

ГЛОБАЛЬНЫЕ И НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕГИСТРЫ ДОНОРОВ КОСТНОГО МОЗГА: ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ, ОСНОВНЫЕ ТРУДНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

О. В. Эйхлер¹, А. А. Миролюбов² ✉, Д. Н. Нечаев², А. Г. Титова², Г. А. Трусов², В. В. Гарбуз², А. Н. Ломов², В. С. Юдин², А. А. Кескинов², С. А. Краевой²

¹ Федеральное медико-биологическое агентство, Москва, Россия

² Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

В статье обобщен ряд представленных в зарубежной литературе сведений, касающихся общих организационно-методических аспектов функционирования регистров доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, проблематики HLA-типирования, технических алгоритмов ранжирования степени совместимости. Описаны изменения мотивационной сферы граждан в ответ на программы популяризации донорства костного мозга, особенности организации рекрутинга, подходы к определению требований к численности регистра с учетом многонациональности и неоднородности этнического состава и алгоритмы их статистической аппроксимации. Кроме того, уделено внимание так называемым специальным организационно-методическим аспектам функционирования регистров и биобанков костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. Последнее важно с точки зрения обеспечения национальной безопасности, адаптации населения к последствиям катастроф, чрезвычайных происшествий и террористических акций, сопровождающихся развитием у большого числа пострадавших костномозговой формы лучевой болезни.

Ключевые слова: регистр, костный мозг, HLA, доноры, типирование, рекрутинг доноров, трансплантации, лучевая болезнь, NMDP, WMDA

Вклад авторов: О. В. Эйхлер — разработка концепции, написание статьи; А. А. Миролюбов — анализ литературы, написание разделов по специальным регламентам функционирования регистров в условиях возникновения ядерной угрозы, методам поиска начальных источников финансирования национального регистра США; Д. Н. Нечаев — анализ и обобщение количественных показателей работы регистров, оценка мнений зарубежных авторов по проблемам биобанкирования костного мозга и стволовых гемопоэтических клеток; А. Г. Титова — сбор и оценка количественной информации о работе зарубежных регистров; Г. А. Трусов — оценка полноты предоставляемых сведений, помощь в разработке методологии написания статьи; В. В. Гарбуз — анализ принципов построения и работы специальных регламентов функционирования зарубежных регистров доноров костного мозга; А. Н. Ломов — анализ методов и технологий информатизации зарубежных регистров доноров костного мозга; В. С. Юдин — редактирование статьи; А. А. Кескинов — разработка материалов по биоинформатическим методам, применяемым для генотипирования донорского состава зарубежных регистров, редактирование статьи; С. А. Краевой — разработка материалов по организационно-юридическим аспектам функционирования зарубежных регистров доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток.

✉ **Для корреспонденции:** Александр Александрович Миролюбов
ул. Погодинская, д. 10, стр. 1, г. Москва, 119121, Россия; AMiroliubov@cspfmmba.ru

Статья получена: 18.12.2023 **Статья принята к печати:** 05.03.2024 **Опубликована онлайн:** 28.03.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.011

GLOBAL AND NATIONAL BONE MARROW REGISTRIES: EXPERIENCE OF USING, MAIN ISSUES, AND PERSPECTIVES

Eichler OV¹, Mirolubov AA² ✉, Nechaev DN², Titova AG², Trusov GA², Garbuz VV², Lomov AN², Yudin VS², Keskinov AA², Kraevoy SA²

¹ Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

² Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks of the Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The paper provides the summary of foreign literature data on the organizational and methodological aspects of functioning of the bone marrow and hematopoietic stem cell donor registries, the issues of HLA typing, the technical algorithms for compatibility degree ranking. The changes in the citizens' motivations in response to the bone marrow donating program popularization are described, along with the features of arranging recruitment, approaches to determining the requirements for the registry population considering the multinationality and heterogeneity of ethnic composition, and the statistical approximation algorithms. Furthermore, attention is paid to the so-called specific aspects of the functioning of bone marrow and hematopoietic stem cell registries and biobanks. The latter is important in terms of ensuring national security, adaptation of the population to the effects of the disasters, emergencies, and terrorist attacks associated with the development of bone marrow syndrome in a large number of victims.

Keywords: registry, bone marrow, HLA, donors, typing, donor recruitment, transplants, acute radiation syndrome, NMDP, WMDA

Author contribution: Eichler OV — developing the concept, manuscript writing; Mirolubov AA — analysis of foreign information field on the subject of the article, writing sections about specific procedures of the register functioning under conditions of nuclear threat, methods to search for initial financing resources for the US national registry; Nechaev DN — analysis and synthesis of the quantitative registry performance indicators, estimating the opinions of foreign authors about the issues related to the bone marrow and hematopoietic stem cell biobanking; Titova AG — acquisition and assessment of quantitative data about the foreign registry performance; Trusov GA — estimation of the provided data integrity, assistance in developing the manuscript writing method; Garbuz VV — analysis of the building principles and performance of specific procedures of foreign bone marrow donor registry functioning; Lomov AN — analysis of methods and technologies for informatization of the foreign registries of bone marrow donors; Yudin VS — manuscript editing; Keskinov AA — developing materials on the bioinformatics methods used for genotyping of donors from foreign registries, manuscript editing; Kraevoy SA — developing materials on the organizational and legal aspects of functioning of the foreign registries of bone marrow and stem cell donors.

✉ **Correspondence should be addressed:** Alexander A. Mirolubov
Pogodinskaya, 10, st. 1, Moscow, 119121, Russia; AMiroliubov@cspfmmba.ru

Received: 18.12.2023 **Accepted:** 05.03.2024 **Published online:** 28.03.2024

DOI: 10.47183/mes.2024.011

На сегодняшний день в мировой практике здравоохранения накоплен обширный опыт применения систем сбора и обработки информации, позволяющих облегчить процесс нахождения HLA-совместимого биоматериала для трансплантаций. К данной технологической категории относятся в том числе и регистры доноров костного мозга (КМ) и гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), призванные радикальным образом увеличить доступность соответствующих трансплантатов для пациентов с широким спектром нозологических форм, связанных с нарушениями системы кроветворения.

В условиях постоянного увеличения разнообразия зарегистрированных HLA-ассоциированных аллелей потенциальных доноров достигается увеличение вероятности подбора совместимого донора, что может существенным образом улучшить клинические результаты трансплантаций.

Хотя регистры доноров костного мозга появлялись в разных странах не одновременно, можно с достаточной степенью уверенности заявлять о том, что в текущий момент накоплен 40-летний опыт их практического использования в масштабах всей планеты. Багаж знаний, наработок и различных методических подходов, накопленный за столь внушительный период времени, может оказаться востребованным отечественной медициной с учетом того факта, что в 2022 г. в РФ начат проект по созданию Федерального регистра доноров КМ и ГСК. Цель работы — обобщение ряда представленных в мировой литературе сведений, касающихся организационно-методических аспектов функционирования регистров, проблемы HLA-типирования, а также их связи со сферой национальной безопасности. Отдельная техническая информация по арсеналу программных и аппаратных средств мировых регистров имеет ценность с точки зрения определения текущей конкурентной позиции нашего государства в области информационно-технологической поддержки трансплантаций костного мозга и очерчивания ориентиров инновационного развития.

