

Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток*

Б.В. Афанасьев¹, Л.С. Зубаровская¹, А.Л. Алянский¹, О.В. Паина¹, А.С. Боровкова¹,
Е.В. Кузьмич¹, Т.А. Быкова¹, Р.В. Деев², А.А. Исаев²

¹Научно-исследовательский институт детской гематологии, онкологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6–8;

²ПАО «Институт стволовых клеток человека»; Россия, 119333, Москва, Олимпийский просп., 18/1

Контактные данные: Борис Владимирович Афанасьев bmt-director@spb-gmi.ru

Выбор донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), оптимально соответствующего реципиенту, является одним из основных условий успешности проведения аллогенной трансплантации и складывается из рассмотрения особенностей реципиента и предполагаемого донора, индивидуальные характеристики которых определяют тактику выполнения процедуры. Основными из них являются характер заболевания реципиента, совместимость по генам HLA-системы, тип донора (родственный, неродственный), источник ГСК (костный мозг, периферические стволовые клетки крови, пуповинная кровь). При гаплоидентичной трансплантации ГСК особое значение имеют возраст донора (до 30 лет), мужской пол, NIMA-несовместимость, наличие NK-аллореактивности. В настоящее время для каждого пациента, имеющего показания к аллогенной трансплантации, может быть найден донор, при этом последовательно должны быть рассмотрены следующие варианты: совместимый родственный донор; совместимый неродственный донор; частично совместимый неродственный донор (8/10 или 9/10); гаплоидентичный донор; пуповинная кровь; совместимый родственный донор после *in vitro* фертилизации с предимплантационной генетической диагностикой.

Ключевые слова: аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, донор, костный мозг, пуповинная кровь

DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-3-30-36

Selection of donor of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

B.V. Afanasiev¹, L.S. Zubarovskaya¹, A.L. Alyanskiy¹, O.V. Paina¹, A.S. Borovkova¹,
Ye. V. Kuzmich¹, T.A. Bykova¹, R.V. Deev², A.A. Isaev²

¹Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Ministry of Health of Russia; 6–8 L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia; ²Human Stem Cells Institute; 18/1 Olimpiysky prospect, Moscow, 129110, Russia

Selection of donor is the basis for success of allogeneic hematopoietic stem cell (HSC) transplantation (allo-HSCT). It needs to consider the individual characteristics of recipient and donor. The main of these are -disease, the HLA-matching, type of donor (related, unrelated), the source of HSC (BM, PBSC, umbilical cord blood). For haplo-HSCT particular importance are donor age below 30 years, male, NIMA incompatibility, NK-allo reactivity. Currently, for each patient, having indications for allo-HSCT, can be found allogeneic HSC donor. The following possibilities may be considered consequentially: a matched related donor; matched unrelated donor; partially matched unrelated donor (9/10 or 8/10); haploidentical donor; umbilical cord blood; matched sibling donor after *in vitro* fertilization – preimplantation genetic diagnosis.

Key words: allogenic hematopoietic stem cell transplantation, donor, bone marrow, umbilical cord blood

Актуальность

Выбор донора гемопоэтических стволовых клеток (ГСК), оптимально соответствующего реципиенту, является одним из основополагающих условий успешности проведения аллогенной трансплантации ГСК (алло-ТГСК). Ежегодно в Европе выполняется около 30 000 ТГСК различного вида, из них около 20 % у детей и под-

ростков. Рост количества алло-ТГСК в большей степени связан с увеличением числа трансплантаций от неродственного донора. В то же время наблюдается увеличение количества алло-ТГСК от родственных доноров, в том числе имеющих совместимость только по одному гаплотипу HLA-системы человека (гаплоидентичные доноры) (рис. 1).

*Оригинальная лекция, подготовлена по данным доклада, представленного на Конгрессе SIOP Asia – 2016. Публикуется впервые в нашем журнале.

