

**Временные методические рекомендации, регламентирующие *HLA*-типирование
доноров костного мозга/гемопозитических стволовых клеток и взаимодействие
регистров доноров костного мозга**

Москва, 2021

Организация-разработчик:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Под редакцией академика РАН В.Г. Савченко

Методические рекомендации освещают вопросы проведения *HLA*-типирования доноров костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток.

Издание предназначено для врачей следующих специальностей: «трансфузиология», «гематология», «иммунология-аллергология», «онкология», «клиническая лабораторная диагностика»; сотрудников лабораторий тканевого типирования, работников Федеральной государственной информационной системы донорства костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (далее - ФГИС КМ и ГСК) в части ведения специализированного регистра донорства костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток крови; специалистов, занимающихся вопросами информирования, мотивации, привлечения доноров для тканевого типирования и внесения информации в ФГИС КМ и ГСК.

Содержание

1. Введение.
2. Термины и определения.
3. Основные принципы донорства костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (далее - КМ и ГСК);
4. Подходы к формированию единой системы сбора, накопления информации о потенциальных донорах КМ и ГСК.
 - 4.1. Рекомендации по деятельности рекрутинговых организаций.
 - 4.2. Условия вступления донора КМ и ГСК в Регистр.
 - 4.3. Права донора КМ и ГСК.
 - 4.4. Порядок информационного взаимодействия рекрутинговой организации с донором КМ и ГСК после внесения информации во ФГИС КМ и ГСК.
 - 4.5. Организация деятельности лабораторий *HLA*-типирования биологических образцов потенциальных доноров КМ и ГСК и пациентов.
5. Особенности *HLA*-типирования образцов и подбор оптимальных характеристик донора КМ и ГСК.
 - 5.1. Минимальные требования к проведению *HLA*-типирования при трансплантации аллогенного костного мозга и аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (далее - алло-ТГСК) от *HLA*-идентичного сиблинга.
 - 5.2. Минимальные требования к проведению *HLA*-типирования при алло-ТГСК от родственного гаплоидентичного донора.
 - 5.3. Минимальные требования к проведению *HLA*-типирования при алло-ТГСК от неродственного донора.
 - 5.4. Минимальные требования к проведению *HLA*-типирования при алло-ТГСК пуповинной крови.
6. Заключение.
7. Авторский коллектив.

1. Введение.

В соответствии с Порядком оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток (ТКМ и ТГСК)¹, значительно расширен перечень медицинских показаний для ее проведения. В частности, кроме злокачественных и других новообразований лимфоидной и кроветворной тканей, обозначены и злокачественные новообразования других органов и систем, например, мягких тканей, костей, суставных хрящей, а также иные системные заболевания, среди которых: демиелинизирующие болезни центральной нервной системы, болезни кожи и подкожной клетчатки, системные поражения соединительной ткани.

Ключевыми критериями качества и эффективности оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется ТКМ и ТГСК, являются ее доступность (в том числе информационная), преемственность, своевременность и единые подходы к выполнению *HLA*-типирования.

Одним из главных условий успешного проведения трансплантации является своевременный выбор оптимального донора: родственного или неродственного. Подбор осуществляется по набору антигенов *HLA*-комплекса, является наследуемой генетической системой, одной из главных функций которой является распознавание и отторжение чужеродных тканей и органов. Именно результаты *HLA*-типирования рециентов и потенциальных доноров во многом определяют возможность выполнения трансплантации, выбор варианта ее проведения, а также особенности течения посттрансплантационного периода.

В настоящее время единый учет пациентов, которым в качестве этапа терапии может быть выполнена ТКМ и ТГСК, на территории Российской Федерации не ведется. Отсутствует единый регистр, аккумулирующий информацию обо всех *HLA*-типированных донорах, позволяющий осуществлять оперативный поиск совместимой пары донор-реципиент. В связи с чем одной из задач является разработка методических подходов к созданию единой информационной системы доноров КМ и ГСК.

Ключевыми элементами ФГИС КМ и ГСК являются:

- единая система сбора, накопления информации о донорах КМ и ГСК и пациентах, страдающих заболеваниями (состояниями), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток;
- унифицированные правила деятельности лабораторий *HLA*-типирования.

2. Термины и определения.