Организационно-методическая составляющая работы зарубежных регистров

Регистр доноров костного мозга представляет собой многоуровневую сложно организованную иерархичную систему взаимодействия электронно-вычислительных алгоритмов, баз данных и потоков информации от пользовательских автоматизированных рабочих мест. Применение данных систем обеспечивает координированную работу разнопрофильных медицинских организаций, существенная доля которых оказывает высокоспециализированные виды медицинской помощи и осуществляет высокотехнологичную диагностику. Значительная доля вопросов, связанных с работой такого рода регистров, напрямую касается медико-биологических проблем в области гематологии, трансфузиологии, трансплантологии, иммунологии, биотехнологических особенностей определения полинуклеотидных последовательностей и пр. Однако, сколь совершенно ни были бы решены все вопросы специализированного медицинского содержания, ключевой проблемой всегда является доступность достаточного количества качественного донорского материала, обладающего целевыми свойствами и наличие возможности его незамедлительного использования для трансплантации. Решение такого рода проблемы упирается в необходимость

формулировки и последующей проработки задач организационно-методического характера, подразумевающих накопление достаточного количества разнообразных по HLA-фенотипу доноров и обеспечение максимально эффективной подготовки биоматериала для своевременной трансплантации.

Проблемы формирования и пополнения пула доноров. Роль мотивации

Действительно, одной из наиболее значимых и фундаментальных проблем любого регистра выступает проблема мотивации и пополнения донорского состава. Причина заключается в том, что донорство костного мозга сопряжено с несколькими факторами, которые, на первый взгляд, служат труднопреодолимым препятствием для вовлечения значительного числа людей в данный вид добровольной медицинской активности. Во-первых, донацию осуществляют безвозмездно. Здесь следует оговориться, что, хотя проблему коммерциализации медицинских трансплантаций в глобальном масштабе не следует полностью обходить вниманием, важнейшие национальные регистры, формирующие основу мировой медицинской кооперации в данной сфере, работают исключительно на безвозмездной основе. Во-вторых, донация сопряжена с дискомфортом и болевыми ощущениями, даже при том или ином виде анестезии. В-третьих, отсутствуют близкие родственные, дружеские либо даже просто социальные контакты донора с потенциальным реципиентом. Согласно данным американских авторов, первоначальные попытки создателей National Marrow Donor Program (NMDP) заручиться надежными источниками финансирования широкой пропаганды донорства костного мозга натолкнулись на серьезное сопротивление, которое во многом основывалось на приведенной выше аргументации. Однако в 1991 г., после выделения NMDP существенных федеральных средств, первоначальный скепсис быстро развеялся: всего за 2 года донорский состав регистра возрос с 250 000 до 1 млн, а к 2006 г. стал насчитывать более 6 млн граждан. Факт успешной консолидации общественного мнения вокруг ценного «альтруистического» ресурса привел к необходимости повышения отдачи, так как, по приблизительным оценкам, лишь менее 5% привлеченных в регистр потенциальных доноров будут реально активированы [1]. В связи с этим предлагали активно привлекать зарегистрировавшихся граждан к набору доноров (по аналогии с сетевым маркетингом MLM), участию в иных медицинских и общественно-оздоровительных инициативах и даже к прямой их материальной поддержке. Критика подобного рода инициатив нивелировалась тем фактом, что участники регистра, первоначально привлеченные в рамках запроса на единичную донацию костного мозга, впоследствии соглашались осуществить ее повторно и, кроме того, поучаствовать в другом перспективном направлении пополнения пула донорского трансплантационного материала — аферезе ГСК, связанном с совершенно иными медицинскими манипуляциями (инъекции фармакологических препаратов с последующей длительной катетеризацией периферической вены для забора и реинфузии крови) [1].

Несмотря на быстрый количественный рост регистра NMDP и отсутствие единого мнения относительно методики определения необходимой численности

доноров в нем, важность разнообразных шагов и инициатив по ежегодному привлечению новых участников подчеркивают американские специалисты, в том числе и по причине наличия проблемы «естественной убыли» количественного состава доноров NMDP, происходящей по достижении 61-летнего порога, а также по причине обратной корреляции между сроком пребывания донора в регистре и вероятностью его успешной активации. Исходя из накопленного опыта, критическим с точки зрения резкого возрастания вероятности отказа от активации донора был определен четырехлетний порог пребывания в регистре [2], а из относительно ранних отчетов NMDP следует, что примерно 30% зарегистрированных доноров из числа совпадающих с реципиентами по параметрам HLA оказываются недоступными на момент активации [3]. При этом по состоянию на 2006 г. доля состоящих в регистре NMDP европеоидных реципиентов, для которых HLA-совместимый донор вообще отсутствует, составляла 25% [1].

Среди основных препятствий для увеличения количества участников регистра отмечают высокую потребность в финансировании: добавление каждых 100 000 доноров в регистр сопряжено с дополнительным расходом денежных средств в эквиваленте до 10 млн долларов [4]. Для более наглядной иллюстрации масштабных изменений, сопряженных с кратным ростом числа доноров в регистре, уместно упомянуть о том, что на заре своего создания NMDP насчитывал всего 200 000 доноров и одного постоянно занятого сотрудника, а по состоянию на 2008 г., когда количество доноров достигло семимиллионной отметки, — более 600, при этом размер занимаемых офисных площадей вырос до 160 000 м² [5].

В связи с проблемой высокой ресурсоемкости работ по созданию подобных регистров указывают на необходимость частичного перераспределения материального бремени с государства на частные организации, занимающиеся благотворительной деятельностью, и предлагают проработку мер по снижению себестоимости наполнения базы данных донорского состава регистра. В числе потенциально полезных мер отмечают переход на взятие биообразцов буккального эпителия (метод введен в практику NMDP в 2006 г. [6]), снижение затрат на HLA-типирование и повышение интенсивности и эффективности работы рекрутинговых центров [1].

Последняя из перечисленных мер прорабатывается зарубежными авторами как с фундаментальной точки зрения, предусматривающей анализ мотивационно-психологических особенностей воздействия на будущего донора, так и с чисто организационно-методической, сводящейся к описанию особенностей отбора и последующей профессиональной подготовки рекрутирующего персонала. В рамках первого подхода целесообразно отметить работы по исследованию мотиваций к вступлению в регистр. Было установлено, что целевые установки и поведенческие модулы потенциальных доноров представляют собой сложный комплексный феномен, причем среди факторов, способствующих принятию положительного решения, отмечают наличие альтруистических личностных черт и социальной ответственности, а среди противоположных характеристик — опасливого отношения к медицинской системе и приверженности религиозным ценностям ориентирам [7–9].

При этом проведение информационно-образовательных мероприятий и внедрение программ популяризации

расценивают в качестве действенного способа преодоления препятствующих донорам психосоциальных особенностей [10–12].

В данном контексте большое значение имеют работы по установлению оптимальной методологии социальной коммуникации. Так, результаты экспериментального сравнения эффективности рациональной аргументации и эмоционально-ориентированного вовлечения в социорекламные рассказы о трансплантациях показали, что акцент на сентиментальную составляющую способен в большей степени увеличить как вероятность регистрации в NMDP, так и вероятность распространения новым потенциальным донором соответствующей информации среди членов своей семьи и близких знакомых [13].

Практика ускоренного набора донорского состава чилийского отделения регистра международного регистра DKMS состоит в одновременном использовании всего спектра онлайн- и оффлайн-каналов социальной коммуникации, включая официальный интернет-сайт, информационные каналы социальных сетей, телевидение, радио, прессу, а также новостные интернет-ресурсы. При этом основной акцент делался на серии разовых акций, ориентированных на помощь конкретному пациенту, нуждающемуся в неродственной трансплантации. Такого рода акции обычно длились один-два дня, в ходе которых при участии родителей и друзей пациента в местных школах, спортивных секциях или общественных центрах происходила регистрация лиц, готовых осуществить донацию костного мозга. По состоянию на 2022 г. всего было организовано 695 подобного рода акций (из них 303 в 2022 г.). Наиболее успешным оффлайн-мероприятием была трехдневная акция, организованная в городах Сантьяго и Темуко, в ходе которой удалось набрать более 6300 потенциальных доноров в интересах девятилетней страдающей лейкемией пациентки. С момента своего официального образования в феврале 2018 г. регистру удалось рекрутировать порядка 170 000 лиц, готовых осуществить донацию [14].