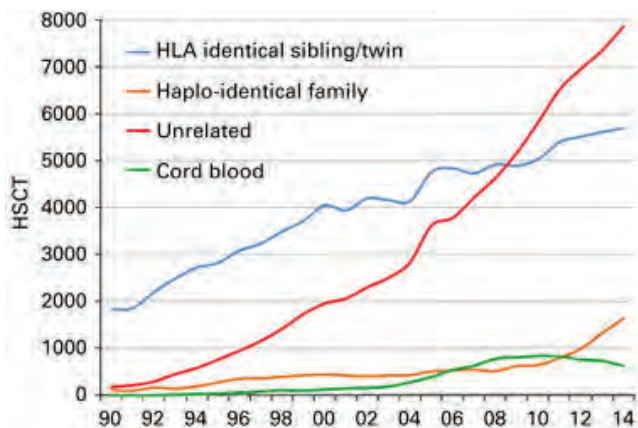


Рис. 1. Абсолютное количество алло-ТГСК в Европе в 1990–2014 гг. из различных источников: родственный, гаплоидентичный, неродственный доноры, пуповинная кровь [1]

В зависимости от донора ТГСК делятся на аутологичную, когда донором является реципиент, и аллогенную, при которой ГСК получают от родственных и неродственных доноров.

Внедрение различных видов ТГСК как метода лечения злокачественных и незлокачественных заболеваний в первую очередь связано с расширением спектров доступных доноров и методов заготовки ГСК для проведения трансплантации. Это может быть прослежено, например, по динамике внедрения различных видов ТГСК в Российской Федерации (РФ) группой EBMT CIC 725 (НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачёвой) (таблица).

Основные этапы внедрения различных видов ТГСК в РФ группой EBMT CIC 725

Год	Этап внедрения ТГСК
1990	Первая аутологичная ТГСК
1991	Первая в РФ алло-ТГСК у ребенка
2000	Первая регистрация в Европейской группе по трансплантации крови и костного мозга (European group for Blood Transplantation and Bone Marrow – EBMT) алло-ТГСК с помощью периферических стволовых клеток крови (ПСКК) от неродственного донора из клиники РФ
2006	Начало применения алло-ТГСК от гаплоидентичного донора
2016	Первая в РФ алло-ТГСК от донора, рожденного после IVF-PGD*

Примечание. * – *in vitro* фертилизация с предимплантационной генетической диагностикой (*in vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis*).

Особенностью проведения алло-ТГСК является то, что выбор донора зачастую не имеет альтернативы, поскольку практически всегда ограничен небольшим числом совместимых по генам HLA-системы доноров либо представлен единственным родственным или неродственным донором.

Несмотря на это, процесс выбора донора для алло-ТГСК имеет поэтапный характер и складывается из рассмотрения особенностей реципиента и предполагаемого донора, индивидуальные характеристики которых определяют тактику выполнения трансплантации (рис. 2).



Рис. 2. Факторы, влияющие на выбор донора для алло-ТГСК. КМ – костный мозг

Для реципиента этими особенностями являются диагноз и стадия заболевания (злокачественное/незлокачественное, рецидив/ремиссия), физическое состояние, характер предшествующей терапии, национальность (при многонациональном составе потенциальных доноров).

Для аллогенного донора в первую очередь анализируется степень совместимости с реципиентом по генам HLA-системы, что является решающим фактором, определяющим успех алло-ТГСК. Родственные или неродственные доноры могут быть полностью или частично совместимыми, а также гаплоидентичными (родственные). Возможность нахождения совместимого по генам HLA-системы родственного донора составляет не более 25 %.

В нашем исследовании при алло-ТГСК у детей с острым миелоидным (ОМЛ) и острым лимфобластным (ОЛЛ) лейкозом не выявлены существенные различия в зависимости от типа донора, 5-летняя общая выживаемость (ОВ) составила 62 и 20 % при трансплантации от родственного донора, 54 и 5 % – от неродственного донора, 49 и 21 % – от гаплоидентичного донора соответственно в ремиссии и рецидиве заболевания (рис. 3).

В настоящее время при выборе донора для алло-ТГСК закономерно более детальное обсуждение вопроса: какой донор лучше – совместимый родственный, совместимый неродственный или гаплоидентичный?

Совместимость по генам HLA-системы

Не вызывает сомнения, что создание регистров неродственных доноров во многих странах мира с объе-



Рис. 3. ОВ детей с ОМЛ и ОЛЛ в зависимости от стадии заболевания и типа донора (n = 361)

динением данных в единую базу, насчитывающую в настоящее время около 30 млн потенциальных доноров, привело к значительным изменениям условий для выполнения алло-ТГСК. Внедрение методов молекулярно-биологического HLA-типирования доноров, позволяющее определить их совместимость с реципиентом до уровня не только генного, но и аллельного соответствия, практически нивелировало различия в отдаленных результатах алло-ТГСК от родственного и неродственного донора. Так, при совпадении пары донор–реципиент 9–10/10 HLA-аллелей (локусы HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1), установленном методом молекулярно-биологического HLA-типирования с высоким разрешением доноров, ОВ детей с ОЛЛ во 2-й и 3-й ремиссиях составила 78 и 67 % соответственно [2]. При этом показано, что ОВ пациентов после алло-ТГСК от полностью совместимых (10/10) неродственных доноров, активированных в национальных регистрах, достоверно превышает ОВ

после трансплантации от неродственных аллогенных доноров из международных регистров ($p = 0,047$) (рис. 4) [3].

