

DOI: 10.31082/1728-452X-2018-195-9-8-14

УДК 614.2

ОРГАНИЗАЦИЯ РЕГИСТРОВ ДОНОРОВ ГСК В МИРЕ И КАЗАХСТАНЕ (обзор литературы)

Д.М. ИМАШПАЕВ

Казахстанский медицинский университет «ВШОЗ», г. Алматы, Республика Казахстан



Имашпаев Д.М.

В обзоре представлены данные об истории развития донорства гемопоэтических стволовых клеток, создания регистра доноров костного мозга в мире, а также рассмотрены предпосылки и нормативно-правовая база создания регистра доноров костного мозга в Казахстане, рассмотрены различные аспекты донорства костного мозга, такие как онкологическая заболеваемость, мотивация доноров костного мозга, статистические данные о количестве проведенных трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров.

Ключевые слова: донорство костного мозга, регистр доноров гемопоэтических стволовых клеток, донорство.

Для цитирования: Имашпаев Д.М. Организация регистров доноров ГСК в мире и Казахстане (обзор литературы) // Медицина (Алматы). – 2018. - №9 (195). – С. 8-14

Т Ы Ж Ы Р Ы М

ӘЛЕМДІК ЖӘНЕ ҚАЗАҚСТАНДАҒЫ ГЕМОПОЕТИКАЛЫҚ ДІҢ ЖАСУШАЛАР ДОНОРЛАРЫНЫҢ ТІРКЕЛІМДЕРІН ҰЙЫМДАСТЫРУ (әдебиетке шолу)

ИМАШПАЕВ Д.М.

Қазақстан медициналық университеті «Қоғамдық денсаулық сақтау жоғарғы мектебі»,
Алматы қ., Қазақстан Республикасы

Зерттеу нәтижелері әлемдегі сүйек кемігі донорлар тіркелімін ұйымдастыру, гемопоэтикалық дің жасушаларының донорлығының тарихы туралы ақпаратпен қамтамасыз етеді, сондай-ақ Қазақстанда сүйек кемігі донорлары тіркелімін құру барысындағы жасалынып жатқан жұмыстар мен құқықтық негіз қарастырылады, сүйек кемігі донорлығының әр түрлі аспектілері талқыланады - қатерлі ісік аурулары, сүйек кемігі доноры болуға ынталандыру қарастырылған және гематопоэтикалық дің жасушаларын трансплантациялау саны туралы статистикалық деректер берілген.

Негізгі сөздер: сүйек кемігі, гемопоэтикалық дің жасушалары, донорлар тіркелімі, донор болу.

S U M M A R Y

ORGANIZATION OF THE REGISTERS OF DONORS HSC IN THE WORLD AND KAZAKHSTAN (literature review)

DM IMASHPAYEV

Kazakhstan's medical University «KSPH», Almaty c., Republic of Kazakhstan

The review presents history of the development of donation of hematopoietic stem cells, the creation of a registry of bone marrow donors in the world, as well as the background and regulatory framework for the creation of a registry of bone marrow donors in Kazakhstan, various aspects of bone marrow donation such as oncological morbidity, motivation bone marrow donors, statistical data on the number of hematopoietic stem cell transplants performed from unrelated donors.

Keywords: bone marrow donation, hematopoietic stem cell donor register, donation.

For reference: Imashpayev DM. Organization of the registers of donors HSC in the world and Kazakhstan (literature review). *Meditsina (Almaty) = Meditsine (Almaty)*. 2018;9(195): 8-14 (In Russ.). DOI: 10.31082/1728-452X-2018-195-9-8-14

Контакты: Имашпаев Дулат Махамбетұлы, заместитель главного врача Городской больницы №1, г. Астана.
E-mail: imashpayev@mail.ru

Contacts: Dulat M Imashpayev, Deputy Chief Doctor of the City Hospital №1 Astana c. E-mail: imashpayev@mail.ru

Принято 18.09.2018

В начале XX века русский ученый Александр Максимов, исследуя процессы кроветворения, обнаружил пожизненно сохраняющиеся недифференцированные клетки, названные им «стволовыми клетками».

Пересадка КМ, а также стволовых кроветворных клеток, полученных из периферической и пуповинной крови, спасла жизни тысяч больных. В конце века появились работы о способности СК взрослого организма к дифферен-

цировке в клетки не только тканей их существования, но и многих других тканей. Фактически речь идет о возможности использования СК для лечения деструктивных заболеваний, таких как болезнь Паркинсона, Альцгеймера, инфаркт миокарда, диабет, гепатит, поражения суставов, переломы костей, атрофия межпозвоночных дисков и т. д. [1].

За последние 60 лет более миллиона пациентов получили трансплантацию гемопоэтических стволовых кле-

ток. Внедрение многочисленных изменений в клинических протоколах остается сложной процедурой, сопряженной с двойной проблемой: излечением основного заболевания и предотвращением рецидива при одновременном контроле над потенциально тяжелыми осложнениями. Улучшение биологических процессов привело к разработке инновационных методов лечения, созданию клеточной терапии и тестированию этих методов лечения в виде добавления или замещения другими методами процедур при лечении [2].