Методический арсенал рекрутинга в индийском регистре доноров костного мозга Genebandhu, осуществляющем набор в основном из северных штатов, отличался существенно меньшим разнообразием и полнотой: применяли практику мотивирующих выступлений перед аудиториями, прямых индивидуально-ориентированных убеждений и вывешивание баннеров и постеров. При этом в период с 2012 по 2018 г. удалось рекрутировать 7682 потенциальных донора [15].

Опыт организации рекрутинга одного из российских локальных регистров доноров костного мозга РМНПЦ «Росплазма» говорит об опоре на существующую сеть плазмоцентров и о проведении массовых акций в учебных заведениях [16].

Исследования наиболее частых причин выбывания из регистра NMDP и неподтверждения ранее задекларированного согласия при запросе на трансплантацию выявили превалирование таких обстоятельств, как изменение состояния здоровья, обнаружение факта неадекватного клинического обследования при первичном рекрутировании, неправильную регистрацию контактных данных, неполное информирование о предстоящих процедурах и возможных осложнениях и пр. [17]. По мнению некоторых авторов, также к разряду негативно влияющих относятся такие факторы, как вступление в регистр совместно с лицом, осуществляющим донацию для какого-либо одного

определенного пациента (как правило, родственника), и принятие решения в силу соображений этнического характера [3]. К типовым причинам невозможности активации потенциальных доноров канадского регистра относится безуспешность попыток выйти на связь по зарегистрированным контактными данным, невозможность осуществить донацию по причинам личного характера, включая помехи работе и образованию, потерю мотивированности, при этом в 1,8% случаев опрашиваемые регистранты затруднились назвать причину отказа [18].

Что касается особенностей отбора и последующей профессиональной подготовки рекрутирующего персонала, то, согласно рекомендациям World Marrow Donor Association (WMDA), такого рода специалистов целесообразно разбить на три категории по возрастану уровня компетенции: руководители групп, профессиональные и добровольческие рекрутеры. Среди навыков и характерологических особенностей, необходимых для всех без исключения категорий, отмечают способность выстраивать эффективную коммуникацию, направленную на мотивацию вступления в ряды доноров костного мозга, возможность поддерживать и развивать контакты с различными категориями специалистов и лиц добровольческого состава регистра, личностную эмпатию и высокую мотивированность. Примечателен также тот факт, что, согласно указанному документу WMDA, важной чертой профессионального рекрутера регистра служит такое редкое качество, как эффективность функционирования в мультидисциплинарной среде.

Среди рутинных функциональных обязанностей рассматриваемых специалистов особо выделяют оценку доступности донора для активации, а среди наиболее критичных знаний — аргументы в пользу важности донорской миссии для спасения жизней, критерии валидности доноров и правила работы с конфиденциальной информацией [19].

Алгоритмы поиска и вероятность нахождения совместимого донора

Другим важным аспектом организационно-методической составляющей работы регистра выступает своевременность доведения донорского материала до трансплантации, так как временной ресурс, отпущенный на поисковые, транспортировочные, диагностические, юридические, финансовые и прочие мероприятия, предшествующие завершающему этапу лечения несостоятельности системы кроветворения, как правило, бывает крайне ограничен. Практика работы NMDP указывает на неполную унификацию алгоритмов поиска и сильную зависимость последних от мнения специалистов врачебного и координационного состава регистра. Согласно проведенным статистическим исследованиям, наибольшей популярностью пользуется подход, при котором первоначальный этап поиска направляется аппаратным алгоритмом (применение электронно-вычислительной системы для формирования наиболее перспективных пар донор-реципиент), но финальный выбор осуществляют лечащие врачи пациента. Вторым по значимости подходом выступает заседание комиссий и круглых столов (собрания специалистов предположительно с различными вариантами регламента принятия решения), а преимущественная опора на аппаратный алгоритм — лишь третьим. Наиболее часто используемые поисковые информационные ресурсы (в порядке убывания популярности) — это Traxis,

NMDP search strategy advice/HLA consultation, HapLogic donor and CBU match prediction. Среди основных мер, направленных на повышение эффективности поисковых мероприятий в интересах конкретного пациента в условиях сжатых временных рамок, упоминают (в порядке убывания популярности): параллельную активацию и ведение нескольких доноров, расстановку приоритетов при обследовании доноров координатором центра трансплантации, ведение донора к трансплантации параллельно с процессом подтверждающего типирования и ограничение поискового пула теми донорами, последний контакт с которыми был произведен недавно.

В случае невозможности нахождения 8/8 HLA-совместимых (совпадение по четырем наиболее значимым HLA-ассоциированным нуклеотидным последовательностям обеих шестых хромосом) доноров применяют (в порядке убывания популярности) стратегии, связанные с поиском гаплоидентичных доноров, подбором пуповинной крови либо даже активацию частично несовместимого 7/8 HLA-донора.

Применение всей совокупности перечисленных выше мер приводит к тому, что в настоящее время невозможность найти подходящего донора не представляет собой наиболее значимое препятствие к своевременному осуществлению трансплантации. Гораздо более существенными факторами служат неспособность стороннего регистра уложиться в сроки забора биоматериала, проблемы с получением результатов типирования и проблемы страхового характера [20].

Несмотря на совершенство и разнообразие алгоритмов поиска совместимых доноров и устойчивую тенденцию к росту численности мировых регистров, проблема их наполненности стоит особенно остро в условиях многонациональных и этнически разнообразных государств, где редкие вариации HLA-фенотипов составляют значительную часть общего пула и оказываются ассоциированы с замкнутыми популяциями.

Ярким обратным примером здесь может служить такая страна с низким HLA-разнообразием, как Япония, где после достижения трехсоттысячной отметки наполненности пула потенциальных доноров Japan Marrow Donor Program (JMDP) вероятность совпадения по антигенам A, B, C и DR приблизительно равна 95% [21].

В Саудовской Аравии вероятность нахождения 10/10 совместимого (совпадение по 5 наиболее значимым HLA-ассоциированным нуклеотидным последовательностям обеих шестых хромосом) донора ГСК при условии наличия миллионного пула доноров в регистре будет составлять примерно 50% [22].

Несколько отличную ситуацию наблюдают в случае Израиля, где степень этнического и субэтнического разнообразия оказывает существенное влияние на вероятность нахождения доноров с высокой степенью совместимости. По состоянию на 2017 г. данный показатель, согласно результатам применения биоинформатического моделирования, находился на уровне 40–55% в зависимости от принадлежности к той или иной этнической или субэтнической подгруппе, и его рост с учетом темпов наполняемости регистра прогнозировали на уровне 1% в год [23].

Однако более поздние результаты свидетельствуют о том, что в выборке 223 960 потенциальных доноров, добавленных в израильский регистр в период 2018–2021 гг., было зафиксировано наличие уникальных аллелей. Данный факт может свидетельствовать о том, что степень

HLA-разнообразие израильского контингента все еще установлена недостаточно точно и, по-видимому, подлежит корректировке в сторону увеличения, что может оказать влияние на аппроксимацию вероятности нахождения совместимых доноров [24].