¹ Приказ Минздрава России от 12.12.2018 N 875н

"Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется трансплантация (пересадка) костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток и внесении изменения в Порядок оказания медицинской помощи по профилю "хирургия (трансплантация органов и (или) тканей человека)", утвержденный приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 октября 2012 г. N 567н" (Зарегистрировано в Минюсте России 09.01.2019 N 53256)

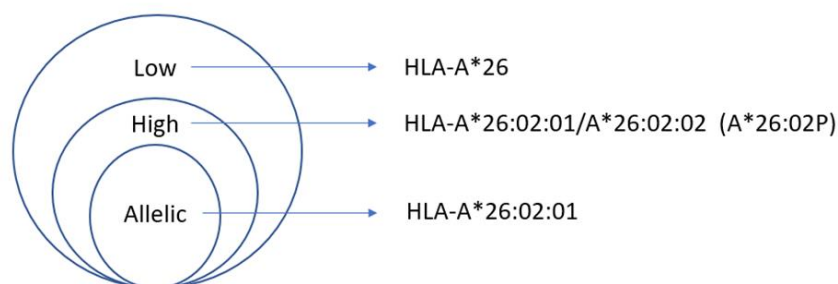
2.1. *HLA*-типирование/тканевое типирование - определение генов или антигенов наследуемой генетической системы, расположенной на 6 хромосоме, одной из функций которой является распознавание и отторжение чужеродных тканей и органов.

2.2. *HLA*-типирование с низким (low) разрешением - результат типирования, полученный методами ДНК на уровне первого поля согласно номенклатуре ВОЗ (рисунок 1).

2.3. *HLA*-типирование с высоким (high) разрешением - идентификация аллелей, кодирующих одинаковую аминокислотную последовательность внутри антигенсвязывающего сайта. Высокое разрешение идентифицирует аллели на уровне первого и второго поля (четыре цифры) – например, *A*01:01*, *A*26:02*, согласно номенклатуре ВОЗ, и разрешает все неточности внутри 2 и 3-го экзона для *HLA* класса I, а также 2-го экзона для *HLA* класса II, приводящие к изменению аминокислотной последовательности, кроме того исключает все нулевые аллели (*N*), независимо от места локации полиморфизма (рисунок 1).

2.4. *HLA*-типирование с аллельным (allelic) разрешением - результат типирования на уровне отдельного аллеля, как уникальной нуклеотидной последовательности, при определении всех цифр в имени данного аллеля согласно номенклатуре ВОЗ. Например, *A*01:01:01:01* или *A*01:01:33*, *A*26:02:01* или *A*26:02:02*. (рисунок 1).

Рисунок 1. Уровни разрешения и соответствующие обозначения при *HLA*-типировании.



2.4. **G** группы *HLA* аллелей - группы аллелей, имеющих одинаковую нуклеотидную последовательность экзона, кодирующего пептидсвязывающие домены (экзон 2 и 3 для аллелей *HLA* класса I и только экзон 2 для аллелей *HLA* класса II). **G** группа *HLA*-аллелей обозначается заглавной буквой 'G', за которой следует 3 поля аллеля с самым низким номером в группе. Например, *A*01:03:01G* включает аллели *01:03:01:01/01:03:01:02/01:03:02/01:287N/01:315*, в том числе нулевой – *A*01:287N*.

2.5. **P** группы *HLA* аллелей - группы аллелей, имеющих одинаковую протеиновую последовательность пептидсвязывающих доменов (кодируются эксоном 2 и 3 у аллелей *HLA* класса I и эксоном 2 у аллелей *HLA* класса II). **P** группа обозначается заглавной буквой 'P', за которой следует 2 поля аллеля с самым низким номером в группе. Например, *B*13:12P* включает аллели *B*13:12:01/B*13:12:02*.

2.6. *HLA*-гаплотип - совокупность генов *HLA*, лежащих на одной хромосоме. *HLA*-генотип - совокупность генов *HLA*, лежащих на обеих хромосомах.

2.7. Локус - местоположение определённого гена на хромосоме.

2.8. Аллели – варианты одного и того же гена, которые различаются по нуклеотидной последовательности.

2.9. Полиморфизм гена - это присутствие в популяции разных аллелей гена.

2.10. Экзон – участок гена, несущий генетическую информацию, копия которого составляет зрелую РНК, кодирующую синтез определенного продукта.

2.11. Гемопозитические стволовые клетки (ГСК) – клетки, способные к делению и дифференцировке в различные клеточные линии гемопозитической и иммунной системы. Источником ГСК могут быть костный мозг, периферическая кровь, пуповинная кровь.