Трансплантация гематопозитических стволовых клеток (ТГСК) все чаще используется во всем мире. Этот подход к лечению является сложным и требует специальных знаний и обучения. Европейское общество трансплантации крови и трансплантации костного мозга определило необходимость изучения международных рекомендаций для клинической подготовки врачей, чтобы квалифицировать их как компетентных в выполнении процедур ТГСК. Конечной целью является определение стандартов для личных знаний при аллогенной трансплантации стволовых клеток для врачей во всем мире, чтобы гарантировать, что все пациенты получают лечение хорошо подготовленных врачей [3].

Концепция введения клеток в организм человека с целью лечения возникла более века назад. В развитии клеточной трансплантации можно выделить эмпирический и современный (научно-клинический) этапы. Упоминания о первых экспериментах по трансплантации клеток тканей относятся к концу 19 века, когда в 1890 году Thomson в Нью-Йоркском университете проводил эксперименты по трансплантации клеток головного мозга от кошки к собаке [4].

Первой обоснованной трансплантацией у человека следует считать переливание АВО-совместимой крови, впервые выполненное в 1907 году R. Ottenberg [5].

В последующем применение клеточной терапии было использовано Paul Niehans в 1931 году, когда им была спасена от смерти больная, находившаяся в эпилептическом статусе после ошибочного удаления околощитовидных желез, впервые в мире пересадив ей суспензию клеток этой железы от теленка [6].

После чего терапия и омоложение клетками, получившая название метод Ниханса, широко распространилась в Западной Европе. Примерно в это же время русский врач С. Воронцов проводил инъекции фетальных клеток человека во Франции с целью омоложения [7].

Современный этап развития клеточной трансплантации начинается с 1968 года, когда Thomas E.D. (University of Minnesota, USA) впервые в мире пересадил КМ (взятый у сиблинга) больному лейкозией.

Эра трансплантации КМ мозга доказала клиническую эффективность метода, который стал практически безальтернативным способом лечения онкогематологических заболеваний и значительно продвинул технологии выделения и сепарации клеток крови человека [8].

Последние десятилетия знаменуются ростом трансплантационной активности во всем мире. По данным Европейского трансплантационного регистра количество трансплантаций, выполняемых в странах Европы, за последние десятилетия увеличивается на 10% в год до 2015 года. Если сравнить последние несколько лет, в 2016 году было зарегистрировано в общей сложности 43 636 транс-

плантатов у 39 313 пациентов (первая трансплантация); из них 17,641 ТГСК (40%) были аллогенными и 25 995 (60%) аутологичными. По сравнению с 2015 годом общее количество трансплантатов увеличилось на 3,5% (2,0% аллогенных ТГСК и 4,5% аутологичного ТГСК) [9], а соответствующее увеличение числа по сравнению с 2006 по 2016 годы на 52% выше (68% аллогенных и 43% аутологичных). У пациентов, получавших первую трансплантацию в 2016 году, увеличение было 3,0% для аллогенных ТГСК и 5,6% для аутологичного ТГСК [10].

Клеточные технологии на основе применения стволовых клеток в западных странах развиваются достаточно интенсивно, все чаще используются аутологичные и аллогенные гемопоэтические и мезенхимальные стволовые клетки в практическом здравоохранении. ПК является одним из 4-х основных источников получения СК. Тремя другими источниками являются КМ, периферическая кровь, а также жировая ткань. Только в одном американском Регистре в настоящее время хранится более 50 000 образцов СК ПК. В этом Регистре ведется подбор донорских образцов и СК ПК, КМ. ТГСК из ПК развивается поразительными темпами, если учесть, что первая такая операция выполнена в октябре 1988 г. в США. Более 3 000 трансплантаций выполнено по «родственным» и «неродственным» протоколам, в которых использована ПК с полной (шесть из шести) и неполной (пять из шести, четыре из шести и три из шести) совместимостью по HLA-антигенам. Клинические результаты были обнадеживающими, и можно не сомневаться, что ПК содержит популяцию долгожизненно приживляющихся в костном мозге клеток, которые можно использовать для лечения ряда злокачественных заболеваний [11].

Chang Y.J. в 2012 году провели оценку влияния ТКМ и ТПСКК на клинические исходы у больных с гемобластомами, был проведен метаанализ данных 17 рандомизированных, контролируемых исследований, с 1972 по июль 2010 года, в которых детализировали результаты трансплантации КМ и СК периферической крови у пациентов с гемобластомами. Были изучены результаты приживления, реакции трансплантата против хозяина (РТПХ), рецидивы, смертность, связанная с пересадкой, а также общая выживаемость после пересадки. Анализ полученных данных показал, что по сравнению с ТПСКК, при ТКМ уровень приживления нейтрофилов и тромбоцитов был ниже, ТКМ приводит к замедлению восстановления гематологических показателей, увеличению доли рецидивов, а также более низкому риску развития реакции трансплантата против хозяина [12].

В Российской Федерации первые трансплантации ГСК от аллогенного донора были проведены в конце 80-х - начале 90-х годов XX века в Москве и Санкт-Петербурге. В 1991 г. первая в СССР алло-ТГСК была проведена ребенку. Несмотря на это, в настоящее время в РФ имеется отставание по числу выполняемых алло-ТГСК на 10 млн. населения, тогда как в странах Европы и США показатель равняется от 400 до 700 трансплантаций в год, тогда как в РФ всего лишь 10 [13].