Один из наиболее показательных примеров проблем наполняемости регистров, вызванных этнической разнородностью популяции, представляет собой Индия. В этом государстве проживают более 300 этнических групп, разговаривающих на 438 языках, и пять основных регистров доноров костного мозга насчитывают соответственно: DKMS Registry (21 695 доноров), Be The Cure Registry-Jeevan Foundation (6449 доноров), Datri Blood Stem Cells Registry (367 561 доноров), GeneBandhu (7991 доноров) и Marrow Donor Registry India (MDRI) (35 768 доноров). В данном случае вероятность наличия подходящих вариантов для трансплантации, даже без учета требований высокого разрешения HLA-типирования, не достигает и отметки в 20%, так как более трети HLA-типов носят уникальный характер (так называемые синглтоны) [22]. При этом необходимо подчеркнуть, что приведенные значения вероятности для Индии носят эмпирический, а в случае KSA (Королевство Саудовская Аравия) — расчетный (прогностический) характер. Ключевым параметром, открывающим возможность подобного рода аппроксимаций и, как следствие, возможность оценки целевых значений наполненности регистра, служит мера генетического HLA-разнообразия популяции, которая, с учетом практической неосуществимости 100% типирования всех принадлежащих к ней индивидов, также нуждается в статистическом предсказании. Такой тип вероятностного приближения становится доступным благодаря наличию экстраполяции на всю популяцию данных HLA-типирования донорского пула регистра. Основной трудностью, препятствующей проведению этой процедуры в зарубежных странах, выступает отсутствие унификации методик типирования, результатом чего является рассогласованность HLA-данных различного разрешения, накопленных за десятилетия, а также высокая распространенность уникальных аллелей (большая относительная доля синглтонов). Так как самое очевидное и простое решение задачи совместимости информации об HLA-генотипах — редукция всех данных к наиболее низкому из представленных в системе разрешений — влечет за собой значительное снижение результативности регистрации аллельного разнообразия, было предложено применить статистические алгоритмы, которые могут работать в рамках разнородных по указанному критерию выборок [25]. Что касается преодоления второй трудности, то необходимо отметить статистические разработки по адаптации алгоритмов максимизации ожиданий к распределениям, отличающимся наличием так называемых тяжелых хвостов. Применение указанного алгоритма к данным доноров национального регистра США, в частности, выявило, что 44,65% гаплотипов европеоидных американцев принадлежат к разряду синглтонов, то есть являются уникальными. При этом доля представленности типов разновидностей гаплотипов в регистре относительно общего их количества у европеоидных граждан США составила лишь 23,45%. Однако в силу того, что 90% европеоидных американцев обладают одним из часто встречающихся (4,5% случаев) гаплотипов, 6,59-миллионного донорского пула оказывается достаточно для обеспечения 99,4% покрытия популяции [26].

Таким образом, расчет целевых показателей количества доноров осуществляют на основе математического моделирования, результат которого сильно зависит от характеристик исходных данных, и, в частности, данных HLA-типирования. Данные характеристики могут меняться в зависимости от методик редукции к тому или иному стандарту и тем самым влиять на работу математических моделей. Следовательно, можно заключить, что вопросы наполняемости регистра и расчета целевых ориентиров этого показателя достаточно тесно увязаны с проблематикой стандартизации применяемых методов HLA-типирования.

HLA-типирование в деятельности мировых регистров

В настоящий момент в научно-рецензируемой литературе отсутствуют данные о применении четких стандартизированных подходов к HLA-типированию в международном масштабе. Многовариантность регламентов определения HLA-генотипов сохраняется сразу по нескольким направлениям, на которых следует остановиться отдельно.

Наибольшей многовариантностью характеризуется уровень полноты информации о нуклеотидных последовательностях генов, кодирующих белки главного комплекса гистосовместимости (ГКГ), получаемой в процессе HLA-типирования. В настоящее время технологии типирования позволяют получать информацию о:

- нуклеотидных последовательностях, кодирующих наиболее значимые участки антиген-распознающих доменов белков ГКГ;
- полных нуклеотидных последовательностях, кодирующих антиген-распознающие домены;
- полных, без учета синонимичных вариантов, нуклеотидных последовательностях экзонов, кодирующих всю структуру белков ГКГ;
- полных, с учетом синонимичных вариантов, нуклеотидных последовательностях экзонов, кодирующих всю структуру белков ГКГ;
- полных, с учетом синонимичных вариантов, нуклеотидных последовательностях экзонов, кодирующих всю структуру белков ГКГ, и полных нуклеотидных последовательностях интронов генов ГКГ;
- полных, с учетом синонимичных вариантов, нуклеотидных последовательностях экзонов, кодирующих всю структуру белков ГКГ, и полных нуклеотидных последовательностях интронов генов ГКГ совместно с информацией об уровне экспрессии.

Имеющиеся данные по ведущимся научным разработкам, направленным на совмещение информации о нуклеотидных последовательностях генов HLA, отличающейся по уровню полноты (уровню разрешения), а также структура международной HLA-номенклатуры косвенно свидетельствуют о том, что в настоящее время в базах данных мировых регистров присутствуют данные типирования практически всех вышеперечисленных видов полноты [27, 28]. Иногда различные по степени полноты данные типирования находятся даже в рамках одного и того же регистра. Примером здесь может служить интернациональный регистр DKMS (Германия, Великобритания, Чили, Польша, Южная Африка, США), где, несмотря на шестилетний опыт использования стандарта типирования по шести классическим HLA-генам, германский массив данных по состоянию на 2019 г. все

еще характеризовался наличием более 100 000 доноров, типированных только по двум HLA-генам [29].

В итальянском регистре доноров костного мозга (по состоянию на 2017 г.) существует практика так называемых «первичных запросов» на поиск донора, в ходе которой факт совпадения устанавливается по данным HLA-типирования низкого разрешения. Указанную процедуру признавали полезной с точки зрения ускорения поиска совместимых доноров [30].

Регламентами NMDP предусматривается возможность ограничиться первыми двумя из представленных в списке выше уровней полноты информации о генах ГКГ при вступлении в регистр, однако при активации необходимо произвести типирование, ориентированное на полные нуклеотидные последовательности экзонов (3–4 пункт), что соответствует используемому в иностранных регламентах термину «высокое разрешение» [31]. Многовариантным является и перечень типлируемых белковых молекул главного комплекса гистосовместимости. К примеру, начиная с момента создания NMDP, первоначальные требования определяли в качестве обязательных лишь рецепторы HLA-A, HLA-B и DR. К 2005 г. добавилось требование дополнительно осуществлять типирование по HLA-C, в связи с тем в практический оборот вошел термин 8/8 MUD (Matched Unrelated Donor — Совместимый неродственный донор), указывающий на соответствующий стандарт совпадения. Спустя еще некоторое время стали появляться убедительные данные о значимости таких рецепторов, как DP, DQ, и в практический оборот стали постепенно вводить стандарт 10/10 MUD [32].

Обозначенные области регламентов и требований относятся к категории конечных результатов типирования, при этом сам технологический процесс их получения тоже характеризуется многовариантностью. В настоящее время выделяют несколько основных разновидностей технологий, которые могут быть использованы для HLA-типирования: PCR-SSP (полимеразная цепная реакция с праймерами, специфичными для последовательности), PCR-SSOP (полимеразная цепная реакция с олигонуклеотидными зондами, специфичными для последовательности), SBT (типирование на основе секвенирования), Next-generation SBT (SBT следующего поколения) [33–37]. При этом две последние технологии из данного перечня позволяют получить наиболее полные результаты генотипирования, а технологии PCR-SSP и PCR-SSOP сводят итоговый набор данных к информации о последовательностях антигенсвязывающих участков и зачастую их увязывают с каталогами часто встречающихся и хорошо документированных аллелей CWD. Последние призваны частично компенсировать ограниченность информации о нуклеотидном строении HLA-макромолекул (недостаточность разрешения) и используются в качестве шаблонов для направленного поиска в реакциях PCR [38].