2.12. Трансплантация аллогенных гемопозитических стволовых клеток (далее - алло-ТГСК) – трансплантация с использованием костного мозга или гемопозитических стволовых клеток, полученных от другого человека (родственного или неродственного донора).

2.13. Потенциальный донор - лицо, добровольно прошедшее *HLA*-типирование, а также дополнительное обследование (группа крови, иммуноглобулин класса G (IgG) к цитомегаловирусу) и подтвердившее возможность, при необходимости, рассмотреть донацию КМ и ГСК для пациента, нуждающегося в ТКМ и ТГСК.

2.14. Донор ГСК (КМ или ГСК из периферической крови) – лицо, которому была выполнена процедура изъятия КМ или забора ГСК периферической крови с целью проведения ТКМ и ТГСК пациенту.

2.15. Сиблинг - родной брат или сестра (дети одних родителей).

2.16. *HLA*-идентичный родственный донор – донор, наследующий общие с пациентом *HLA*-гаплотипы от одних и тех же родителей.

2.17. Частично-совместимый родственный донор – донор, отличающийся от пациента по одному *HLA*-гену при условии, что донор и реципиент - сиблинги.

2.18. Гаплоидентичный родственный донор – донор, наследующий один общий с пациентом *HLA*-гаплотип, при условии совместимости не менее 50% по 10 и более генам *HLA*.

2.19. Полностью совместимый неродственный донор – донор, полностью совпадающий с пациентом не менее, чем по 10 из 10 *HLA*- генов (*HLA-A**, *HLA-B**, *HLA-C**, *HLA-DRB1**, *HLA-DQB1**).

2.20. Частично-совместимый неродственный донор – донор, совместимый с пациентом на 70-90% по 10 и более генам *HLA* (*HLA-A**, *HLA-B**, *HLA-C**, *HLA-DRB1**, *HLA-DQB1**).

2.21 Амплификация - увеличение числа копий ДНК.

2.22 Кросс-контаминация – перекрестное загрязнение продуктами реакции.

2.23. Пуповинная кровь – кровь, заготовленная после родов из плаценты и пуповинной вены и содержащая ГСК.

2.24. ФГИС КМ и ГСК (Федеральная государственная информационная система донорства костного мозга и гемопозитических стволовых клеток) – единая

информационная система оказания помощи пациентам при заболеваниях (состояниях), для лечения которых применяется ТКМ и ГСК.

3. Основные принципы донорства КМ и ГСК;

3.1. Безопасность донорства КМ и ГСК, как для донора, так и для пациента, то есть сохранение здоровья донора при донации, а также безопасность заготовленного КМ и ГСК для самого пациента;

3.2. Добровольная донация КМ и ГСК, подтверждаемая подписанным информированным согласием;

в случае необходимости проведения донации от родственного донора моложе 18 лет для проведения трансплантации для родного брата или сестры, информированное добровольное согласие подписывает один из родителей, а при отсутствии такового - законный представитель донора КМ и ГСК;

при заготовке пуповинной крови согласие подписывает мать ребенка до его рождения.

3.3. Обеспечение социальной поддержки, соблюдение прав доноров, поддержка безвозмездного донорства КМ и ГСК, защита персональных данных;

3.4. Соблюдение анонимности неродственного донорства КМ и ГСК поддерживается всеми участниками процесса в течение двух лет после трансплантации КМ и ГСК. По истечению этого времени обмен контактной информацией и личная встреча донора и реципиента возможна по их обоюдному согласию.

4. Подходы к формированию единой системы сбора, накопления информации о потенциальных неродственных донорах КМ и ГСК.

4.1. Рекомендации по внесению необходимых данных во ФГИС КМ и ГСК рекрутинговыми организациями (внесение выполняется вручную или посредством сервисов взаимодействия информационных систем при наличии возможности).

4.1.1. Рекрутинговые организации - объединенные в единую систему на функциональной основе организации, созданные на базе медицинских, образовательных, научных и других организаций различных форм собственности, в целях проведения мероприятий по информированию, мотивированию и рекрутингу доноров КМ и ГСК.

4.1.2. Рекрутинговая организация при внесении данных о потенциальном доноре в регистр КМ и ГСК выполняет следующие функции:

4.1.2.1. Предоставление донору информации об основных принципах донорства КМ и ГСК в Российской Федерации.