В Европе за один только 2014 год проведено более 8 тыс. аллогенных трансплантаций ГСК, что доказывает бо-

лее активное развитие алло-ТГСК чем в странах, недавно вошедших в международную программу алло-ТГСК [14].

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови (алло-ТГСК) прочно вошла в практическую медицину как эффективный метод лечения различных видов заболеваний. Обладая уникальными преимуществами, на сегодняшний день одним из наиболее перспективных источников ГСК является пуповинная кровь (ПК). Возрастающий интерес к алло-ТГСК ПК привел к созданию целой сети банков ПК во всем мире. Первым государственным банком в России в 2003 г. стало Государственное учреждение здравоохранения г. Москвы «Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения г. Москвы» (ГУЗ «БСК ДЗМ»). За период с 2003 по 2010 гг. в ГУЗ «БСК ДЗМ» было обработано 7010 единиц ПК и заложено на длительное хранение около 5000 образцов, полностью готовых к клиническому применению [15].

Galanis с соавторами изучил отношение и знания 250 греков, вступивших в регистр доноров ГСК, и выяснил, что прогностическими, независимыми факторами вступления в Регистр послужили: регулярное донорство крови; наличие родственника или друга, который уже зарегистрирован в качестве донора; наличие родственника или друга, нуждающегося в ТКМ; а также семейные обсуждения ТГСК и доверие к медицинским работникам [16].

Подобное исследование, проведенное итальянскими учеными Aurelio M.T. с соавторами, в котором в течение года в 20 центрах региона Ломбардии изучались мотивация и психологический профиль регистрации доноров ГСК. Анализ ответов выявил преобладание внешних мотивов при согласии к вступлению в регистр доноров ГСК, которые не обеспечили бы дальнейшую фактическую сдачу клеток.

Таким образом, необходимо, чтобы доноры были хорошо информированы и лучше осведомлены о всех аспектах донорства, для того, чтобы производить переход к внутренней мотивации. Эта задача может быть облегчена с помощью профессиональной подготовки медицинских работников в общении [17].

Человеческие лейкоцитарные антигены являются полиморфными локусами в геноме человека. По данным Комитета по номенклатуре факторов HLA-системы (The WHO Nomenclature Committee for Factors of the HLA System) на октябрь 2011 года локусы I класса представлены 5468 аллелями, II класса — 1591 [18].

За годы, прошедшие с момента открытия системы HLA (humanleukocyteantigen) Жаном Доссе, представления о биологической роли этой системы значительно расширились. Так, в настоящее время к основным задачам, стоящим при проведении HLA-типирования, относят подбор доноров для трансплантации органов и тканей, определение предрасположенности к различным заболеваниям, биологическую идентификацию, диагностику случаев бесплодия и другие. Одним из важнейших условий успешной трансплантации стволовых клеток является эффективность подбора пары донор-реципиент [19].

Формирование регистров потенциальных доноров стволовых гемопоэтических клеток костного мозга требует проведения массовых исследований по типированию

главного комплекса гистосовместимости человека. Предпочтительными для включения в регистр принято считать данные о HLA-генотипе донора, полученные молекулярно-генетическими методами, обеспечивающими, как минимум, среднее разрешение типирования [20].

На сегодняшний день более 27 млн. доноров ГСК из 50 стран мира объединены в международном регистре BoneMarrowDonorsWorldwide (далее - BMDW), и их количество растет с каждым годом [21]. В Российско-Казахстанском регистре Bone Marrow Donors Search (далее BMDs) объединены более 30 тысяч доноров из России и Казахстана.

Трансплантат может быть получен от совместимого по hla системе генам родственного донора, идеального – сиблинга. Но на данный момент в связи с экономическим развитием стран подбор родственного донора ГСК ограничен, так как есть тенденция к снижению рождаемости в мире, и только 10-20% больных при показаниях к аллогенной ТГСК имеют совместимого родственного донора [22].

В связи с этим основным направлением в мире стало развитие Регистров неродственных доноров ГСК – структуры, содержащей обобщенные сведения о генетических характеристиках доноров для поиска идентичных пар. Основоположником современного Регистра доноров ГСК можно считать созданную Ван Рудом в 70-х годах XX столетия базу данных, типированных по HLA системе доноров, названную им «Евродонор», для обеспечения нуждающихся пациентов гистосовместимым костным мозгом и тромбоцитами. В то время эта идея не нашла отклика в других странах.

В 1974 г. Ширли Нолан из Англии организовала фонд для поиска донора своему сыну Энтони, страдавшему синдромом Вискотт-Олдрича. Этот фонд стал первым регистром доноров ГСК, регулярно обеспечивающим трансплантатами пациентов поначалу в Англии, а затем и по всему миру. К концу 80-х годов прошлого столетия было уже 8 активно работающих регистров доноров ГСК, суммарно с более 150000 донорами. Объединив все базы Регистров, была создана всемирная база доноров ГСК - BMDW. В 2005 г. уже был зарегистрирован 10-миллионный донор. Ежегодно в базу добавляются около миллиона новых доноров. В марте 2015 года на международной конференции донорских регистров в Стамбуле отметили успех создания всемирной базы доноров ГСК и достижения 25 миллионов доноров. Так же было отмечено, что было проведен 1 миллион неродственных трансплантаций благодаря донорствам [23].