Формирование большой сети регистров не решило проблему нахождения совместимого по генам HLA-системы донора для всех пациентов, нуждающихся в алло-ТГСК. Подбор неродственного донора с оптимальными характеристиками невозможен для 30 % пациентов, что обусловлено аллельным полиморфизмом генов HLA-системы и зависит от этнического состава страны проживания реципиента и нахождения регистра [4].

Поиск доноров ГСК из банков пуповинной крови также ограничен из-за сложности выбора при допустимой совместимости 4/6 генов HLA-системы человека, а также ввиду частого несоответствия веса тела реципиента и содержания CD34⁺-клеток в образцах пуповинных клеток донора.

При отсутствии полностью совместимого неродственного донора обсуждаются варианты допустимой несовместимости по генам HLA-системы I класса – HLA-A, HLA-B, HLA-C и/или II класса – HLA-DRB1, HLA-DQ, HLA-DP, при которых результаты алло-ТГСК статистически не отличаются. При сопоставлении ранее выполненных исследований допустимая степень несовместимости по генам HLA-системы I и II класса колеблется от 6/10 до 9/10. Однако этот разброс требует более детального обсуждения, поскольку, как правило, он связан с анализом данных, имеющих особенности, например, по источнику ГСК (неродственный донор, пуповинная кровь), методу заготовки трансплантата (КМ, ПСКК с/без Т-клеточного истощения), этническому составу (данные регистров Японии, Китая) или режимов кондиционирования (миелоаблативного и редуцированной интенсивности) с включением алемтузумаба [5, 6].

Ранее было показано, что несовместимость по генам HLA-системы I класса (HLA-A, HLA-B, HLA-C) имеет худший прогноз в отличие от II класса (HLA-DQB1). Более поздние исследования выявили несомненную роль генов HLA-системы II класса (HLA-

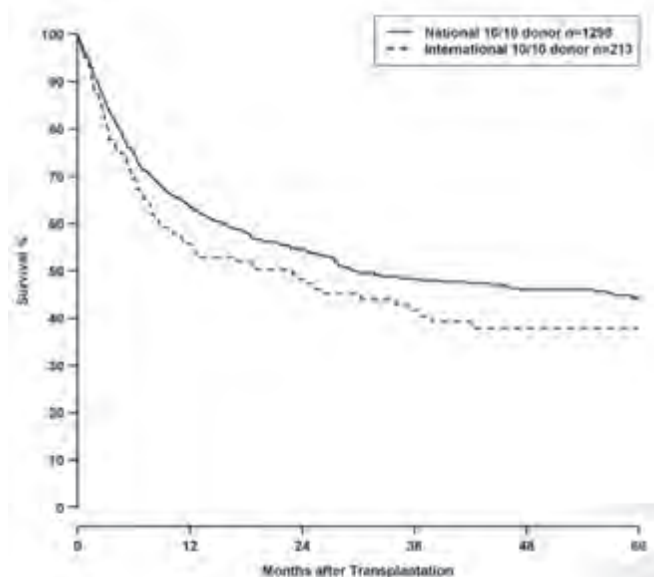


Рис. 4. ОВ пациентов после алло-ТГСК от полностью совместимых (10/10) неродственных доноров, активированных в национальных и международных регистрах ($p = 0,047$) [3]

DRB1, HLA-DQB1, HLA-DPB1) в развитии осложнений и летальности, связанных с алло-ТГСК [7, 8].

В подавляющем большинстве исследований подтверждено, что при отсутствии полной совместимости (8/8) генов локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C и HLA-DRB1 возрастает риск развития серьезных осложнений и смертности, связанных с алло-ТГСК (рис. 5). В дополнение к этому установлено, что несовместимость по локусам HLA-DQ и HLA-DPB1 (ранее рассматривались как не имеющие существенного значения) также способствует снижению ОВ пациентов после алло-ТГСК. При несовместимости по генам HLA-системы повышается вероятность развития одного из самых опасных осложнений – реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) – среди всех вариантов заболеваний, а также неприживления и отторжения трансплантата, что наиболее часто возникает при незлокачественных

заболеваниях [9–11]. Имеющиеся данные не позволяют сделать однозначные выводы об иммуногенности и роли отдельных генов HLA-системы в развитии осложнений после алло-ТГСК. Изучение продолжается особенно углубленно в связи с появлением более точных методов молекулярно-биологического типирования генов и аллелей HLA-системы реципиентов и доноров [12].