В настоящее время благодаря усилиям таких организаций, как American Society for Histocompatibility and Immunogenetics (ASHI), European Federation for Immunogenetics (EFI CWD) и China Marrow Donor Program, каталоги CWD ведут в США, Евросоюзе и Китае [37–39].

Специальные аспекты функционирования западных регистров КМ и ГСК. Обеспечение национальной безопасности

Все рассмотренные нами ранее организационно-методические аспекты работы мировых регистров доноров костного

мозга и ГСК можно условно отнести к категории общих. Причина этого заключается в том, что они реализуются в процессе повседневного функционирования и не обладают исключительным характером. Однако, исходя из данных литературы, можно заключить, что методической проработке подвергают и так называемые специальные аспекты функционирования регистра — регламенты и программы функционирования в чрезвычайных условиях, к примеру, в условиях катастроф самого различного характера. В 2012 г. под эгидой WMDA были выпущены указания международным членам данной организации касательно осуществления плана противодействия природным, техногенным либо вызванным иным человеческим фактором чрезвычайным ситуациям [40].

В документе обрисован круг основных направлений организации противодействия негативным последствиям уже произошедшей либо разворачивающейся чрезвычайной ситуации. Обращает на себя внимание тот факт, что первый пункт носит предельно общий характер и подразумевает реакцию системы регистра на деструктивные процессы и явления, напрямую не связанные с нарушением его функционирования. В силу того, что подобного рода формулировка открывает возможность для предельно широких трактовок, достаточно логичным выглядит предположение о стремлении авторов документа заложить возможность разработки регламентов оказания масштабной помощи населению с привлечением ресурсов регистра. Одним из примеров повышенной востребованности донорского потенциала регистров костного мозга в условиях воздействия неблагоприятных факторов и катастроф служит ситуация массового радиационного облучения в диапазоне 5–10 Грей, при которой трансплантация костного мозга будет обладать жизнеспасающим характером. Потенциальным дополнительным свидетельством, указывающим на возможность проработки сценариев противодействия радиационному поражению, служит расписанный в документе стратегический план, первый же пункт которого указывает на важность формирования системы приоритетности отработки рейтинга потенциальных заявок на трансплантацию в кризисных условиях. Теоретически, в условиях массового облучения такого рода приоритезация может иметь очень важное значение по причине невозможности одновременного удовлетворения большого количества потенциальных реципиентов и необходимости принимать непростые решения о задействовании донорских ресурсов в том либо ином направлении.

Кроме этого, необходимо отметить, что такую имеющую прямое отношение к регистрам тематику, как возможность создания банков КМ и ГСК, предназначенных в том числе для аутотрансплантации, обсуждали в прессе в связи с ядерной катастрофой на Фукусиме. Согласно сообщению издания *Scienceinsider*, группа японских медицинских экспертов 15 апреля 2011 г. направила письмо в журнал *The Lancet*, в котором выразила потребность в организации банка ГСК для коллектива работников станции [41]. По мнению авторов, такого рода мера призвана снизить негативные последствия возможного получения высоких доз облучения. В качестве подтверждения позиции авторов письма *Scienceinsider* приводит слова эксперта по трансплантации Nelson Chao (Duke University in Durham, North Carolina), заявившего о несомненной пользе такого рода мер для преодоления последствий радиационного облучения, сопряженного с терапией онкологических заболеваний.

Косвенным свидетельством адаптированности глобальных регистров под сценарии ядерных катастроф выступают некоторые любопытные факты, связанные с самим моментом исторического основания национального регистра доноров костного мозга США. Действительно, в 1984 г., несмотря на огромный личный энтузиазм и обширные политические возможности, одному из главных идейных вдохновителей создания национального регистра США, конгрессмену Альберту Гору (впоследствии занявшему пост вице-президента США), не удалось преодолеть сопротивления администрации Белого Дома, посчитавшего данную инициативу преждевременной. Поддержки не удалось добиться даже в ходе проведения специальной координационной встречи, организованной под эгидой NIH, и идею создания регистра реализовали лишь в 1986 г. благодаря выделению ВМФ США бюджета в 1,2 млн долларов. Интересен тот факт, что обо всех нюансах финансовых договоренностей был информирован глава регистра трансплантации американского военно-морского флота [42]. С учетом стратегической значимости использования атомных энергетических установок на кораблях, составляющих основу ударной силы американского флота, данный факт может указывать на наличие специальных мотивов создания самого обширного мирового регистра КМ и ГСК, связанных в том числе с преодолением последствий облучения личного состава.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящем обзоре рассмотрены литературные данные о многолетнем мировом опыте использования регистров костного мозга и ГСК, касающиеся общих и специальных организационно-методических аспектов их функционирования. Указанные данные были подвергнуты критическому рассмотрению, и их достоверность и практическая ценность не вызывает каких-либо принципиальных вопросов.

В частности, большой интерес с точки зрения имплементации подобного рода информационных систем (регистров доноров костного мозга, ГСК и т. п.) в РФ представляет информация о высокой отзывчивости граждан в ответ на программы популяризации донорства костного мозга, особенностях организации

рекрутинга, требованиях к численности регистра с учетом многонациональности и неоднородности этнического состава и алгоритмов их статистической аппроксимации. В контексте технологического обеспечения обращают на себя внимание сведения относительно разнообразия алгоритмов поиска совместимых доноров, в том числе и при применении альтернативных источников трансплантационного материала, таких как Cord Blood Unit (единицы пуповинной крови) и Peripheral Blood Stem Cells (периферические стволовые гемопоэтические клетки), а также на факт адаптированности глобальных регистров к разнородному составу методологий HLA-типирования. Особую важность представляют сведения о потенциальной связи регистров КМ и ГСК с проблемой обеспечения национальной безопасности, в том числе и в контексте предохранения населения от последствий катастроф, ЧП и террористических акций, сопровождающихся развитием у пострадавших костномозговой формы лучевой болезни. Отдельного упоминания в этом отношении заслуживает факт вынесения в публичное медийное пространство научной аргументации в пользу создания биобанков КМ и ГСК для контингентов повышенного риска в части наличия фактора радиационного облучения.

Актуальность представленных в обзоре сведений и их практическая значимость подтверждается фактом слабой представленности тематики деятельности отечественных регистров доноров костного мозга и, в частности, Федерального регистра доноров костного мозга и ГСК в российской научной литературе. В настоящее время такие публикации касаются в основном правовых аспектов деятельности регистров [43, 44], констатации необходимости их создания [45] и практических результатов функционирования лишь одного регистра РМНПЦ «Росплазма» ФМБА России [16].

На основании вышеизложенного уместно выдвинуть гипотезу, что последующее накопление пула отечественных публикаций, касающихся российского опыта в данной сфере, позволит полноценно использовать представленные в данном обзоре зарубежные научные данные в качестве основы для сравнения и организации продуктивной дискуссии относительно оптимальных путей развития Федерального регистра доноров костного мозга и ГСК.