По мере возрастания числа трансплантаций в мире, а также в связи с обменом донорскими клетками между разными странами, для оптимизации подбора возникла необходимость принятия общих правил, которые способствовали бы урегулированию сложных вопросов взаимодействия различных регистров, трансплантационных центров и защиты интересов доноров гемопоэтических клеток. Для решения этих вопросов в 1989 г. была организована Всемирная ассоциация доноров костного мозга – World Marrow Donor 753 Association (WMDA). Это международная некоммерческая организация, проводящая разработку и стандартизацию этических, технических, медицинских и финансовых аспектов трансплантаций гемопоэтических

стволовых клеток от добровольных доноров, дающих клетки для пациентов как внутри своей страны, так и за рубежом. Разработанные WMDA стандарты для донорского регистра опубликованы в документах этой организации, а также в документах Европейской ассоциации иммуногенетиков – European Federation for Immunogenetics (EFI). Минимальные стандарты включают обязательное подписание информированного согласия донора на дачу ГСК перед взятием у него крови для обследования и определение антигенов/генов серологическим методом или молекулярно-генетическим методом [24].

Основная цель международных регистров заключается в содействии международной ТГСК путем создания руководящих принципов и рекомендаций в этой области. Вариации HLA фенотипов, методики его исследований, а также сложность алгоритмов для быстрого выбора потенциальных доноров для пациентов, учитывая приоритетность, требует выработки единой организационной структуры и ряда важных вариантов дизайна, совместимого с наилучшей практикой. Это должно помочь существующим регистрам по всему миру для решения одной из своих реальных проблем – поиск донора [25].

Вследствие этого самым серьезным недостатком работы международного регистра доноров КМ и банков пуповинной крови послужило то, что за период с 2000 по 2006 годы неродственная трансплантация с совместимостью по HLA-типу была проведена только у 64720 из 151000 пациентов, нуждавшихся в ней. Т.е. число нуждающихся почти в 3 раза превышает фактическое число реципиентов [26].

Для решения этой проблемы во многих регистрах мира был создан международный регистр BMDW, который ежегодно собирает фенотипы всех доноров из всех участвующих регистров по всему миру. Данные сортируются по числу распространенных фенотипов и затем суммируются.

Более 40 лет прошло с момента проведения ребенку первой алло-ТГСК в 1968 г. (США), количество выполненных трансплантаций в мире неуклонно растет. К 2012 г. в мире констатировано общее число более 1 000 000 трансплантаций гемопоэтических стволовых клеток (далее – ТГСК) у детей и взрослых (данные Всемирной ассоциации доноров гемопоэтических клеток – WorldMarrowDonorsAssociation - WMDA). Выдающийся вклад в становление алло-ТГСК принадлежит Д. Томасу (США), получившему в 1990 г. Нобелевскую премию по медицине за разработку и внедрение этого метода лечения [27].

Трансплантация костного мозга/гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) является одним из наиболее эффективных методов лечения многих гематологических, онкологических, аутоиммунных и наследственных заболеваний у детей и взрослых, а во многих случаях – единственным методом, позволяющим спасти жизнь больного [28].

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток используется для широкого спектра показаний во всем мире, но чаще всего в странах с более высоким валовым национальным доходом, при более высоких государственных расходах на здравоохранение и более высоких плотностях групп [29].

Одним из приоритетных направлений в области здравоохранения является развитие трансплантологии в Респу-

блике Казахстан. Данное направление медицинской науки было отражено в Послании Главы государства народу Казахстана от 29 января 2010 года «Новое десятилетие – новый экономический подъем – новые возможности Казахстана [38].

В Казахстане «официальной датой» создания Регистра доноров (РД) ГСК является 27 декабря 2011 года, когда Министром здравоохранения Республики Казахстан был подписан приказ №926 «Об утверждении Правил ведения Регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток» и в качестве организации, осуществляющей ведение данного Регистра, обозначено Республиканское государственное предприятие «Научно-производственный центр трансфузиологии» г. Астана [30].

Основным документом в системе здравоохранения РК является Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения». Также при изучении содержания базы мы обнаружили досье на проект Закона РК «О внесении изменений и дополнений в Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения», в котором указывается, что «донор - человек, труп человека, животное, от которых производится забор донорской крови, ее компонентов, иного донорского материала, в том числе спермы, яйцеклетки, ткани репродуктивных органов, половых клеток, эмбрионов, а также изъятие ткани и(или) органов (части органов), гемопоэтических стволовых клеток для трансплантации к реципиенту» [31].

В 2008 году в Протоколе заседания Совета директоров акционерного общества «Национальный медицинский холдинг» указано о видении применения ГСК и говорится, что в последние годы широкое развитие получила идея трансплантации периферических гемопоэтических стволовых клеток, извлеченных, в том числе, из пуповинной крови человека.

В 2009 году выходит приказ МЗ РК № 699 от 12 ноября 2009 года, где указываются новые квалификационные требования для работников гематологической службы, включающие такие современные методы лечения больных с патологией системы крови, как цитостатическое лечение и трансплантация костного мозга и ГСК [32].