По нашим данным, отмечалась тенденция к снижению 5-летней ОВ у детей после алло-ТГСК от неродственных доноров (9/10) с несовместимостью в локусах HLA-A, HLA-B, в то время как при несоответствии в локусе HLA-C этого не наблюдалось (см. рис. 5) [13].

Таким образом, допустимая степень несовместимости по генам HLA-системы неродственного донора для алло-ТГСК может быть рассмотрена до уровня 7/8 или 8–9/10. Наиболее изученными являются локусы HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1 и HLA-DPB1. В то же время появляются данные о влиянии на выживаемость пациентов локусов HLA-DRB3 и HLA-DRB4. При этом не установлены различия в степени отрицательного влияния на отдаленные результаты алло-ТГСК между генной и аллельной несовместимостью [14].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток от гаплоидентичного донора

При наличии у пациента показаний к алло-ТГСК отсутствие совместимого по генам HLA-системы родственного или неродственного донора в настоящее время не является препятствием к ее выполнению. Совершенствование технологии и внедрение алло-ТГСК от гаплоидентичного донора (родственного донора, имеющего совместимость с реципиентом по одному гаплотипу генов HLA-системы) существенно расширяет границы применения данного метода. До последнего времени только высокая вероятность развития тяжелых осложнений (неприживления, РТПХ, инфекций) не позволяла рассматривать гаплоидентичную ТГСК (гапло-ТГСК) в качестве стандартной процедуры. С внедрением новых режимов кондиционирования (включение флударабина), методов профилактики РТПХ (циклофосфамид) показания к гапло-ТГСК постепенно расширяются.

Преимуществами гапло-ТГСК являются быстрота и простота активации донора, обусловленные в большинстве случаев наличием гаплоидентичного родственника (родители, гаплоидентичные сиблинги), высокая мотивация потенциальных доноров к любым необходимым способам заготовки ГСК, возможность в любое время дополнительного получения ГСК для повторной трансплантации или клеток (лимфоцитов, НК-клеток) для иммуноадоптивной терапии.

При гапло-ТГСК у детей получены обнадеживающие результаты – 2-летняя ОВ при ОМЛ высокого риска составляет 67 % [15].