4.1.2.2. Предоставление донору информации о способах донации КМ и ГСК, возможных осложнениях, анкеты донора и информированного добровольного согласия (см. приложение 1 и 2).

4.1.2.3. Внесение актуальной информации о доноре КМ и ГСК, в том числе персональных данных (ФИО, пол, дата рождения, адрес, паспортные данные, СНИЛС, контактная информация, информация о доверенном лице (лице, к которому следует обращаться в случае невозможности контакта с потенциальным донором), данные *HLA*-типирования группа крови по системе АВ0, резус-принадлежность, наличие или отсутствие антител класса G к цитомегаловирусу) во ФГИС КМ и ГСК; определение идентификационного номера потенциального донора во ФГИС КМ и ГСК.

4.1.2.4. Направление биологических образцов донора в лабораторию для выполнения *HLA*-типирования, определения группы крови по системе АВ0, резус-принадлежности, наличия/отсутствия антител класса G к цитомегаловирусу.

4.1.2.5. Предоставление донору информации о внесении его данных во ФГИС КМ и ГСК (данные *HLA*-типирования донору не предоставляются).

4.1.2.6. Получение запроса трансплантационных центров и согласия донора на дополнительное обследование, в том числе повторное *HLA*-типирование и процедуру заготовки КМ и ГСК в целях последующей трансплантации пациенту.

4.1.2.7. Удаление из ФГИС КМ и ГСК данных о доноре при отзыве информированного добровольного согласия, выявлении медицинских противопоказаний, отказе от донации КМ и ГСК.

4.2. Условия вступления донора КМ и ГСК в регистр.

Потенциальным донором КМ и ГСК может стать дееспособное лицо в возрасте от 18 до 40 лет, являющееся гражданином Российской Федерации в соответствии с законодательством Российской Федерации, изъявившее добровольное желание пройти медицинское обследование и рассмотреть возможность донации КМ или ГСК для пациента, нуждающегося в трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток.

При заготовке пуповинной крови мать ребенка должна быть старше 18 лет и удовлетворять вышеуказанным требованиям.

4.2.1. Предоставление паспорта или иного документа, удостоверяющего личность;

4.2.2. Заполнение анкеты донора, информированного добровольного согласия, согласия на обработку персональных данных;

4.2.3. Предоставление биологического образца для проведения *HLA*-типирования, определение группы крови по системе АВО; резус-принадлежности и наличия/отсутствия антител IgG к цитомегаловирусу;

4.2.4. Предоставление информации о наличии противопоказаний к донорству КМ и ГСК.

4.3 Права донора КМ и ГСК.

4.3.1. Защита государством прав и охрана здоровья донора КМ и ГСК;

4.3.2. Возможность ознакомления с результатами медицинского;

4.3.3. Полное информирование о возможных последствиях заготовки КМ и ГСК для здоровья;

4.3.4. Получение бесплатной медицинской помощи в соответствии с клиническими рекомендациями с учетом стандартов ее оказания в случаях возникновения у него реакций и осложнений, связанных с выполнением донорской функции;

4.3.5. Возмещение вреда, причиненного жизни или здоровью донора КМ и ГСК в связи с выполнением донорской функции.

4.4. Порядок информационного взаимодействия рекрутинговой организации с донором КМ и ГСК после внесения информации во ФГИС КМ и ГСК.

4.4.1. После получения результатов *HLA*-типирования и внесения их во ФГИС КМ и ГСК рекрутинговая организация уведомляет донора о внесении его данных во ФГИС КМ и ГСК выбранным удобным для него способом;

4.4.2. Рекрутинговая организация приглашает потенциального донора для проведения расширенного или подтверждающего *HLA*-типирования и дополнительного медицинского обследования в случае необходимости;

4.4.3. Рекрутинговая организация информирует потенциального донора при выявлении в результате проведенного медицинского обследования инфекционных заболеваний и других нарушений здоровья.

4.5. Организация деятельности лабораторий *HLA*-типирования биологических образцов потенциальных доноров КМ и ГСК и пациентов.

4.5.1. Лаборатории НЛА-типирования осуществляют медицинскую деятельность с использованием зарегистрированных и разрешенных к применению в Российской Федерации в установленном порядке оборудования и расходных материалов.

