(12): 2155—61.
8. Howard D.H., Maiers M., Kollman C., Logan B., Gragert L., Setterholm M. A cost-benefit analysis of increasing cord blood inventory levels. In: Meyer E.A., Hanna K., Gebbie K., eds. *Cord blood: Establishing a National Hematopoietic Stem Cell Bank Program*. Washington DC: National Academy of Sciences, National Academies Press; 2005: 221—41.
9. Kollman C., Abella E., Baitty R.L., Beatty P.G., Chakraborty R., Christiansen C.L., et al. Assessment of optimal size and composition of the U.S. national registry of hematopoietic stem cell donors. *Transplantation*. 2004; 78(1): 89—95.
10. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Нгуен Т. Определение "порога готовности платить" в России, в Европейских странах и в странах СНГ. *Фармакоэкономика*. [Jagudina R.I., Kulikov A.Ju., Nguen T. Definition of "threshold of the willingness-to-pay in Russia, in European countries and in the CIS countries. *Pharmacoeconomics* (Opredelenie "poroga gotovnosti platit" v Rossii, v Evropejskih stranah i v stranah SNG. *Farmakojekonomika*)] 2011; 1: 7—11. (in Russian)
11. Федеральная служба государственной статистики. [The Federal service of state statistics (Federal'naja sluzhba gosudarstvennoj statistiki)] <http://www.gks.ru> (in Russian)

Поступила 30.04.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 615.38:614.2(470-25)

## РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ РЕГИСТРА ДОНОРОВ ПУПОВИННОЙ КРОВИ МОСКОВСКОГО БАНКА СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

И.В. Кобзева, Т.А. Астрелина, М.В. Яковлева, Е.Э. Карпова, Я.А. Круглова,  
Е.В. Боякова, Л.Л. Лебедева, Т.В. Пухликова, Н.К. Шахпазян, А.Е. Гомзяков

ГБУЗ Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения Москвы

**Резюме.** В статье представлен анализ работы регистра неродственных доноров гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови (ГСК ПК) Московского банка стволовых клеток. Представлены биологические характеристики криоконсервированной пуповинной крови на 1 образец, заготовленный для трансплантации. Показано, что небольшое количество неродственных доноров ГСК ПК в базе данных регистра позволяет подобрать совместимую (6/6) пару донор—реципиент с частотой вероятности 1:151. Полученные данные работы регистра неродственных доноров ГСК ПК свидетельствуют об объективной трудности подбора совместимого донора ГСК, обусловленной высоким генетическим разнообразием человеческой популяции, а также рядом других параметров донора, влияющих в итоге на его отбор для реципиента.

**Ключевые слова:** пуповинная кровь, регистр, банк стволовых клеток, подбор

### SUMMING UP THE ACTIVITY OF CORD BLOOD DONOR REGISTER OF THE MOSCOW STEM CELL BANK

I.V. Kobzeva, T.A. Astrelina, M.V. Yakovleva, E.E. Karpova, Ya.A. Kruglova, E.V. Boyakova, L.L. Lebedeva, T.V. Pukhlikova, N.K. Shakhpazyan, A.E. Gomzyakov

Stem Cell Bank, Moscow, Russia

**Summary.** The activity of the Register of unrelated donors of hemopoietic stem cells derived from the umbilical cord blood (CB HSC) stored at Stem Cell Bank of Moscow is analyzed. The biological characteristics of cryopreserved umbilical blood samples for one specimen procured for transplantation are presented. The presence of few unrelated donors of CD HSC in the Register database makes it possible to select a compatible (6/6) donor-recipient pair with a probability of 1:151. The results of the Register activity demonstrate objective difficulties in the choice of compatible HSC donor, explained by high genetic variations in the human population and in other parameters of the donor, eventually essential for his/her selection for the recipient.

**Key words:** umbilical cord blood, register, stem cell bank, selection

Трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является эффективным методом лечения различных заболеваний крови, иммунной системы, нарушений обмена веществ

и онкологических заболеваний [1, 2]. Во всем мире ежегодно расширяются показания к данному виду терапии, а количество проведенных трансплантаций возрастает. Абсолютным условием для проведения алло-ТГСК является наличие HLA-совместимого донора [3, 4]. "Золотым" источником гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) считается костный мозг HLA-идентичного донора. В первую очередь поиск донора осуществляется среди близких родственников, но лишь в 25% удается найти генетически

#### Для корреспонденции:

Астрелина Татьяна Алексеевна, доктор медицинских наук, заместитель директора по мед. части ГБУЗ "Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения Москвы".