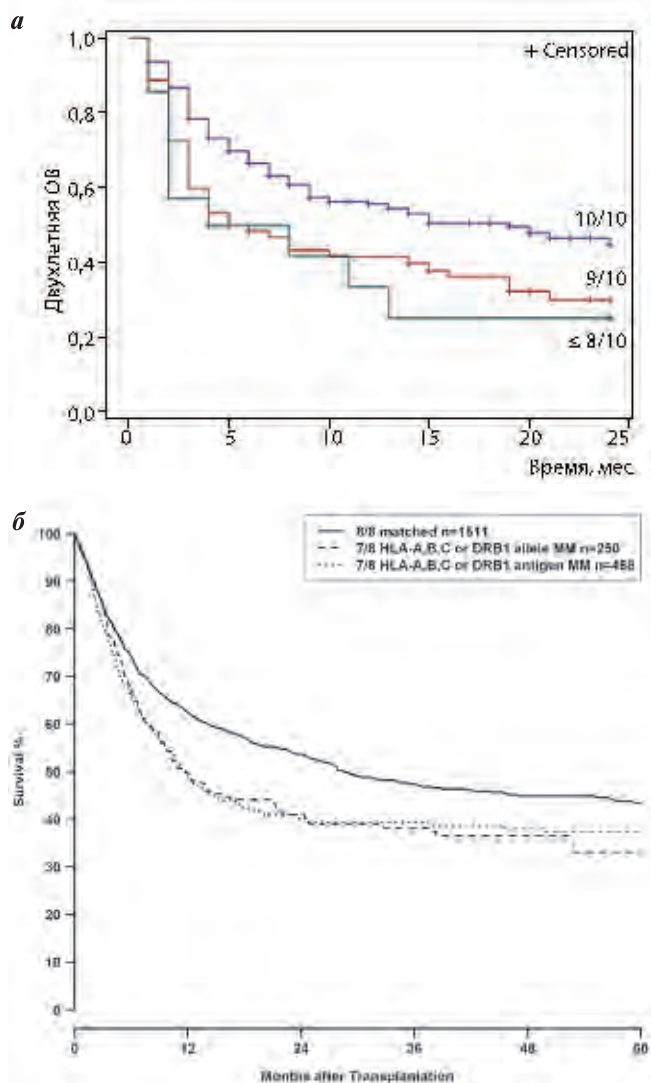


Рис. 5. Двухлетняя ОВ после алло-ТГСК при совместимости 10/10 по генам HLA-системы (а) [13]; 5-летняя ОВ после алло-ТГСК при совместимости 8/8 по генам HLA-системы (б) [3]

Применение гапло-ТГСК у пациентов с незлокачественными заболеваниями (апластической анемией тяжелой степени, наследственными заболеваниями) находится в стадии внедрения и получения первых результатов.

Среди потенциальных доноров для проведения гапло-ТГСК рассматриваются родители, сиблинги (брат, сестра), а также другие ближайшие родственники — тети, дяди, двоюродные братья и сестры. Опыт выполнения гапло-ТГСК свидетельствует об отсутствии влияния степени несовместимости по генам HLA-системы на ОВ пациентов, однако роль дополнительных факторов помимо соответствия по гаплотипу при выборе донора для данного вида трансплантации до конца не изучена, но может быть более значительна по сравнению с другими вариантами алло-ТГСК. Рассматриваются следующие особенности: возраст донора, совместимость по полу пары донор—реципиент, KIR-несовместимость, ненаследуемые материнские (non-inherited maternal antigens — NIMA) и отцовские (non-inherited paternal antigens — NIPA) антигены HLA-системы.

Данные последнего исследования с включением анализа 1256 гапло-ТГСК показали, что 5-летняя ОВ при проведении трансплантации от донора-отца выше по сравнению с донором-матерью: 75 и 60 % соответственно ($p = 0,007$) [16]. Развитие острой РТПХ и смертность, связанная с гапло-ТГСК, значительно ниже при использовании донора до 30 лет, а также мужского пола. При этом возраст не имел значения при сравнении доноров отец/брат [16]. Другие авторы, подтверждая значение возраста до 30 лет, донора-отца, выявили преимущество несовместимости по NIMA по сравнению с NIPA [17].

Выбору донора в соответствии с принципом толерантности к NIMA уделяется большое внимание. NIMA и NIPA были определены как присутствующие в фенотипе матерей и отцов и отсутствующие в фенотипе ребенка. Факт фетоплацентарного движения клеток в период беременности вызывает состояние, известное как фетальный/материнский микрохимеризм, являющийся основой развития взаимной иммунологической толерантности. Механизмы, участвующие в создании этого эффекта, до конца не ясны. Известно, что пациенты, сенсibilизированные HLA-антигенами, не вырабатывают антител против NIMA, но продуцируют их против NIPA. Эффект может быть связан с полным или частичным удалением клональных NIMA-специфических В-лимфоцитов, а также индукцией регуляторных Т-клеток [18].

Значение NK-аллореактивности при выборе гаплоидентичного донора подтверждено многими исследователями [19, 20]. Показано, что реакция, возникающая между аллореактивными NK-клетками донора и реципиента уменьшает риск развития рецидива, не

вызывая острой РТПХ, и значительно улучшает бессобытийную выживаемость. У пациентов с острым лейкозом, трансплантированных в ремиссии заболевания, кумулятивная частота рецидива была ниже при гапло-ТГСК от NK-аллореактивного донора (3 % против 47 %; $p < 0,003$), 5-летняя ОВ составила 67 % у реципиентов с NK-аллореактивным трансплантатом и 18 % у пациентов после ТГСК от NK-неаллореактивного донора ($p = 0,02$) [20].

В нашем исследовании у детей с прогностически неблагоприятными вариантами острых лейкозов наиболее благополучными факторами в отношении долгосрочной выживаемости после гапло-ТГСК являлись одновременно: факт приживления трансплантата, восстановление лимфоцитов до уровня $0,3 \times 10^9/\text{л}$, возраст реципиента до 9 лет, один из вариантов терапии (поддерживающая или иммуноадаптивная терапия, гипометилирующие препараты).