Рассматривая хронологию появления НПА по направлениям, мы наблюдаем, что с 2011 года идет рост законодательной активности в области ГСК и расширение диапазона встречаемости термина «гемопоэтические стволовые клетки».

Например, приказ МЗ РК № 614 от 12 сентября 2011 года, где сказано, что вкладом службы крови в развитие казахстанской медицинской генетики и трансплантологии станет изучение распространенности HLA-фенотипов среди населения Казахстана. Для этого на базе Научно-производственного центра трансфузиологии (далее НПЦТ) создана лаборатория тканевого типирования. По мере накопления базы данных об HLA-фенотипах создается Регистр потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток. В рамках развития трансплантации органов и тканей создается «лист ожидания» пациентов, нуждающихся в донорских органах [33].

Так же в данную группу приказов можно отнести приказ МЗ РК № 931 от 31 декабря 2011 года, в котором закреплена

функция НПЦТ по проведению заготовки, выделения, лабораторного обследования и хранения донорских и аутологичных стволовых клеток из пуповинной и периферической крови, проведение исследований в области человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA-исследования) реципиентов и доноров для трансплантации тканей и органов [34].

Следующим немаловажным документом является постановление Правительства от 29 января 2011 года №41, утверждающее план мероприятий по реализации Государственной программы по развитию здравоохранения РК «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы, где в 73 пункте сказано о внедрении трансплантации ГСК и молекулярного метода HLA-типирования [35].

Одним из важных нормативно-правовых документов в нашей республике является приказ МЗ РК от 27 декабря 2012 года №927 «Об утверждении Правил ведения Регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток в РК» [36].

Так же в 2014 году определены правила выдачи заключения (разрешительного документа) на ввоз и вывоз с территории РК ГСК [37].

По изученным документам наблюдается колоссальная работа по подготовке, ведению и внедрению трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, организация работы национального Регистра доноров ГСК и развития в целом данного направления лечение больных.

В целом по Казахстану в исследовании, проводившемся в 2003 году, было зарегистрировано 525 случаев

заболеваний детей с злокачественными опухолями. Из них гемобласты составили в среднем 233,6 случая в год (44,5%). Наибольший удельный вес в этой структуре принадлежит лейкозам, их регистрируется, в среднем 202,5 случая в год (38,5%) [39].

ВЫВОДЫ

Создание и ведение Регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток в РК является задачей, требующей тщательного анализа и разработки на его основе новых современных, наиболее эффективных методов привлечения доноров, вероятности подбора совместимого донора гемопоэтических стволовых клеток, изучения мирового опыта ведения Регистров, проведения работы по объединению с мировой базой доноров ГСК и др.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором. Автор не получал гонорар за статью.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Леонтьев С.Л. Перспективные направления научных исследований института медицинских клеточных технологий // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2006. - №2. - С. 4-6
- 2 Hematopoietic stem cell transplantation in its 60s: A platform for cellular therapies, Chabannon C, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29643233>
- 3 Mohty M., Duarte R.F., Kuball J. et al. Recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) for a curriculum in hematopoietic cell transplantation. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29720705>
- 4 Jain K.K. Cell therapy of neurologic disorders. <http://www.medlink.com/PublicCIP.ASP?access=public&UID=MLTOO2EK&code;>
- 5 The history of blood transfusionmedicine. <http://www.bloodbook.com/trans-history.html>.
- 6 Niehans P. Die Zellular therapie. Verlag von Urban & Schwarzenberg, Munchen-Berlin, 1954.
- 7 Маслюков А.К., Сугачевская Т.В. Стволовые клетки и их применение в практической медицине. [http://www.transplantology.com/content/view/363/78/;](http://www.transplantology.com/content/view/363/78/)
- 8 Берсенева А.В., Клеточная трансплантология – история, современное состояние и перспективы // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2005. - №1
- 9 Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., Bonini C., Cesaro S., Dreger P. и др. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в Европе 2014: более 40000 трансплантаций в год. Пересадка костного мозга. 2016; 51: 786-92.
- 10 Отчет об исследовании деятельности Общества трансплантации крови в 2016 году, Хелен Болдемеро, <https://www.nature.com/articles/s41409-018-0153-1#ref-CR12>
- 11 Смолянинов А.Б. Современные условия становления рынка клеточных технологий России и перспективы его развития. Вестник Росздравнадзора. – 2009. – No. 6. – С. 38-44