Адрес: 115541, Москва, ул. Бакинская, д. 31.

Телефон: +7(495) 327-18-53, 9165325677

e-mail: t\_astrelina@mail.ru

идентичных сиблингов. В остальных случаях инициируется поиск в регистрах неродственных доноров. Однако, несмотря на наличие более 9,5 млн зарегистрированных добровольных доноров костного мозга во всем мире [5], из-за чрезвычайного многообразия HLA-системы не более чем в половине случаев удается найти необходимого донора и выполнить алло-ТГСК. Особенно остро этот вопрос стоит для представителей некоторых этнических групп или немногочисленных народностей, так как частота встречаемости HLA-аллелей и гаплотипов в расовых и этнических популяциях выше. Это объясняется тем, что часть встречаемых аллелей и гаплотипов является общей для некоторых популяций, другие преимущественно принадлежат какой-то одной популяционной группе. По международным данным, частота полной совместимости донора и реципиента составляет 1:5000 [6—8]. Поэтому поиск неродственного HLA-совместимого донора — это весьма трудоемкий и длительный процесс, связанный с существенными временными и финансовыми затратами. Подбор донора занимает около 3—4 мес, и зачастую пациент не доживает до трансплантации [8—12].

В последние годы альтернативным источником ГСК для неродственных алло-ТГСК стала пуповинная кровь (ПК). Благодаря уникальным свойствам ее клеток, относительной простоте и безопасности сбора и заготовки, постоянному развитию и совершенствованию банков ПК и методов банкирования, улучшения качества подборов необходимых образцов за последние 20 лет в мире было выдано более 20 000 полностью тестированных образцов ПК для проведения алло-ТГСК более чем 14 000 пациентов с различными заболеваниями [13—17].

Использование ПК позволяет значительно сократить время поиска необходимого донора, что объясняется высокой доступностью большого количества полностью обследованных образцов и возможностью их трансплантации при частичной несовместимости с реципиентом по HLA-антигенам. Это является особенно важным для тех пациентов, которым необходимо выполнить неродственную трансплантацию в короткий срок [18—22].

На сегодняшний день все банки ПК разделены на **государственные** (банки-регистры), работающие по принципу безвозмездного донорства и создающие накопительный материал для неродственных алло-ТГСК, и **частные** (коммерческие), осуществляющие именное хранение для внутрисемейного использования. По данным разных авторов [23—28], при анализе количественного распределения от 100 до 130 банков-регистров, где на криохранилище заложено более 600 000 полностью тестированных образцов ПК. Из них 46 банков из 30 различных стран мира, в которых криоконсервировано более 500 000 единиц ПК, объединены всемирной организацией доноров костного мозга (Bone Marrow Donors Worldwide — BMDW) [28]. Также в Европе существует 18 банков ПК, которые получили аккредитацию в NetCord-FACT, и еще 40 находятся на стадии регистрации [29, 30].

Современная система банков-регистров ПК способна накопить большое количество полностью те-

стированных и HLA-типированных образцов ПК, что позволяет в короткие сроки создать регистр с набором уникальных гаплотипов [26, 31—33], подобрать подходящего донора практически для всех пациентов, в том числе и для представителей ряда этнических групп, и существенно сократить время до проведения трансплантации, что особенно важно для пациентов, нуждающихся в срочном проведении алло-ТГСК, при отсутствии иных источников ГСК.

В России в настоящее время успешно функционирует 11 банков ПК, из них 5 государственных (ГБУЗ Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения Москвы; банк пуповинной крови при Центральной клинической больнице №20 в Екатеринбурге; банк пуповинной крови в Новосибирске; банк стволовых клеток Казанского медицинского университета; ГУЗ Самарской области "Клинический центр клеточных технологий" в Самаре и 6 частных ("Гемабанк", Москва; банк стволовых клеток "Флора-МЕД", Москва, "Криомедика", Москва; "КриоЦентр", Москва; ООО "Покровский банк стволовых клеток", Санкт-Петербург; ООО "Транс-Технологии", Санкт-Петербург).