4.5.2. Обустройство и набор помещений лаборатории, а также организация работы с биологическими материалами должны отвечать действующему санитарному законодательству. Архитектурно-планировочные решения и размещение оборудования должны обеспечивать поточность движения исследуемого материала.

4.5.3. Лаборатория в соответствии с этапами проведения анализа должна включать следующий набор последовательно расположенных рабочих зон:

- приема, регистрации, разбора и первичной обработки материала (рабочая зона 1);
- выделения нуклеиновых кислот (рабочая зона 2);
- проведения реакции амплификации и учета ее результатов при использовании гибридационно-флуоресцентного метода детекции (рабочая зона 3);
- учета результатов реакции амплификации нуклеиновых кислот методом электрофореза и (или) гибридационно-ферментным методом детекции (рабочая зона 4-1);
- учета результатов (детекции) продуктов амплификации нуклеиновых кислот методом секвенирования (рабочая зона 4-2).

4.5.4. В состав лаборатории могут быть включены вспомогательные помещения (комнаты персонала, кабинет заведующего лабораторией, раздевалки для сотрудников, комната приема пищи, туалет, подсобные (складские) помещения), которые должны быть вынесены за пределы рабочей зоны.

4.5.4.1. В рабочей зоне 1 осуществляют прием материала, его маркировку, регистрацию в журнале, первичную подготовку, объединение или разделение проб на аликвоты, обеззараживание и хранение проб, обеззараживание остатков исследуемого материала.

4.5.4.2. Допускается проведение в рабочей зоне 1 приема, регистрации, разбора и первичной обработки материала, исследуемого другими методами диагностики (бактериологическими, вирусологическими, иммунологическими и т.д.).

4.5.4.3. В рабочей зоне 2 проводят выделение и очистку нуклеиновых кислот из проб, подготовленных в рабочей зоне 1.

4.5.4.4. В рабочей зоне 3 осуществляют приготовление реакционных смесей, проведение обратной транскрипции, амплификации нуклеиновых кислот и учет результатов амплификации при использовании гибридационно-флуоресцентного метода детекции.

Рекомендуется разделить рабочую зону 3 на две подзоны (3а и 3б). В подзоне 3а осуществляют приготовление реакционных смесей. В подзоне 3б проводят амплификацию нуклеиновых кислот и учет результатов амплификации при использовании гибридационно-флуоресцентного метода детекции.

4.5.4.5. Рабочие зоны 4-1 и 4-2 располагают изолированно от рабочих зон 1-3 для предотвращения их контаминации продуктами амплификации через воздушный поток.

4.5.4.6. Рабочая зона 4-1 предназначена для учета результатов продуктов амплификации нуклеиновых кислот методом электрофореза и (или) гибридационноферментным методом детекции, а также очистки продуктов амплификации для секвенирования.

4.5.4.7. Рабочая зона 4-2 предназначена для учета результатов (детекции) продуктов амплификации нуклеиновых кислот методом секвенирования.

4.5.5. Для помещения учета результатов анализа методом секвенирования (рабочая зона 4-2) необходимо оснащение кондиционером, обеспечивающим оптимальную рабочую температуру для генетических анализаторов нуклеиновых кислот, обладающих узким диапазоном рабочих температур.

4.5.6. Для осуществления *HLA*-типирования потенциальных доноров используются следующие методы ДНК-типирования: *PCR-SSP* (полимеразная цепная реакция с сиквенс-специфическими праймерами), *PCR-SSO* (полимеразная цепная реакция методом специфических олигонуклеотидов), *PCR-SBT* (метод, использующий секвенирование по Сэнгеру), *NGS* (секвенирования нового поколения) и другие, информация об основных методах ДНК-типирования представлена в приложении 3. Рекомендуемый перечень оснащения лаборатории *HLA*-типирования представлен в приложении 4.

4.5.7. Требования к *HLA*-типированию донора для внесения информации во ФГИС КМ и ГСК.

4.5.7.3. Для осуществления подбора оптимального неродственного донора, помимо результатов *HLA*-типирования, во ФГИС КМ вносится информация о дополнительном

медицинском обследовании потенциального донора КМ и ГСК: группа крови по системе АВ0, наличие или отсутствие антител IgG к цитомегаловирусу.

4.5.7.4. Минимальными требованиями к HLA-типированию потенциального донора для внесения информации о нем во ФГИС КМ и ГСК является ДНК-типирование в низком разрешении по 5 HLA-генам: *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *HLA-DQB1*.