REFERENCES

- 1 Leontiev SL. Promising research areas of the Institute of Medical Cellular Technologies. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki = Bulletin of the Ural Medical Academic Science*. 2006;2:4-6
- 2 Hematopoietic stem cell transplantation in its 60s: A platform for cellular therapies, Chabannon C. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29643233>
- 3 Mohty M., Duarte R.F., Kuball J. et al. Recommendations from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) for a curriculum in hematopoietic cell transplantation. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29720705>
- 4 Jain KK. Cell therapy of neurologic disorders. Available from: <http://www.medlink.com/PublicCIP.ASP?access=public&UID=MLTOO2EK&code;>
- 5 The history of blood transfusionmedicine. Available from: <http://www.bloodbook.com/trans-history.html>.
- 6 Niehans P. Die Zellular therapie. Verlag von Urban & Schwarzenberg, Munchen-Berlin, 1954.
- 7 Maslyukov AK, Sugachevskaya TV. Stem cells and their application in practical medicine. Available from: [http://www.transplantology.com/content/view/363/78/;](http://www.transplantology.com/content/view/363/78/)
- 8 Berseneva AV. Cellular transplantology - history, current state and prospects // Cellular transplantology and tissue engineering. *Kletochnaya transplantologiya i tkanevaya inzheneriya = Cellular transplantology and tissue engineering*. 2005;1
- 9 Passweg JR, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Cesaro S, Dreger P, et al. *Transplantatsiya gematopoeticheskikh stvolovykh kletok v Evrope 2014: bolee 40000 transplantatsiy v god. Peresadka kostnogo mozga* [Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: more than 40,000 transplants per year. Bone marrow transplantation]. 2016;51:786-92
- 10 Report on the study of the activities of the Blood Transplant Society in 2016, Helen Boldemero. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41409-018-0153-1#ref-CR12>

12 Chang Y.J., Weng C.L., Sun L.X., Zhao Y.T. Allogeneic bone marrow transplantation compared to peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of hematologic malignancies: a meta-analysis based on time-to-event data from randomized controlled trials // *Ann Hematol.* – 2012. – Vol. 91(3). – P. 427-437. Epub 2011 Jul 26;

13 Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. Трансплантация костного мозга и регистр доноров в РФ. Альманах «Инновации в онкологии», 2015, С.41-42; Passweg J.R., Baldomero H., Peters C. et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation // *Bone marrow Transplant.* – 2014. – Vol. 49(b). – P. 744-750

14 Passweg J.R., Baldomero H., Peters C. et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation // *Bone marrow Transplant.* – 2014. – Vol. 49(b). – P. 744-750

15 Яковлева М.В., Астрелина Т.А., Бондаренко К.В., Боякова Е.В., Кобзева И.В., Лебедева Л.Л., Шахпазян Н.К., Карпова Е.Э., Круглова Я.А., Подколзина Э.А., Тажетдинов Е.Х. Контроль качества в организации работы государственного банка стволовых клеток города Москвы. Менеджмент качества в сфере здравоохранения и социального развития. – 2011. – No. 1. – С. 129-133

16 Galanis P.A., Sparos L.D., Katostaras T., Velonakis E., Kalokerinou A. Factors that influence Greeks' decision to register as potential bone marrow donors // *Transplant Proc.* – 2008. – Vol. 40(5). – P. 1271-1274

17 Aurelio M.T., Aniasi A., Haworth S.E., Colombo M.B., Dimonopoli T., Mocellin M.C., Poli F., Torelli R., Crespiatico L., Serafini M., Scalomogna M. Analysis of the motivation for hematopoietic stem cell donation // *Transplant Proc.* – 2011. – Vol. 43(4). – P. 981-984

18 <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> (Last update on 6-10-2011)

19 Логинова М.А., Трофимова Н.П., Парамонов И.В. Конкордантность определения HLA-A/B/DRB1 генотипов по технологиям SSO и SBT // *Вестник службы крови России.* – 2011. – No. 3. – С. 9-12

20 Парамонов И.В., Логинова М.А., Трофимова Н.П. Оценка возможности исключения этапа нормализации препаратов ДНК при проведении HLA-типирования потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток // *Вестник службы крови.* – 2010. – No. 4. – С. 41-43

21 http://www.bmdw.org/index.php?id=number_donors0&no_cache=1; <http://bmds.info/default.aspx>

22 Apperley J., Carreras E., Gluckman E. et al. EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation. – London: DeNovo, 2012. – 256 p.

23 <https://www.wmda.info>

24 Standards for Histocompatibility and Immuno-genetics Testing - version 6.1, 2014, EFI. (<http://efiweb.eu/>); Международные требования к проведению иммуногенетического обследования при выполнении трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и аккредитации лабораторий тканевого типирования. И.Е. Павлова, Л.Н. Бубнова, Н.В. Реутова и др. // *Медицинская иммунология.* – 2011. – Т.13, № 4-5. – С. 541

25 Хурцилава О.Г., Смолянинов А.Б., Обрезан А.Г. Организация работы регистра доноров костного мозга и банков пуповинной крови и их роль в современном здравоохранении // *Журнал «Медицина XXI век».* – 2008. - №9(10). – С. 18-21. http://www.bmdw.org/index.php?id=number_donors0&no_cache=1;

26 Bochtler W., Maiers M., Bakker J.N., Oudshoorn M., Marsh S.G., Baier D., Hurley C.K., Müller C.R. World Marrow Donor Association framework for the implementation of HLA matching programs in hematopoietic stem cell donor registries and cord blood banks // *BoneMarrowTransplant.* – 2011. – Vol. 46(3). – P. 338-343. Epub 2010 Jun 7

27 Passweg J.R., Baldomero H., Peters C. et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of

11 Smolyaninov AB. Modern conditions for the development of the cellular technology market in Russia and the prospects for its development". *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor.* 2009;6:38-44 (In Russ.)