Цель исследования — проанализировать результаты работы регистра неродственных доноров ГСК ПК Московского банка стволовых клеток.

#### Материалы и методы

Были зарегистрированы 9000 образцов ПК, полученной при физиологических и оперативных родах доношенных новорожденных, родившихся на 37—41-й неделе гестации (медиана 40 нед) в Москве за период с 2004 по 2011 гг. У всех матерей предварительно было получено информированное согласие, отсутствовали стандартные противопоказания к забору ПК.

Использовали следующие методы исследования:

1. Изучение клеточного состава ПК до и после криохранения на гематологическом анализаторе ABX Pentra 60C Plus ("Horiba ABX Diagnostics Inc.", Франция) с морфологической оценкой (окраска по методу Паппенгейма—Крюкова — комбинированная окраска фиксатором-красителем Мая—Грюнвальда и красителем Романовского).
2. Оценка жизнеспособности ядросодержащих клеток ПК с помощью ДНК красителя 7-AAD и оценка количества ГСК (CD34<sup>+</sup>) методом проточной цитометрии на приборе FACS Calibur ("Becton Dickinson", США).
3. Оценка колониеобразующей активности ПК методом культивирования в метилцеллюлозе в течение 14 сут с подсчетом количества колониеобразующих единиц (КОЕ).
4. HLA-типирование. Геномную ДНК выделяли из образцов крови методом сепарации на магнитных частицах. Характеристики выделенной ДНК, ее концентрацию и степень чистоты измеряли с помощью спектрофотометра. Образцы для исследования соответствовали предъявляемым требованиям: концентрация ДНК была  $\leq 50$  нг/мкл, A260/280 составляло 1,7—1,9. Генотипирование проводили двумя методами: методом гибридизации с помощью олигонуклеотидных зондов (SSO) с использованием автоматического процессора Dynal Auto RELI™ 48 Mk ("Dynal Biotech Ltd.", Великобритания) и методом полимеразной цепной реакции с помощью аллельспецифических праймеров (SSP) на реагентах фирмы "Invitrogen", США.

Таблица 1

**Клеточный состав, жизнеспособность и количество ГСК криоконсервированных образцов ПК, внесенных в регистр неродственных доноров ГСК ( $n = 3169$ )**

Показатель	ЯСК, $\cdot 10^6$ в образце	Мононуклеарные клетки, $\cdot 10^6$ в образце	CD45 <sup>+</sup> 7AAD, в образце	CD34 <sup>+</sup> , $\cdot 10^6$ в образце
$n$	3169	3169	700	3169
Медиана	1492,10	552,98	97	4,5
25-й процентиль	1502,69	351,88	95	2,43
75-й процентиль	1857,24	691,07	99	8,6

Примечание. ЯСК — ядросодержащие клетки (гранулоциты, нормобласты, лимфоциты, моноциты), мононуклеарные клетки (лимфоциты, моноциты).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ Microsoft Excel, Microsoft Access, Statistica 6.0, Biostat, двупольной таблицы при помощи программы Open Epi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health), версия 2.3 (2009/20/05). Различия между сравниваемыми параметрами считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

#### Результаты и обсуждение

С 2003 г. впервые в России функционирует государственный Московский банк стволовых клеток — регистр ГСК ПК. В его информационной базе — регистре неродственных доноров ГСК ПК — содержится вся информация по доступным для клинического применения образцам ПК, которая включает в себя данные о донорах (индивидуальный код донора, личные данные роженицы, родословная), объеме заготовленного образца, количестве иммунокомпетентных клеток, их жизнеспособности и колониеобразующей активности, HLA-фенотип и результаты инфекционного контроля.

В процессе тестирования 3749 образцов ПК были отбракованы по различным причинам и 5251 образец ПК был заложен на криохранилище в автоматизированную систему "Bio Archive". В регистр неродственных доноров ГСК было внесено 3169 образцов ПК, прошедших полный инфекционный контроль и типированных по 5 локусам HLA-антигенов — HLA-A, HLA-B, HLA-Cw, HLA-DRB, HLA-DQB1 двумя молекулярными методами (SSO и SSP). 2088 образцов ПК не вошли в регистр по следующим причинам: адресное хранение, плановый контроль криоконсервированной ПК и др.