Другие факторы, определяющие выбор аллогенного донора

Выбор аллогенного донора не может быть осуществлен без данных о возрасте, национальности, соответствия с реципиентом по весу, совместимости по полу, группе крови, сведений об инфекционном статусе, количестве беременностей у донора-женщины. Это должно быть учтено при планировании метода заготовки ГСК (КМ, ПСКК, пуповинная кровь), режима кондиционирования, профилактики РТПХ. Анализ антропологических данных имеет особую актуальность при использовании в качестве донора сиблинга ввиду возможного значительно меньшего веса по сравнению с массой тела реципиента и, следовательно, невозможностью заготовки ГСК надлежащего качества. При получении ГСК из КМ необходимое содержание CD34⁺-клеток должно превышать $2,0 \times 10^6/\text{кг}$ веса реципиента при объеме заготавливаемого КМ не более 10 мл/кг веса донора. Для ПСКК содержание CD34⁺-клеток должно быть более $4,0 \times 10^6/\text{кг}$ веса реципиента, получение которых затруднено методом аппаратного афереза у доноров весом менее 15 кг ввиду сложностей, связанных с несоответствием между низким объемом циркулирующей крови и внешним контуром аппарата для заготовки ПСКК. Для пуповинной крови необходимое содержание CD34⁺-клеток должно превышать $1,2-1,7 \times 10^5/\text{кг}$ веса реципиента.

Возраст донора и этническая принадлежность

Возраст донора — одна из важных характеристик при решении вопроса о выполнении алло-ТГСК, но зачастую не имеющих четких ограничений ввиду отсутствия альтернативы выбора. При оценке результатов трансплантации не установлено возрастного порога для доноров ГСК при условии отсутствия противопоказаний к их заготовке методами миелоэкспузии или

аппаратного цитафереза. Показано, что пациенты с ОМЛ в первой полной ремиссии старше 55 лет после алло-ТГСК от родственного донора более старшего возраста имеют ОВ, сопоставимую с алло-ТГСК от неродственного донора [21]. Тем не менее влияние возраста донора на ОВ после алло-ТГСК установлено у взрослых пациентов с ОМЛ и миелодиспластическим синдромом: 72 % для родственных и неродственных доноров моложе 50 лет; 54 % для родственных и 20 % для неродственных доноров старше 50 лет [22]. Алло-ТГСК от неродственного донора старше 40 лет имеет худший прогноз у пациентов с апластической анемией [23].

Вероятно, влияние возраста донора на ОВ реципиента является более определенным при гапло-ТГСК – наиболее предпочтительными считаются дети, братья и сестры до 30 лет ($p = 0,001$) [16, 17].

Не только возраст, но и очередность рождения реципиента (дети, подростки) и донора-сiblingа могут влиять на ОВ после алло-ТГСК ввиду снижения вероятности развития острой РТПХ у больных 2–9 лет и хронической РТПХ у пациентов 2–19 лет, если донор моложе реципиента (рожден ранее) [24].

Данные о влиянии этнической принадлежности пары донор–реципиент на ОВ после алло-ТГСК от совместимых (10/10) по генам HLA-системы доноров с использованием стандартных режимов кондиционирования и профилактики РТПХ были исследованы у 4335 пациентов с ОМЛ, ОЛЛ и хроническим миелолейкозом. Анализ этих данных выявил повышение смертности, связанной с алло-ТГСК, в зависимости от этнической принадлежности пары донор–реципиент, в первую очередь обусловленной увеличением риска развития острой РТПХ III–IV степени (рис. 6) [25].

Предимплантационная диагностика с последующей аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток

Разработка и внедрение метода алло-ТГСК от совместимого по генам HLA-системы здорового донора, рожденного в семье, имеющей высокий риск появления ребенка с наследственным заболеванием, возможны только при условии осуществления генетического обследования с точным определением мутации у пациента и его родителей с последующими *in vitro* фертилизацией, выбором совместимых по генам HLA-системы эмбрионов без мутации с помощью предимплантационной генной диагностики [26], имплантацией эмбриона, дородовым сопровождением, рождением здорового ребенка с дальнейшей организацией сбора, обработки, тканевого типирования и хранения пуповинной крови либо заготовкой ГСК другими возможными способами. Заключительным этапом этого процесса является подготовка реципиента и выполнение алло-ТГСК (рис. 7).

В 2016 г. выполнена первая в РФ алло-ТГСК от донора, рожденного вследствие применения данного

метода. Алло-ТГСК, источником трансплантата при которой являлись ГСК КМ и пуповинной крови здорового сиблинга, осуществлена у ребенка с синдромом Швахмана–Даймонда (рис. 8).