12 Chang YJ, Weng CL, Sun LX, Zhao YT. Allogeneic bone marrow transplantation compared to peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of hematologic malignancies: a meta-analysis based on time-to-event data from randomized controlled trials. *Ann Hematol.* 2012;91(3):427-37. Epub 2011 Jul 26;

13 Afanasyev BV, Zubarovskaya LS. Bone marrow transplantation and the register of donors in the Russian Federation. *Al'manakh «Innovatsii v onkologii = Almanac "Innovations in Oncology.* 2015:41-2 (In Russ.)

14 Passweg JR, Baldomero H, Peters C, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone marrow Transplant.* 2014;49(b):744-50

15 Yakovleva MV, Astrelina TA, Bondarenko KV, Boyakova EV, Kobzeva IV, Lebedeva LL, Shakhpazyan NK, Karpova EE, Kруглова YaA, Podkolzina EA, Tazhetdinov EK. « Quality control in the organization of the work of the State Stem Cell Bank of Moscow. *Menedzhment kachestva v sfere zdravookhraniya i sotsial'nogo razvitiya = Quality management in the field of healthcare and social development management.* 2011;1:129-33

16 Galanis PA, Sparos LD, Katostaras T, Velonakis E, Kalokerinou A. Factors that influence Greeks' decision to register as potential bone marrow donors. *Transplant Proc.* 2008;40(5):1271-4

17 Aurelio MT, Aniasi A, Haworth SE, Colombo MB, Dimonopoli T, Mocellin MC, Poli F, Torelli R, Crespiatico L, Serafini M, Scalomogna M. Analysis of the motivation for hematopoietic stem cell donation. *Transplant Proc.* 2011;43(4):981-4

18 Available from: <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html> (Last update on 6-10-2011)

19 Loginova MA, Trofimova NP, Paramonov IV. Concordance of HLA-A / B / DRB1 determination of genotypes using SSO and SBT technologies". *Vestnik sluzhby krovi Rossii = Bulletin of the Blood Service of Russia.* 2011;3:9-12 (In Russ.)

20 Paramonov IV, Loginova MA, Trofimova NP. Evaluation of the possibility of eliminating the stage of normalization of DNA preparations during the HLA-typing of potential donors of hematopoietic stem cells. *Vestnik sluzhby krovi = Bulletin of the Blood Service.* 2010;4:41-3 (In Russ.)

21 Available from: http://www.bmdw.org/index.php?id=number_donors0&no_cache=1; <http://bmds.info/default.aspx>

22 Apperley J, Carreras E, Gluckman E, et al. EBMT-ESH Handbook on Haematopoietic Stem Cell Transplantation. London: DeNovo, 2012. – 256 p.

23 Available from: <https://www.wmda.info>

24 Standards for Histocompatibility and Immuno-genetics Testing - version 6.1, 2014, EFI. (<http://efiweb.eu/>); Pavlova E, Bubnova LN, Reutova NV, et al. International requirements for immunogenetic examinations when performing hematopoietic stem cell transplantation and accreditation of tissue typing laboratories. *Meditsinskaya immunologiya = Medical immunology.* 2011;13(4-5):541 (In Russ.)

25 Khurtsilava OG, Smolyaninov AB, Circumcized AG. "Organization of the work of the registry of bone marrow donors and cord blood banks and their role in modern health care". *Zhurnal «Meditsina XXI vek» = Journal "Medicine XXI Century".* 2008;9(10):18-21. Available from: http://www.bmdw.org/index.php?id=number_donors0&no_cache=1;

26 Bochtler W, Maiers M, Bakker JN, Oudshoorn M, Marsh SG, Baier D, Hurley CK, Müller CR. World Marrow Donor Association framework for the implementation of HLA matching programs in hematopoietic stem cell donor registries and cord blood banks. *BoneMarrowTransplant.* 2011;46(3):338-43. Epub 2010 Jun 7

27 Passweg JR, Baldomero H, Peters C, et al. Hematopoietic SCT in Europe: data and trends in 2012 with special consideration of pediatric transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2014;49(6):744-50

pediatric transplantation // Bone Marrow Transplant. – 2014. – Vol. 49(6). – P. 744–750

28 <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Annual-report>

29 Гематопоэтическая трансплантация стволовых клеток, Глобальная перспектива, A. Gratwohl, H. Baldomero, Aljurf, Pasquini, Bouzas, Yoshimi, Lipton. <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185756>

30 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан № 926 от 27 декабря 2011 года. «Об утверждении Правил ведения Регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток». https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31107045

31 Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения» от 18 сентября 2009 года (с изменениями от 30 апреля 2013 года). https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30479065

32 Квалификационные характеристики медицинских и фармацевтических специальностей утверждены приказом Министра здравоохранения РК от 12 ноября 2009 года №699. https://tengrinews.kz/zakon/pravitelstvo_respubliki_kazahstan_premier_ministr_rk/zdravooхранenie/id-V090005945/

33 Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 12 сентября 2011 года №614 «Об утверждении Концепции развития службы крови Республики Казахстан на 2011-2015 годы». https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31075321

34 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 30 декабря 2011 года №931 «Об утверждении Положения об организациях здравоохранения, осуществляющих деятельность в сфере службы крови». https://tengrinews.kz/zakon/pravitelstvo_respubliki_kazahstan_premier_ministr_rk/zdravooхранenie/id-V1100007404/