На каждый образец криоконсервированной ПК был заведен паспорт образца ПК для неперсонифицированного хранения, в котором были указаны биологические характеристики (клеточный состав, жизнеспособность, количество ГСК и колониеобразующая активность, инфекционный контроль, HLA-типирование) заготовленных криоконсервированных образцов ПК.

**Количественное распределение ядросодержащих клеток в криоконсервированных образцах ПК, внесенных в регистр неродственных доноров ГСК**

ЯСК, $\cdot 10^6$ в образце	Количество образцов	
	абс.	%
150—499	792	25
500—999	1933	61
1000—3200	444	14

Клеточный состав, жизнеспособность и количество ГСК в заготовленных криоконсервированных образцах ПК представлены в **табл. 1**.

При анализе количественного распределения ядросодержащих клеток (ЯСК) в образцах ПК, заложенных на долгосрочное криохранилище в автоматизированную систему "Bio Archive" и внесенных в регистр неродственных доноров ГСК, были получены следующие данные: 25% криоконсервированных образцов ПК содержали от 150 до 500  $\cdot 10^6$  ЯСК, что позволяет их использовать для трансплантации у пациентов с массой тела не более 10 кг, наибольшее количество криоконсервированных образцов ПК (61%) содержало от 500 до 1000  $\cdot 10^6$  ЯСК, что дает возможность использовать их для пациентов с массой тела более 20 кг и 14% образцов содержали от 1000 до 3200  $\cdot 10^6$  ЯСК, что позволяет использовать их для пациентов с массой тела более 40 кг (**табл. 2**).

Результаты анализа колониеобразующей активности ГСК в криоконсервированной ПК, находящейся на длительном криохранилище в автоматизированной системе "Bio Archive" и внесенной в регистр неродственных доноров ГСК, представлены в **табл. 3**. Средний объем 1 образца криоконсервированной ПК составил  $20,2 \pm 1,2$  мл.

Технология поиска неродственных доноров ПК для реципиентов ГСК в регистре неродственных доноров в ГБУЗ Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения Москвы основана на подборе пар донор—реципиент, совместимых по HLA-антигенам, и состоит из ряда последовательных этапов, необходимых для получения положительного результата.

Таблица 3

**Колониеобразующая активность ГСК криоконсервированных образцов ПК, внесенных в регистр неродственных доноров ГСК ( $n = 3169$ )**

Показатель	КОЕ-mix, $\cdot 10^5$ мононуклеарные клетки	КОЕ-ГМ, $\cdot 10^5$ мононуклеарные клетки	КОЕ-Г, $\cdot 10^5$ мононуклеарные клетки	КОЕ-М, $\cdot 10^5$ мононуклеарные клетки	КОЕ-Эр, $\cdot 10^5$ мононуклеарные клетки
Медиана	23,33	23,33	16,66	13,33	26,66
25-й процентиль	10	13,33	8,33	6,66	11,66
75-й процентиль	45	36,66	31,66	23,33	46,66

Примечание. КОЕ — колониеобразующие единицы, КОЕ-mix — смешанные КОЕ, КОЕ-ГМ — гранулоцитарные и макрофагальные, КОЕ-Г — гранулоцитарные КОЕ, КОЕ-М — макрофагальные КОЕ, КОЕ-Эр — эритроцитарные КОЕ.

Таблица 4

Год	2006	2007	2008	2009	2010	2011	Всего
Количество подборов	9	36	66	176	85	82	454

#### Этапы подбора ПК для трансплантации

1. Начальным моментом поиска необходимых образцов ПК являлся полученный бланк "Первичного запроса на поиск образцов пуповинной крови" от клинического центра/запрашивающей организации.

2. После получения бланка запроса на поиск донора ПК в информационной базе осуществлялся подбор всех предварительно совместимых и частично совместимых образцов ПК по 3 локусам HLA-антигенов — HLA-A, HLA-B и HLA-DRB1. В настоящее время оптимальным условием для проведения алло-ТГСК ПК считается совместимость пары донор—реципиент по локусам антигенов HLA-A, HLA-B, типированных по низкому разрешению, и совместимость по локусу HLA-DRB1-антигена, типированному по высокому разрешению. Следует отметить, что трансплантация ПК от частично совместимых доноров (с расхождением не более чем по 1—2 локусам) не приводила к увеличению частоты и тяжести развития острой реакции "трансплантат против хозяина", так как иммунокомпетентные клетки ПК обладают более наивным иммунофенотипом и содержатся в меньшей концентрации по сравнению с аналогичными клетками других источников ГСК [34, 35].