Литература

1. Atlas LD. The National Marrow Donor Program in 2006: constants and challenges. *Transfusion*. 2006; 46 (7): 1080–4. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.00889.x. PMID: 16836552.
2. Grewal SS, Barker JN, Davies SM, Wagner JE. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? *Blood*. 2003; 101: 4233–44.
3. Switzer GE, Dew MA, Stukas AA, Goycoolea JM, Hegland J, Simmons RG. Factors associated with attrition from a national bone marrow registry. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 24 (3): 313–9. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701884. PMID: 10455372.
4. Larson EB, Chestnut TM, Beatty PG, Slichter S. The first-year costs of establishing an unrelated bone marrow donor registry. *Transfusion*. 1990; 30 (2): 138–41. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1990.30290162899.x.
5. Ballen KK, King RJ, Chitphakdithai P, Bolan CD Jr, Agura E, Hartzman RJ, et al. The national marrow donor program 20 years of unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14 (9): 2–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.05.017. PMID: 18721774.
6. Flickinger GH, Hsu S, Yu N, Lebedeva TV, Dong W, Barone J, et al. 1-OR: HLA-typing of DNA from buccal swab and dried blood samples following prolonged storage at room temperature. *Human Immunology*. 2013; 74: 1. ISSN 0198-8859. DOI: 10.1016/j.humimm.2013.08.012.
7. Cacioppo JT, Gardner WL. What underlies medical donor attitudes and behavior? *Health Psychol*. 1993; 12: 269–71.
8. Glasgow ME, Bello G. Bone marrow donation: factors influencing intentions in African Americans. *Oncol Nurs Forum*. 2007; 34: 369–77.
9. Sanner MA. Registered bone marrow donors' views on bodily donations. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 19: 67–76.
10. Laver JH, Hulsey TC, Jones JP, Gautreaux M, Barredo JC, Abboud MR. Assessment of barriers to bone marrow donation by unrelated African-American potential donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001; 7: 45–8.
11. Klinge RS, Aune KS. Effects of a daytime serial and a public service announcement in promoting cognitions, attitudes, and behaviors related to bone-marrow testing. *Health Commun*. 1994; 6: 225–45.

12. Sarason IG, Sarason BR, Slichter SJ, Beatty PG, Meyer DM, Bolgiano DC. Increasing participation of blood donors in a bone-marrow registry. *Health Psychol.* 1993; 12: 272–6.
13. Studts J, Ruberg J, McGuffin S, et al. Decisions to register for the National Marrow Donor Program: rational vs emotional appeals. *Bone Marrow Transplant.* 2010; 45: 422–8. DOI: 10.1038/bmt.2009.174.
14. Barriga F, Solloch UV, Giani A, Palma J, Wietstruck A, Sarmiento M, et al. 5 years DKMS Chile: approach, results and impact of the first unrelated stem cell donor center in Chile. *Front Med (Lausanne).* 2023; 10: 1236506. DOI: 10.3389/fmed.2023.1236506. PMID: 37901400. PMCID: PMC10601464.
15. Tiwari AK, Mishra VC, Tiwari A, Dorwal P, Gupta K, Chandra D, et al. Matched unrelated donor hematopoietic progenitor cell transplantation: A report based on a single registry in India. *Leuk Res Rep.* 2019; 11: 17–20. DOI: 10.1016/j.lrr.2019.03.003. PMID: 30963025. PMCID: PMC6434059.
16. Логинава М. А., Парамонов И. В. Опыт работы регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток. *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.* 2014; 13 (1): 9–12. EDN SCMRXC.
17. Confer DL. The National Marrow Donor Program. Meeting the needs of the medically underserved. *Cancer.* 2001; 91 (1): 274–8. DOI: 10.1002/1097-0142(20010101)91:1+<274::aid-cnrcr18>3.0.co;2-e. PMID: 11148593.
18. Monaghan M, Yi QL, Green M, Campbell T, Weiss JT, Dibdin N, et al. Factors associated with registrant availability for unrelated adult donor hematopoietic stem cell donation: Analysis of the stem cell registry at Canadian Blood Services. *Transfusion.* 2021; 61 (1): 24–8. DOI: 10.1111/trf.16129. PMID: 33084098.
19. Schmidt A, Amer B, Halet M, et al. Qualifications and training of adult stem cell donor recruiters: recommendations by the World Marrow Donor Association. *Bone Marrow Transplant.* 2013; 48: 148–50. DOI: 10.1038/bmt.2012.98.
20. Pidala J, Mupfudze TG, Payton T, Barker J, Perales MA, Shaw BE, et al. Urgent time to allogeneic hematopoietic cell transplantation: a national survey of transplant physicians and unrelated donor search coordinators facilitated by the histocompatibility advisory group to the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019; 25 (12): 2501–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.08.002. PMID: 31419569. PMCID: PMC7307219.
21. Hashimoto S, Nakajima F, Imanishi T, Kawai Y, Kato K, Kimura T, et al. Implications of HLA diversity among regions for bone marrow donor searches in Japan. *HLA.* 2020; 96 (1): 24–42. DOI: 10.1111/tan.13881. PMID: 32222025.
22. Aljurf M, Weisdorf D, Alfraih F, Szer J, Müller C, Confer D, et al. Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges facing emerging alternate donor registries. *Bone Marrow Transplant.* 2019; 54 (8): 1179–88. DOI: 10.1038/s41409-019-0476-6. PMID: 30778127. PMCID: PMC6760540.
23. Halagan M, Manor S, Shriki N, Yaniv I, Zisser B, Madbouly A, et al. East Meets West-Impact of Ethnicity on Donor Match Rates in the Ezer Mizion Bone Marrow Donor Registry. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2017; 23 (8): 1381–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.04.005. PMID: 28396163.
24. Bishara A, Manor S, Tanous M, Eitziel Y, Cereb N, Zisser B. Identification and characterization of 122 novel HLA alleles in bone marrow donors recruited to the Ezer Mizion Bone Marrow Donor Registry. *HLA.* 2023; 101 (5): 507–12. DOI: 10.1111/tan.14933. PMID: 36480313.
25. Kollman C, Maiers M, Gragert L, Müller C, Setterholm M, Oudshoorn M, et al. Estimation of HLA-A, -B, -DRB1 haplotype frequencies using mixed resolution data from a National Registry with selective retyping of volunteers. *Hum Immunol.* 2007; 68 (12): 950–8. DOI: 10.1016/j.humimm.2007.10.009. PMID: 18191722.
26. Slater N, Louzoun Y, Gragert L, Maiers M, Chatterjee A, Albrecht M. Power laws for heavy-tailed distributions: modeling allele and haplotype diversity for the national marrow donor program. *PLoS Comput Biol.* 2015; 11 (4): e1004204. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004204. PMID: 25901749. PMCID: PMC4406525.
27. Spellman S, Setterholm M, Maiers M, et al. Advances in the selection of HLA-compatible donors: refinements in HLA typing and matching over the first 20 years of the National Marrow Donor Program Registry. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2008; 14 (9): 37–44.
28. Paunic V, Gragert L, Schneider J, Muller C, Maiers M. Charting improvements in US registry HLA typing ambiguity using a typing resolution score. *Hum Immunol.* 2016; 77 (7): 542–9.
29. Schmidt AH, Sauter J, Baier DM, Daiss J, Keller A, Klussmeier A, et al. Immunogenetics in stem cell donor registry work: The DKMS example (Part 1). *Int J Immunogenet.* 2020; 47 (1): 13–23. DOI: 10.1111/iji.12471. PMID: 31903698. PMCID: PMC7003907.
30. Picardi A, Arcese W, Pollichieni S, Di Piazza F, Mangione I, Gallina AM, et al. The Rome Transplant Network model compared to the Italian Bone Marrow Donor Registry activity for unrelated donor search process and transplant efficiency for hematologic malignancy. *Transfusion.* 2017; 57 (7): 1734–43. DOI: 10.1111/trf.14131. PMID: 28608367.
31. Bray RA, Hurley CK, Kamani NR, Woolfrey A, Müller C, Spellman S, et al. National Marrow Donor Program HLA Matching Guidelines for Unrelated Adult Donor Hematopoietic Cell Transplants. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.* 2008; 14 (9): 45–53. ISSN 1083-8791. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.06.014.
32. Petersdorf EW. Immunogenetics of unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Immunol.* 2006; 18: 559–64.
33. Fasano R, et al. Genotyping applications for transplantation and transfusion management: the Emory experience. *Arch Pathol Lab Med.* 2017; 141 (3): 329–40. DOI: 10.5858/arpa.2016-0277-SA.
34. Nikolaou K, Kalatzis FG, Giannakeas N, Markoula S, Chatzikyriakidou A, Georgiou I, Fotiadis DI. Polymerase chain reaction (PCR) and sequence specific oligonucleotide probes (SSOP) genotyping assay for detection of genes associated with rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2010; 2010: 6202–5. DOI: 10.1109/IEMBS.2010.5627739. PMID: 21097159.
35. Wittig M, Anmarkrud J, Kässens J, Koch S, Forster M, Ellinghaus E, et al. Development of a high-resolution NGS-based HLA-typing and analysis pipeline. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43: e70. DOI: 10.1093/nar/gkv184.
36. Robinson J, Halliwell J, Hayhurst J, Flicek P, Parham P, Marsh S. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43: D423–D431. DOI: 10.1093/nar/gku1161.
37. Sanchez-Mazas A, Nunes JM, Middleton D, et al. Common and well-documented HLA alleles over all of Europe and within European sub-regions: a catalogue from the European Federation for Immunogenetics. *HLA.* 2017; 89 (2): 104–13.
38. Mack SJ, Cano P, Hollenbach JA, et al. Common and well-documented HLA alleles: 2012 update to the CWD catalogue. *Tissue Antigens.* 2013; 81 (4): 194–203.
39. He Y, Li J, Mao W, et al. HLA common and well-documented alleles in China. *HLA.* 2018; 92 (4): 199–205.
40. Pingel J, Case C Jr, Amer B, Hornung RA 3rd, Schmidt AH. Quality Assurance Working Group of the World Marrow Donor Association. World marrow donor association crisis response, business continuity, and disaster recovery guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18 (12): 1785–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.006. PMID: 22967871.
41. Kaiser J. Should Japan Bank Stem Cells From Fukushima Nuclear Workers? [cited 2023 November 2]. Available from: <https://www.science.org/content/article/should-japan-bank-stem-cells-fukushima-nuclear-workers>.
42. McCullough J, Perkins HA, Hansen J. The National Marrow Donor Program with emphasis on the early years. *Transfusion.* 2006; 46 (7): 1248–55. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.00842.x. PMID: 16836575.
43. Постникова Н. С. Планируемые изменения законодательства о трансплантации тканей и органов. Какие сложности вызовет вступление в силу нового федерального закона в области трансплантации? Процедура получения согласия пациентов, не включенных в регистры доноров. Правовые вопросы в здравоохранении. 2015; 8: 22–35. EDN UEKXND.
44. Галева Г. Р. Некоторые аспекты предлагаемых изменений законодательства в области трансплантации органов в России. Проект федерального закона «О донорстве органов человека и их трансплантации». Вестник Волжского университета имени В. Н. Татищева. 2014; 4 (81): 119–24. EDN TFLXNH.
45. Иванова Г. Ю., Туснолобова С. Д. Необходимость создания Федерального регистра доноров костного мозга в Российской Федерации. Студенческий вестник. 2022; 47–5 (239): 31–2. EDN QXXTKK.