35 Постановление Правительства от 29 января 2011 года № 41 «Об утверждении Плана мероприятий по реализации Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Қазақстан» на 2011-2015 годы» (с изменениями и дополнениями по состоянию на 23.08.2012 г.). https://tengrinews.kz/zakon/pravitelstvo_respubliki_kazahstan_premier_ministr_rk/hozyaystvennaya_deyatelnost/id-P1100000041/

36 Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 декабря 2012 года; 927 «Об утверждении Правил ведения Регистра доноров гемопоэтических стволовых клеток в РК». https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31229985

37 Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 26 марта 2014 года № 151 «Об утверждении Правил выдачи заключений (разрешительных документов) на ввоз на территорию Республики Казахстан и вывоз с территории Республики Казахстан гемопоэтических стволовых клеток, костного мозга в случае их перемещения с целью проведения родственной трансплантации, а также образцов клеток, тканей, биологических жидкостей и секретов, в том числе продуктов жизнедеятельности человека, физиологических и патологических выделений, мазков, соскобов, смывов, предназначенных для диагностических целей или полученных в процессе проведения биомедицинских исследований». https://egov.kz/cms/ru/law/list?page=4&departments%5B0%5D=1_103&departments%5B1%5D=2_1_03010&branches%5B0%5D=1_024&types%5B0%5D=PIPAB

38 Послание Главы государства народу Казахстана от 29 января 2010 года «Новое десятилетие – новый экономический подъем – новые возможности Казахстана». http://www.akorda.kz/ru/addresses/addresses_of_president/poslanie-prezidenta-respubliki-kazahstan-n-a-nazarbaeva-narodu-kazakhstan-29-yanvary-2010-goda_1340624693

39 Арзыкулов Ж.А., Сейтказина Г.Ж., Жумашев У.К. Проблемы детской онкологии // Сб. научных трудов международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы онкологии». <https://kaznmu.kz/press/2011/11/16/>

28 <https://www.ebmt.org/Contents/Resources/Library/Annual-report>

29 Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Global Perspective A. Gratwohl, H. Baldomero, Aljurf, Pasquini, Bouzas, Yoshimi, Lipton. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/185756>

30 Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan No. 926 of December 27, 2011. “On Approval of the Rules for Keeping the Register of Hematopoietic Stem Cell Donors”. Available from: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31107045

31 The Code of the Republic of Kazakhstan “On the health of the people and the health care system” dated September 18, 2009 (as amended on April 30, 2013). Available from: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30479065

32 Qualification characteristics of medical and pharmaceutical specialties are approved by order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated November 12, 2009 No. 699. Available from: https://tengrinews.kz/zakon/pravitelstvo_respubliki_kazahstan_premier_ministr_rk/zdravooхранenie/id-V090005945/

33 Order of the Acting Of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated September 12, 2011 No. 614 “On approval of the Concept of development of the blood service of the Republic of Kazakhstan for 2011-2015. Available from: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31075321

34 Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 30, 2011 No. 931 “On approval of the Regulations on health care organizations operating in the field of blood service”. Available from: https://tengrinews.kz/zakon/pravitelstvo_respubliki_kazahstan_premier_ministr_rk/zdravooхранenie/id-V1100007404/

35 Government Decree of January 29, 2011 No. 41 “On Approval of the Action Plan for the Implementation of the State Health Development Program of the Republic of Kazakhstan “Salamatty Kazakstan” for 2011-2015”. Available from: https://tengrinews.kz/zakon/pravitelstvo_respubliki_kazahstan_premier_ministr_rk/hozyaystvennaya_deyatelnost/id-P1100000041/

36 Order of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated December 27, 2012; 927 “On Approval of the Rules for Keeping the Register of Donors of Hematopoietic Stem Cells in the Republic of Kazakhstan” Available from: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=31229985

37 Order of the Acting Of the Minister of Health of the Republic of Kazakhstan dated March 26, 2014 No. 151 “On approval of the Rules for issuing conclusions (permits) for import into the Republic of Kazakhstan and export of hematopoietic stem cells and bone marrow from the territory of the Republic of Kazakhstan in case of their movement for unrelated transplantation, and also samples of cells, tissues, biological fluids and secret, including human waste products, physiological and pathological secretions, smears, scrapings, washes, designated for diagnostic purposes or obtained through biomedical research”. Available from: https://egov.kz/cms/ru/law/list?page=4&departments%5B0%5D=1_103&departments%5B1%5D=2_1_03010&branches%5B0%5D=1_024&types%5B0%5D=PIPAB

38 Message of the Head of State to the People of Kazakhstan dated January 29, 2010 “New Decade - New Economic Growth - New Opportunities of Kazakhstan” Available from: http://www.akorda.kz/ru/addresses/addresses_of_president/poslanie-prezidenta-respubliki-kazahstan-n-a-nazarbaeva-narodu-kazakhstan-29-yanvary-2010-goda_1340624693

39 Arzykulov ZhA, Seitkazina GZh, Zhumashev UK. Problems of pediatric oncology. Scientific papers of the international scientific-practical conference "Actual problems of oncology (Problemy detskoy onkologii)". Available from: <https://kaznmu.kz/press/2011/11/16/>