3. Полученные результаты поиска высылали в клинические центры/запрашивающие организации.

Таблица 5

#### Организации, запрашивающие первичный поиск неродственных доноров ПК

Запрашивающая организация	Количество запросов
Российская детская клиническая больница, Москва	124
Морозовская детская городская клиническая больница, Москва	90
Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева, Москва	87
Институт детской гематологии и трансплантологии им. Р.М.Горбачевой, Санкт-Петербург	49
Краснодарская детская краевая клиническая больница	24
Областная детская клиническая больница, Екатеринбург	23
ГБУЗ "Нижегородская областная детская клиническая больница", Нижний Новгород	22
Детская городская клиническая больница № 9 им. Г.Н. Сперанского, Москва	20
Московский областной онкологический диспансер, Балашиха	15
Городская клиническая больница им. С.П. Боткина, Москва	4
Республиканский научно-практический центр детской онкологии и гематологии, Минск	1
Центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург	1

Таблица 6

#### Характеристика реципиентов ГСК ПК по запросам из клинических центров

Показатель	Значение показателя	
Возраст, полных лет, медиана	7 (5 мес — 62 года)	
Мужчины/женщины	253/201	
Нозологическая структура больных	абс.	%
Злокачественные заболевания	221	48,68
острый лимфобластный лейкоз	89	40,27
острый миелобластный лейкоз	68	30,77
ювенильный миеломоноцитарный лейкоз	26	11,76
хронический миелоидный лейкоз	12	5,43
острый бифенотипический лейкоз	7	3,17
гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз	6	2,71
неходжкинские лимфомы	5	2,26
лимфома Ходжкина	3	1,36
нейробластома	2	0,90
острый нелимфобластный лейкоз	1	0,45
множественная миелома	1	0,45
саркома Юинга	1	0,45
Синдром костно-мозговой недостаточности	82	18,06
миелодиспластический синдром	29	35,37
апластическая анемия	26	31,71
анемия Фанкони	19	23,17
гипопластическая анемия Даймонда—Блекфена	4	4,88
синдром Костманна (детский генетически детерминированный агранулоцитоз)	2	2,44
вторичная нейтропения	1	1,22
амегакариоцитоз	1	1,22
Иммунодефицитные состояния	33	7,26
первичный иммунодефицит, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность	18	54,55
первичный иммунодефицит, синдром Вискотта—Олдрича	14	42,42
первичный иммунодефицит, синдром Омена	1	3,03
Первичные нарушения метаболизма и наследственные нарушения обмена веществ	20	4,4
мукополисахаридоз	13	65
лейкодистрофия (X-сцепленная адренолейкодистрофия, метахромная лейкодистрофия)	5	25
болезнь Нимана—Пика	1	5
синдром Пирсона	1	5
Гемаглобинопатии	4	0,89
талассемия	4	100
Другое:		
лимфопролиферативный синдром	3	0,661
болезнь Альберс-Шенберга (остеопетроз)	3	0,661
нейродистрофия центральной нервной системы	1	0,22
синдром Стерджа—Вебера—Краббе (энцефалотригеминальный ангиоматоз)	1	0,22
Нет данных	86	18,94

Таблица 7

Данные по предварительной совместимости доноров по запросам из клинических центров для подбора образца ПК

Структура первичных запросов	Количество запросов	
	абс.	%
Запросы, по которым были выявлены предварительно совместимые образцы ПК	403	88,8
Запросы, по которым не были выявлены первично совместимые доноры	51	11,2

В случае, если образцы ПК оказывались совместимыми с реципиентом по 4—6 локусам HLA-антигенов, поисковый центр запрашивал информацию о количестве клеток в заинтересовавших его образцах, их жизнеспособности и колониеобразующей активности. Количество клеток в образце ПК является важным фактором для дальнейшего приживления трансплантата, который может компенсировать частичную несовместимость по HLA-антигенам.

4. В дальнейшем клинический центр/запрашивающие организации присылали запрос с просьбой выполнить HLA-типирование с высоким разрешением по локусу HLA-DRB1 отобранных им образцов ПК. Целью проведения HLA-типирования являлось определение совместимости пары донор—реципиент на уровне аллеля.