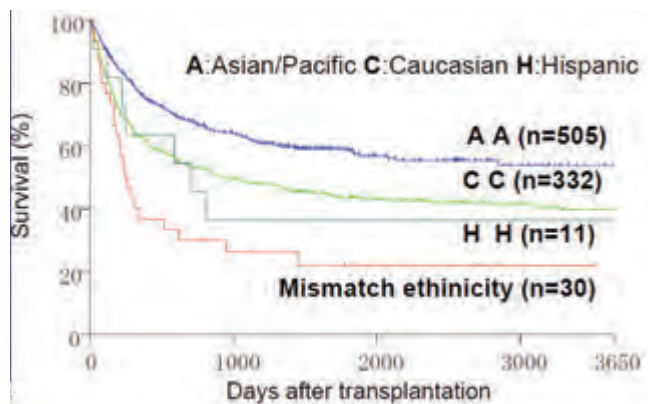


Рис. 6. Влияние этнической принадлежности пары донор–реципиент на ОВ при алло-ТГСК от совместимого (12/12) по генам HLA-системы неродственного донора [25]



Рис. 7. Основные этапы предимплантационной генетической диагностики

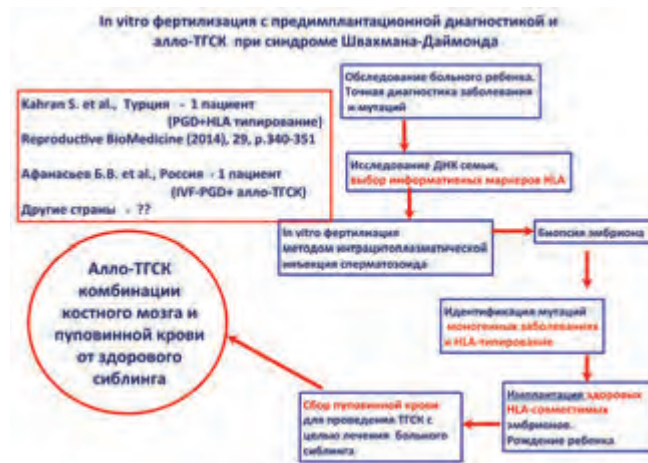


Рис. 8. IVF-PGD и алло-ТГСК при синдроме Швахмана–Даймонда

В литературе имеются указания на несколько десятков случаев реализации такой технологии [27]. Однако при синдроме Швахмана–Даймонда достоверно известно только об одной успешной предимплантационной генной диагностике с выполнением типирования генов HLA-системы без последующей ТГСК от генетически контролируемого донора [28], что позволяет считать наше наблюдение первым в мире.

Заключение

В настоящее время для каждого пациента, имеющего показания к алло-ТГСК, может быть найден

донор. В качестве приоритетных могут быть последовательно рассмотрены следующие варианты поиска:

- совместимый родственный донор;
- совместимый неродственный донор;
- частично совместимый неродственный донор (8/10 или 9/10);
- гаплоидентичный донор;
- пуповинная кровь;
- совместимый родственный донор после IVF-PGD.