4.5.7.5. Допускается внесение дополнительной информации о результатах HLA-типирования потенциального донора *HLA-DPB1* и *HLA-DRB3/4/5* и других. В случае наличия нескольких потенциальных доноров, совместимых с пациентом по 10 из 10 генов (*HLA-A**, *HLA-B**, *HLA-C**, *HLA-DRB1**, *HLA-DQB1**), выбор оптимального донора может осуществляться с учетом результатов HLA-типирования *HLA-DPB1* и других генов.

4.5.7.6. Для подбора совместимого неродственного донора в кратчайший срок, при наличии соответствующей информации, во ФГИС КМ и ГСК вносятся данные о результатах расширенного типирования доноров по генам *HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DRB1*, *DRB3/4/5*, *HLA-DQB1*, *HLA-DPB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DPA1* в высоком (аллельном) разрешении.

4.5.8. При подборе пары донор-реципиент, если HLA-типирование потенциального донора выполнено в низком разрешении, проводится повторное HLA-типирование в высоком разрешении в соответствии с требованиями, указанными в разделе 5 данных временных методических рекомендаций.

4.5.9. Вероятность подбора совместимого неродственного донора зависит от количества доноров, информация о результатах HLA-типирования которых внесена во ФГИС КМ и ГСК, однако эта зависимость не прямая: регистр доноров КМ и ГСК, включающий в себя 1 млн человек, позволяет подбирать доноров для 50-70% пациентов, относящихся к той же популяции, что и донор. Увеличение регистра в десять и более раз существенно не меняет эффективность подбора неродственного донора, вероятность подбора донора для каждого пациента, нуждающегося в алло-ТГСК недостижима.

4.5.10. Вероятность подбора совместимого донора зависит от HLA-полиморфности популяции. Оптимальные неродственные доноры - это молодые мужчины той же этнической группы, что и пациент.

5. Особенности HLA-типирования образцов и подбор оптимальных характеристик донора КМ/ГСК

5.1. Минимальные требования к проведению *HLA*-типирования при алло-ТГСК от родственного *HLA*-идентичного сиблинга.

5.1.1. При установлении четырех родительских *HLA*-гаплотипов (при типировании по *HLA-A*, *-B* и *HLA-DRB1*) совместимый донор определяется при совпадении пациента и донора по 6 из 6 *HLA*-генам *HLA-A*, *-B* и *HLA-DRB1* в низком разрешении.

5.1.2. При отсутствии возможности установления идентичности по результатам *HLA*-типирования четырех родительских *HLA*-гаплотипов проводится *HLA*-типирование пациента и донора, предусмотренное протоколом трансплантационного центра, но не менее, чем *HLA-A*, *-B* и *HLA-DRB1* в высоком разрешении. При необходимости дополнительно осуществляется *HLA*-типирование генов: *HLA-C*, *-DQB1*, *-DPB1* (расширенное типирование).

5.1.3. Для подтверждения идентичности по *HLA*-гаплотипам перед алло-ТГСК проводится повторное взятие образцов крови и *HLA*-типирование пациента и донора. В случае, когда определены 4 родительских гаплотипа, исследование проводят по *HLA-A*, *-B*, *-DRB1* в низком разрешении. В остальных случаях *HLA*-типирование пациента и донора осуществляют по *HLA-A*, *-B*, *-DRB1* в высоком разрешении.

5.1.4. Для выполнения трансплантации обязательным условием является совпадение результатов первичного и повторного типирования. При проведении первичного и повторного *HLA*-типирования образцы поступают в лабораторию под уникальными номерами, привязанными к ФИО пациента или донора, а также к идентификаторам пациента или донора во ФГИС КМ и ГСК.

5.1.5. В случае, когда пациент и донор-сиблинг отличаются по одному из генов *HLA* в результате рекомбинации (кроссинговера), проводится *HLA*-типирование в высоком разрешении по 5 генам. При данной алло-ТГСК необходимо совпадение пациента и донора-сиблинга, как минимум, по 9 из 10 *HLA*-генов (при учете *HLA-A*, *-B*, *-C*, *-DRB1*, *-DQB1* генов).

5.2. Минимальные требования к проведению *HLA*-типирования при алло-ТГСК от родственного гаплогенетического донора.