5. В случае, если по результатам HLA-типирования интересующие образцы оказывались совместимыми с реципиентом, клинический центр высылавал заявку на резервирование или изъятие данных образцов для последующей трансплантации.

6. При совместимости образцов ПК с реципиентом согласно международным стандартам обязательно проводилось повторное, подтверждающее, HLA-типирование резервированных образцов ПК.

За период с 2006 по 2011 гг. поступило 454 первичных запроса из клинических и поисковых центров (табл. 4). Организации, запрашивающие первичный поиск неродственных доноров ПК, представлены в табл. 5.

В табл. 6 представлены данные реципиентов ГСК по результатам запросов. Медиана возраста пациентов на момент запроса составила 7 лет (от 5 мес до 62 лет). В 253 (55,7%) случаях запросы на поиск образцов ПК поступили для пациентов мужского пола, в 201 (44,3%) случае — для женского.

Таблица 8

Структура предварительно совместимых образцов ПК

Степень совместимости образцов ПК	Количество запросов	
	абс.	%
6/6	2	0,5
6/6 и 5/6	7	1,74
6/6, 5/6 и 4/6	8	1,99
6/6 и 4/6	4	0,99
5/6	19	4,71
5/6 и 4/6	122	30,27
4/6	241	59,80

Таблица 9

Вероятность первичных подборов образцов ПК с различной степенью совместимости

Степень совместимости образцов ПК	Количество случаев		Вероятность подбора
	абс.	%	
6/6	21	4,6	1:151
5/6	156	34,36	1:20
4/6	375	82,59	1:8

В 403 (88,8%) случаях по первичным запросам выявлены предварительно совместимые и частично совместимые образцы ПК по 3 локусам HLA-антигенов — HLA-A, HLA-B и HLA-DRB1, в 51 (11,2%) случае не удалось обнаружить подходящие образцы ПК (табл. 7). В 241 случае по первичному запросу в базе данных регистра неродственных доноров ГСК для реципиентов ГСК выявлены частично совместимые образцы ПК с расхождением по 2 аллелям HLA-антигенов — HLA-A и HLA-B, в 122 случаях — с расхождением по 1 и 2 аллелям. В 19 случаях обнаружены частично совместимые образцы ПК с реципиентом по 1 аллелю HLA-A- или HLA-B-антигенов.

Предварительно совместимые образцы ПК по 3 HLA-антигенам выявлены в 21 (0,05%) случае, из них в 4 случаях дополнительно были обнаружены образцы ПК со степенью совместимости 4/6, в 8 случаях — со степенью совместимости 5/6 и 4/6, в 7 случаях — 5/6 (табл. 8).

В 21 (4,6%) случае удалось подобрать образцы ПК со степенью совместимости 6/6, в 156 (34,36%) случаях обнаружены образцы со степенью совместимости 5/6, в 375 (82,59%) случаях были отобраны образцы со степенью совместимости 4/6 (табл. 9).

Таким образом, по данным работы регистра неродственных доноров ГСК ПК Московского банка стволовых клеток частота полной совместимости донора и реципиента ГСК (6/6) составила 1:151, тогда как по международным данным она составляет 1:5000, в РФ по данным Карельского регистра — 1:700 [6]. Более частое совпадение результатов HLA-типирования донора и реципиента можно объяснить тем, что криоконсервированная ПК здорового населения Московского региона объединяет единую популяцию жителей Центрального региона РФ (восточно-славянских европеоидов), и она востребована в трансплантационных центрах Москвы и Санкт-Петербурга, в то время как международный регистр осуществляет деятельность на все мировое сообщество, поэтому HLA-совпадения более редкие [34].

В 56 (13,9%) случаях по запросу трансплантационных центров предварительно совместимые образцы ПК с реципиентом ГСК были подвергнуты подтверждающему HLA-типированию с высоким разрешением по локусу HLA-DRB1.

Мы отметили высокую частоту (более 84%) несовместимости по локусу DRB1 доноров, предварительно совместимых с низким или средним разрешением по локусам A и B, что не вызывает большого удивления, поскольку это является следствием генетического разнообразия человеческой популяции.