ЛИТЕРАТУРА

1. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P. et al. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(6):786–92.
2. Peters C., Schrappe M., von Stackelberg A. et al. Stem cell transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia: a prospective international multicenter trial comparing sibling donors with matched unrelated donors – The ALL-SCT-BFM-2003 trial. *J Clin Oncol* 2015;23(11):1265–74.
3. Furst D., Muller C., Vucinic V. et al. High-resolution HLA matching in hematopoietic stem cell transplantation: a retrospective collaborative analysis. *Blood* 2013;122(18):3220–9.
4. Алянский А.Л., Макаренко О.А., Иванова Н.Е. и др. Развитие регистра неродственных доноров костного мозга в Российской Федерации: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. *Российский журнал детской гематологии и онкологии* 2016;3(2):68–74. [Alyanskiy A.L., Makarenko O.A., Ivanova N.E. et al. Development of donor bone marrow registry in Russian Federation: experience of Raisa Gorbacheva Memorial Research Institute of Children Oncology, Hematology and Transplantation. *Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii* = *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology* 2016;3(2):68–74. (In Russ.)].
5. Ballen K., Koreth J., Chen Y.-B. et al. Selection of optimal alternative graft source: mismatched unrelated donor, umbilical cord blood, or haploidentical transplant. *Blood* 2012;119(9):1972–80.
6. Mead A., Thomson K., Morris E. et al. HLA-mismatched unrelated donors are a viable graft source for allogeneic transplantation following alemtuzumab-based reduced-intensity conditioning. *Blood* 2010;115(25):5147–53.
7. Petersdorf E., Anasetti C., Martin P. et al. Limits of HLA-mismatching in unrelated hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2004;104(9):2976–80.
8. Crocchiolo R., Zino E., Vago L. et al. No permissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2009;114(7):1437–44.
9. Morishina Y., Kashiwase K., Matsuo K. et al. Biological significance of HLA locus matching in unrelated donor bone marrow transplantation. *Blood* 2015;125(7):1189–97.
10. Petersdorf E. HLA mismatching in transplantation. *Blood* 2015;125(7):1058–9.
11. Parmar S., Del Lima M., Zou Y. et al. Donor-recipient mismatches in MHC class I chain-related gene A in unrelated donor transplantation lead to increased incidence of acute graft-versus-host disease. *Blood* 2009;114(14):2884–7.
12. Pidala J., Anasetti C. Predicting relevant immunogenetic disparities. *Blood* 2016;128(1):12–3.
13. Кузьмич Е.В., Алянский А.Л., Иванова Н.Е. и др. Анализ результатов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в зависимости от степени HLA-подбора пациента и неродственного донора. *Онкогематология* 2014;3:25–31. [Kuzmich Ye.V., Alyanskiy A.L., Ivanova N. Ye. Analysis of the results of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation depending on HLA matching of the unrelated donor/recipient pair. *Onkogematologiya* = *Oncohematology* 2014;3:25–31. (In Russ.)].
14. Tiercy J.M. How to select the best available related or unrelated donor of hematopoietic stem cell? *Haematologica* 2016;106(6):680–7.
15. Maschan M., Shelikhova L., Ilushina M. et al. TCR-alpha/beta and CD19 depletion and treosulfan-based conditioning regimen in unrelated and haploidentical transplantation in children with acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2016;51(5):668–74.
16. Wang Y., Chang Y.J., Xu L.P. et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype-mismatched transplant? *Blood* 2014;124(6):843–50.
17. Handgretinger R. Haploidentical transplantation: the search for the best donor. *Blood* 2014;124(6):827–8.
18. van Rood J.J., Loberiza F.R. Jr, Zhang M.J. et al. Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling. *Blood* 2002;99(5):1572–7.
19. Oevermann L., Michaelis S.U., Mezger M. et al. KIR B haplotype donors confer a reduced risk for relapse after haploidentical transplantation in children with ALL. *Blood* 2014;124(17):2744–7.
20. Ruggeri L., Mancusi A., Capanni M. et al. Donor natural killer cell allorecognition of missing self in haploidentical hematopoietic transplantation for acute myeloid leukemia: challenging its predictive value. *Blood* 2007;110(1):433–40.
21. Peffault de Latour R., Labopin M., Cornelissen J. et al. In patients older than 55 years with AML in first CR, should we search for a matched unrelated donor when an old sibling donor is available? *Bone Marrow Transplant* 2015;50(11):1411–5.
22. Bastida J.M., Cabrero M., Lipez-Codino O. et al. Influence of donor age in allogeneic stem cell transplant outcome in acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Leuk Res* 2015;39(8):828–34.
23. Arai Y., Kondo T., Yamazaki H. et al. Allogeneic unrelated bone marrow transplantation from older donors results in worse prognosis in recipients with aplastic anemia. *Haematologica* 2016;101(5):644–52.
24. Dobbstein C., Ahn K.W., Haagenson M. et al. Birth order and transplantation outcome in HLA-identical sibling stem cell transplantation: an analysis on behalf of the Center for International Blood and Marrow Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(5):741–5.
25. Morishima Y., Kawase T., Malkki M. et al. Significance of ethnicity in the risk of acute graft versus host disease and leukemia relapse after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19(8):1197–203.
26. Verlinsky Y., Rechitsky S., Sharapova T. et al. Preimplantation HLA testing. *JAMA* 2004;291(17):2079–85.
27. Van de Velde H., De Rycke M., De Man C. et al. The experience of two European preimplantation genetic diagnosis centres on human leukocyte antigen typing. *Hum Reprod* 2009;24(3):732–40.
28. Kahraman S., Beyazyurek C., Yesilipek M.A. et al. Successful haematopoietic stem cell transplantation in 44 children from healthy siblings conceived after preimplantation HLA matching. *Reprod Biomed Online* 2014;29(3):340–51.