References

1. Atlas LD. The National Marrow Donor Program in 2006: constants and challenges. *Transfusion*. 2006; 46 (7): 1080–4. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.00889.x. PMID: 16836552.
2. Grewal SS, Barker JN, Davies SM, Wagner JE. Unrelated donor hematopoietic cell transplantation: marrow or umbilical cord blood? *Blood*. 2003; 101: 4233–44.
3. Switzer GE, Dew MA, Stukas AA, Goycoolea JM, Hegland J, Simmons RG. Factors associated with attrition from a national bone marrow registry. *Bone Marrow Transplant*. 1999; 24 (3): 313–9. DOI: 10.1038/sj.bmt.1701884. PMID: 10455372.
4. Larson EB, Chestnut TM, Beatty PG, Slichter S. The first-year costs of establishing an unrelated bone marrow donor registry. *Transfusion*. 1990; 30 (2): 138–41. DOI: 10.1046/j.1537-2995.1990.30290162899.x.
5. Ballen KK, King RJ, Chitphakdithai P, Bolan CD Jr, Agura E, Hartzman RJ, et al. The national marrow donor program 20 years of unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14 (9): 2–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.05.017. PMID: 18721774.
6. Flickinger GH, Hsu S, Yu N, Lebedeva TV, Dong W, Barone J, et al. 1-OR: HLA-typing of DNA from buccal swab and dried blood samples following prolonged storage at room temperature. *Human Immunology*. 2013; 74: 1. ISSN 0198-8859. DOI: 10.1016/j.humimm.2013.08.012.
7. Cacioppo JT, Gardner WL. What underlies medical donor attitudes and behavior? *Health Psychol*. 1993; 12: 269–71.
8. Glasgow ME, Bello G. Bone marrow donation: factors influencing intentions in African Americans. *Oncol Nurs Forum*. 2007; 34: 369–77.
9. Sanner MA. Registered bone marrow donors' views on bodily donations. *Bone Marrow Transplant*. 1997; 19: 67–76.
10. Laver JH, Hulsey TC, Jones JP, Gautreaux M, Barredo JC, Abboud MR. Assessment of barriers to bone marrow donation by unrelated African-American potential donors. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001; 7: 45–8.
11. Klinge RS, Aune KS. Effects of a daytime serial and a public service announcement in promoting cognitions, attitudes, and behaviors related to bone-marrow testing. *Health Commun*. 1994; 6: 225–45.
12. Sarason IG, Sarason BR, Slichter SJ, Beatty PG, Meyer DM, Bolgiano DC. Increasing participation of blood donors in a bone-marrow registry. *Health Psychol*. 1993; 12: 272–6.
13. Studts J, Ruberg J, McGuffin S, et al. Decisions to register for the National Marrow Donor Program: rational vs emotional appeals. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45: 422–8. DOI: 10.1038/bmt.2009.174.
14. Barriga F, Solloch UV, Giani A, Palma J, Wietstruck A, Sarmiento M, et al. 5 years DKMS Chile: approach, results and impact of the first unrelated stem cell donor center in Chile. *Front Med (Lausanne)*. 2023; 10: 1236506. DOI: 10.3389/fmed.2023.1236506. PMID: 37901400. PMCID: PMC10601464.
15. Tiwari AK, Mishra VC, Tiwari A, Dorwal P, Gupta K, Chandra D, et al. Matched unrelated donor hematopoietic progenitor cell transplantation: A report based on a single registry in India. *Leuk Res Rep*. 2019; 11: 17–20. DOI: 10.1016/j.lrr.2019.03.003. PMID: 30963025. PMCID: PMC6434059.
16. Loginova MA, Paramonov IV. Experience gained in the activity of the Potential Hematopoietic Stem Cells Donor Registry. *Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology*. 2014; 13 (1): 9–12. EDN SCMRX. Russian.
17. Confer DL. The National Marrow Donor Program. Meeting the needs of the medically underserved. *Cancer*. 2001; 91 (1): 274–8. DOI: 10.1002/1097-0142(20010101)91:1+<274::aid-cnrcr18>3.0.co;2-e. PMID: 11148593.
18. Monaghan M, Yi QL, Green M, Campbell T, Weiss JT, Dibdin N, et al. Factors associated with registrant availability for unrelated adult donor hematopoietic stem cell donation: Analysis of the stem cell registry at Canadian Blood Services. *Transfusion*. 2021; 61 (1): 24–8. DOI: 10.1111/trf.16129. PMID: 33084098.
19. Schmidt A, Amer B, Halet M, et al. Qualifications and training of adult stem cell donor recruiters: recommendations by the World Marrow Donor Association. *Bone Marrow Transplant*. 2013; 48: 148–50. DOI: 10.1038/bmt.2012.98.
20. Pidala J, Mupfudze TG, Payton T, Barker J, Perales MA, Shaw BE, et al. Urgent time to allogeneic hematopoietic cell transplantation: a national survey of transplant physicians and unrelated donor search coordinators facilitated by the histocompatibility advisory group to the National Marrow Donor Program. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019; 25 (12): 2501–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.08.002. PMID: 31419569. PMCID: PMC7307219.
21. Hashimoto S, Nakajima F, Imanishi T, Kawai Y, Kato K, Kimura T, et al. Implications of HLA diversity among regions for bone marrow donor searches in Japan. *HLA*. 2020; 96 (1): 24–42. DOI: 10.1111/tan.13881. PMID: 32222025.
22. Aljurf M, Weisdorf D, Alfraih F, Szer J, Müller C, Confer D, et al. Worldwide Network for Blood & Marrow Transplantation (WBMT) special article, challenges facing emerging alternate donor registries. *Bone Marrow Transplant*. 2019; 54 (8): 1179–88. DOI: 10.1038/s41409-019-0476-6. PMID: 30778127. PMCID: PMC6760540.
23. Halagan M, Manor S, Shriki N, Yaniv I, Zisser B, Madbouly A, et al. East Meets West-Impact of Ethnicity on Donor Match Rates in the Ezer Mizion Bone Marrow Donor Registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017; 23 (8): 1381–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.04.005. PMID: 28396163.