Таким образом, впервые представлены результаты работы регистра неродственных доноров ГСК ПК Московского банка стволовых клеток с позиции биологических характеристик на 1 криоконсервированный образец ПК для дальнейшей трансплантации; показано, что небольшое количество неродственных доноров ГСК ПК в базе данных регистра позволяет подобрать совместимую (6/6) пару донор—реципиент с частотой вероятности 1:151. Полученные данные работы регистра неродственных доноров ГСК ПК свидетельствуют об объективной трудности подбора совместимого донора ГСК, обусловленной высоким генетическим разнообразием человеческой популяции, а также рядом других параметров донора, влияющих в итоге на его отбор для реципиента.

## ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Copelan E.A. Hematopoietic stem cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1813—26.
- Haspel R.L., Miller K.B. Hematopoietic stem cells: source matters. *Curr. Stem. Cell Res. Ther.* 2008; 3(4): 229—36.
- Amos D.B. Human histocompatibility locus HL-A. *Science.* 1968; 159: 659—60.
- Bodmer W.F. HLA: what's in a name? A commentary on HLA nomenclature development over the years. *Tissue Antigens.* 1997; 49: 293—6.
- www.marlow.org
- Иоффе Ю.Г. Современное состояние донорства гемопоэтических стволовых клеток в России. *Клиническая онкогематология.* 2008; 4(1): 344—6. [Ioffe Yu.G. Current state of donorship of haematopoietic stem cells in Russia (Sovremennoe sostoyanie donorstva gemopoeticheskikh stvolovykh kletok v Rossii.) *Klinicheskaya onkogematologiya.* 2008; 4(1): 344—6]. (in Russian)
- Howe C.W., Radde-Stepaniak T. Hematopoietic cell donor registries. In: *Thomas E., Blume K.G., Forman S.J., eds. Hematopoietic Cell Transplantation, 2<sup>nd</sup>.* Malden, MA Blackwell Science. 1999: 503—14.
- Oudshoorn M., Foeken L., Wiegand T., eds. *Stem cell donor registries annual report 2007, 11<sup>th</sup> ed.* WMDA: Netherlands, 2008.
- Gluckman E. Current status of umbilical cord blood hematopoietic stem cell transplantation. *Exp Hematol* 2000; 28(11): 1197—205.
- Абдулкадыров К.М., Романенко Н.А., Старков Н.Н. Получение и клиническое применение периферических гемопоэтических стволовых клеток из пуповинной крови. *Вопросы онкологии.* 2000; 46(5): 513—20. [Abdulkadyrov K.M., Romanenko N.A., Starkov N.N. Receiving and clinical application of peripheral haematopoietic stem cells from an umbilical blood (Poluchenie i klinicheskoe primeneniye perifericheskikh gemopoeticheskikh stvolovykh kletok iz pupovinnoy krovi). *Voprosy onkologii.* 2000; 6(5): 513—20]. (in Russian)
- Kollman C., Abella E., Baitty R. Assessment of optimal size and composition of US National Registry of Hematopoietic Stem Cell Donors. *Transplantation.* 2004; 78: 89—95.
- Forte K.J. Alternative donor sources in pediatric bone marrow transplantation. *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 1997; 14(4): 213—24.
- Gluckman E., Rocha V., Boyer-Chamhard A., Locatelli F., Arcese W., Pasquini R., Ortega J., et al. Outcome of cord-blood transplantation from related and unrelated donors. Eurocord Transplant Group and the European Blood and Marrow Transplantation Group. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337(6): 373—81.
- Gluckman E. Ten years of cord blood transplantation: from bench to bedside. *Br. J. Hematol.* 2009; 147(2): 192—9. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07780.x.
- Broxmeyer H.E., Smith F.O. Cord Blood Hematopoietic Cell Transplantation. In: *Appelbaum F.R., Forman S.J., Negrin R.S., Blume K.G., eds. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, 4<sup>th</sup> ed.* Wiley-Blackwell, West Sussex, United Kingdom, Section 4, Chapter 3, 2009: 559—76.
- Rubinstein P. Why cord blood? *Hum Immunol.* 2006; 67(6): 398—404.
- Kurtzberg J., Prasad V.K., Carter S.L., Wagner J.E., Baxter-Lowe L.A., Wall D., et al.; COBLT Steering Committee. Results of Cord Blood Transplantation Study (COBLT): clinical outcomes of unrelated donor umbilical cord blood transplantation in pediatric patients with hematologic malignancies. *Blood.* 2008; 112(10): 4318—27. doi: 10.1182/blood-2007-06-098020.
- Kurtzberg J., Graham M., Casey J., Olson J., Stevens C.E., Rubinstein P. The use of umbilical cord blood in mismatched related and unrelated hemopoietic stem cell transplantation. *Blood Cells.* 1994; 20(2—3): 275—83.
- Kurtzberg J., Laughlin M., Graham M.L., Smith C., Olson J.F., Halperin E.C., et al. Placental blood as a source of hematopoietic stem cells for transplantation into unrelated recipients. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335(3): 157—66.
- Wagner J.E., Kernan N.A., Steinbuch M., Broxmeyer H.E., Gluckman E. Allogeneic sibling umbilical-cord-blood transplantation in children with malignant and non-malignant disease. *Lancet.* 1995; 346(8969): 214—9.
- Wagner J.E., Rosenthal J., Sweetman R., Shu X.O., Davies S.M., Ramsay N.K., et al. Successful transplantation of HLA-matched and HLA-mismatched umbilical cord blood from unrelated donors: analysis of engraftment and acute graft-versus-host disease. *Blood.* 1996; 88(3): 795—802.
- Eapen M., Rubinstein P., Zhang M.J., Stevens C., Kurtzberg J., Scaradavou A., et al. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukemia: a comparison study. *Lancet.* 2007; 369(9577): 1947—54.
- Welte K., Foeken L., Gluckman E., Navarrete C.; Cord Blood Working Group of the World Marrow Donor Association. International exchange of cord blood units: the registry aspects. *Bone Marrow Transplantation.* 2010; 45(5): 825—31. doi: 10.1038/bmt.2010.11.
- Lauber S., Latta M., Kluter H., Muller-Steinhardt M. The Mannheim Cord Blood Bank: experiences and perspectives for the future. *Transfus. Med. Hemother.* 2010; 37(2): 90—7.
- Rubinstein P. Cord blood banking for clinical transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44(10): 635—42. doi: 10.1038/bmt.2009.281.
- Navarrete C., Warwick R., Armitage S., Fehily D., Contreras M. The London Cord Blood Bank. *Bone Marrow Transplantation.* 1998; 22(Suppl. 1): 6—7.
- Wagner J.E., Gluckman E. Umbilical Cord Blood Transplantation: the first 20 years. *Sem. Hematol.* 2010; 47(1): 3—12.
- http://www.bmdw.org
- http://www.netcord.org
- Navarrete C., Contreras M. Cord blood banking. A historical perspective. *Br. J. Haematol.* 2009; 147(2): 236—45. doi: 10.1111/j.1365-2141.2009.07827.x.
- Armitage S., Warwick R., Fehily D., Navarrete C., Contreras M. Cord blood banking in London: the first 1000 collections. *Bone Marrow Transplantation.* 1999; 24(2): 139—45.
- Davey S., Armitage S., Rocha V., Garnier F., Brown J., Brown C.J., et al. The London Cord Blood Bank: analysis of banking and transplantation outcome. *Br. J. Haematol.* 2004; 125(3): 358—65.
- Brown J., Poles A., Brown C.J., Contreras M., Navarrete C.V. HLA-A, -B and -DR antigen frequencies of the London Cord Blood Bank units differ from those found in established bone marrow donor registries. *Bone Marrow Transplantation.* 2000; 25(5): 475—81.
- Szabolcs P., Park K.D., Reese M., Marti L., Broad-Water G., Kurtzberg J. Coexistent naive phenotype and higher cycling rate of cord blood T cells as compared to adult peripheral blood. *Exp. Hematol.* 2003; 31(8): 708—14.
- Лебедева Л.Л. Генетический полиморфизм антигенов гистосовместимости здорового детского населения московского региона и при острых лейкозах у детей: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва; 2010. [Lebedeva L.L. Genetic polymorphism of anti-genes of a histocompatibility of the healthy children's population of the Moscow region and at children's acute leukemia (Geneticheskii polimorfizm antigenov gistosovmestimosti zdorovogo detskogo naseleniya moskovskogo regiona i pri ostrykh leykozakh u detey). *Dis. Moskva; 2010*] (in Russian)