24. Bishara A, Manor S, Tanous M, Etiele Y, Cereb N, Zisser B. Identification and characterization of 122 novel HLA alleles in bone marrow donors recruited to the Ezer Mizion Bone Marrow Donor Registry. *HLA*. 2023; 101 (5): 507–12. DOI: 10.1111/tan.14933. PMID: 36480313.
25. Kollman C, Maiers M, Gragert L, Müller C, Setterholm M, Oudshoorn M, et al. Estimation of HLA-A, -B, -DRB1 haplotype frequencies using mixed resolution data from a National Registry with selective retyping of volunteers. *Hum Immunol*. 2007; 68 (12): 950–8. DOI: 10.1016/j.humimm.2007.10.009. PMID: 18191722.
26. Slater N, Louzoun Y, Gragert L, Maiers M, Chatterjee A, Albrecht M. Power laws for heavy-tailed distributions: modeling allele and haplotype diversity for the national marrow donor program. *PLoS Comput Biol*. 2015; 11 (4): e1004204. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1004204. PMID: 25901749. PMCID: PMC4406525.
27. Spellman S, Setterholm M, Maiers M, et al. Advances in the selection of HLA-compatible donors: refinements in HLA typing and matching over the first 20 years of the National Marrow Donor Program Registry. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2008; 14 (9): 37–44.
28. Paunic V, Gragert L, Schneider J, Muller C, Maiers M. Charting improvements in US registry HLA typing ambiguity using a typing resolution score. *Hum Immunol*. 2016; 77 (7): 542–9.
29. Schmidt AH, Sauter J, Baier DM, Daiss J, Keller A, Klussmeier A, et al. Immunogenetics in stem cell donor registry work: The DKMS example (Part 1). *Int J Immunogenet*. 2020; 47 (1): 13–23. DOI: 10.1111/iji.12471. PMID: 31903698. PMCID: PMC7003907.
30. Picardi A, Arcese W, Pollichieni S, Di Piazza F, Mangione I, Gallina AM, et al. The Rome Transplant Network model compared to the Italian Bone Marrow Donor Registry activity for unrelated donor search process and transplant efficiency for hematologic malignancy. *Transfusion*. 2017; 57 (7): 1734–43. DOI: 10.1111/trf.14131. PMID: 28608367.
31. Bray RA, Hurley CK, Kamani NR, Woolfrey A, Müller C, Spellman S, et al. National Marrow Donor Program HLA Matching Guidelines for Unrelated Adult Donor Hematopoietic Cell Transplants. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2008; 14 (9): 45–53. ISSN 1083-8791. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.06.014.
32. Petersdorf EW. Immunogenetics of unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Immunol*. 2006; 18: 559–64.
33. Fasano R, et al. Genotyping applications for transplantation and transfusion management: the Emory experience. *Arch Pathol Lab Med*. 2017; 141 (3): 329–40. DOI: 10.5858/arpa.2016-0277-SA.
34. Nikolaou K, Kalatzis FG, Giannakeas N, Markoula S, Chatzikyriakidou A, Georgiou I, Fotiadis DI. Polymerase chain reaction (PCR) and sequence specific oligonucleotide probes (SSOP) genotyping assay for detection of genes associated with rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2010; 2010: 6202–5. DOI: 10.1109/IEMBS.2010.5627739. PMID: 21097159.
35. Wittig M, Anmarkrud J, Kässens J, Koch S, Forster M, Ellinghaus E, et al. Development of a high-resolution NGS-based HLA-typing

- and analysis pipeline. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43: e70. DOI: 10.1093/nar/gkv184.
36. Robinson J, Halliwell J, Hayhurst J, Flicek P, Parham P, Marsh S. The IPD and IMGT/HLA database: allele variant databases. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43: D423–D431. DOI: 10.1093/nar/gku1161.
 37. Sanchez-Mazas A, Nunes JM, Middleton D, et al. Common and well-documented HLA alleles over all of Europe and within European sub-regions: a catalogue from the European Federation for Immunogenetics. *HLA.* 2017; 89 (2): 104–13.
 38. Mack SJ, Cano P, Hollenbach JA, et al. Common and well-documented HLA alleles: 2012 update to the CWD catalogue. *Tissue Antigens.* 2013; 81 (4): 194–203.
 39. He Y, Li J, Mao W, et al. HLA common and well-documented alleles in China. *HLA.* 2018; 92 (4): 199–205.
 40. Pingel J, Case C Jr, Amer B, Hornung RA 3rd, Schmidt AH. Quality Assurance Working Group of the World Marrow Donor Association. World marrow donor association crisis response, business continuity, and disaster recovery guidelines. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18 (12): 1785–9. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.08.006. PMID: 22967871.
 41. Kaiser J. Should Japan Bank Stem Cells From Fukushima Nuclear Workers? [cited 2023 November 2]. Available from: <https://www.science.org/content/article/should-japan-bank-stem-cells-fukushima-nuclear-workers>.
 42. McCullough J, Perkins HA, Hansen J. The National Marrow Donor Program with emphasis on the early years. *Transfusion.* 2006; 46 (7): 1248–55. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2006.00842.x. PMID: 16836575.
 43. Postnikova NS. Planiruemye izmeneniya zakonodatel'stva o transplantatsii tkaney i organov. Kakie slozhnosti vyzovet vstuplenie v silu novogo federal'nogo zakona v oblasti transplantatsii? Protседura polucheniya soglasiya patsientov, ne vkluchennykh v registry donorov. *Pravovye voprosy v zdravookhraneni.* 2015; 8: 22–35. EDN UEKKHD. Russian.
 44. Galeeva GR. Some aspects of the proposed legislative changes in organ transplantation in Russia. The draft federal law «On the donation of human organs and transplantation». *Vestnik of Volga Region University named after VN Tatishchev.* 2014; 4 (81): 119–24. EDN TFYLHX. Russian.
 45. Ivanova GYu, Tusnolobova SD. Neobkhodimost' sozdaniya Federal'nogo registra donorov kostnogo mozga v Rossiyskoy Federatsii. *Studencheskiy vestnik.* 2022; 47–5 (239): 31–2. EDN QXXTKK. Russian.