Внедрение новых методов обработки трансплантата и методов профилактики реакции трансплантат против хозяина (РТПХ) существенно снизили риск развития тяжелых осложнений при выполнении трансплантации от гаплогенетических доноров. Родители, дети, сиблинги и другие родственники, которые наследуют общий с больным

HLA-гаплотип, могут являться родственными *HLA*-гаплоидентичными донорами, что определяет доступность данного вида терапии для большинства (до 95%) пациентов.

5.2.1. Установление идентичности общего *HLA*-гаплотипа (при возможности). Общий гаплотип должен быть установлен по результатам *HLA*-типирования четырех родительских *HLA*-гаплотипов.

5.2.2. При отсутствии данных об идентичности общего *HLA*-гаплотипа, проводится *HLA*-типирование в высоком разрешении, минимально *HLA-A*, *-B* и *HLA-DRB1*.

5.2.3. Допускается только одно несовпадение между донором и пациентом по каждому из исследованных *HLA*-генов. Два и более несовпадения по одному *HLA*-гену свидетельствуют, что донор и пациент расходятся по обоим *HLA*-гаплотипам.

5.2.4. Для подтверждения идентичности по *HLA*-гаплотипам перед алло-ТГСК проводится повторное взятие образцов крови и *HLA*-типирование пациента и донора. В случае, когда определены 4 родительских гаплотипа, исследование проводят по *HLA-A*, *-B*, *-DRB1* в низком разрешении. В остальных случаях *HLA*-типирование пациента и донора осуществляют по *HLA-A*, *-B*, *-DRB1* в высоком разрешении.

5.3. Минимальные требования к проведению *HLA*-типирования при алло-ТГСК от неродственного донора.

Основная сложность в подборе совместимого неродственного донора ГСК определяется экстремальной вариабельностью *HLA*-системы. В настоящее время в базе данных IPD-IMGT/*HLA* (The ImmunoPolymorphism Database of International ImMunoGeneTics project/*HLA*) зарегистрировано более 28 тысяч *HLA*-аллелей. Их число постоянно увеличивается, а в последние несколько лет в связи с внедрением в практику новых молекулярно-генетических методов *HLA*-типирования этот процесс приобрел лавинообразный характер.

5.3.1. Совместимый неродственный донор определяется по результатам *HLA*-типирования в случае полного совпадения 10 из 10 исследованных *HLA*-генов при типировании генов *HLA-A*, *-B*, *-C* и *-DRB1*, *-DQB1* в высоком разрешении.

5.3.2. Для снижения риска тяжелых осложнений после трансплантации в ряде случаев выполняется дополнительное *HLA*-типирование *DRB3/4/5*, *DPB1* и других, а также *HLA*-типирование проводится в более высоком (аллельном) уровне разрешения.

5.3.3. Для подтверждения идентичности по *HLA*-гаплотипам перед алло-ТГСК проводится повторное взятие образцов крови и *HLA*-типирование пациента и донора не менее чем по *HLA-A, -B, -DRB1* в высоком разрешении.

5.3.4. Результаты *HLA*-типирования донора (*HLA-A**, *HLA-B**, *HLA-C**, *HLA-DRB1**, *HLA-DQB1**), полученные на этапе первичного/расширенного типирования доноров, могут учитываться как одно из двух необходимых для выполнения трансплантации *HLA*-типирований.

5.3.5. Частично-совместимый неродственный донор определяется по результатам *HLA*-типирования в случае совпадения от 7 до 9 из 10 исследованных *HLA*-генов при типировании генов *HLA-A, -B, -C* и *-DRB1, -DQB1* в высоком разрешении. Для улучшения результатов трансплантации на современном этапе рекомендован подбор частично-совместимого неродственного донора совместимостью не менее 9 из 10 (при отсутствии другого неродственного/родственного донора).

5.4. Минимальные требования к проведению *HLA*-типирования при алло-ТГСК пуповинной крови.

Требования к совместимости реципиента и образца пуповинной крови варьируют в рекомендациях международных сообществ.

5.4.1. Традиционно образец пуповинной крови является приемлемым для ТГСК при совпадении с реципиентом по 4 из 6 генов *HLA-A* и *-B* в низком разрешении и гену *HLA-DRB1* в высоком разрешении.

5.4.2. Типирование в высоком разрешении, а также типирование дополнительных *HLA*-генов может выполняться, если это предусмотрено протоколом трансплантационного центра.

5.4.3. Перед алло-ТГСК выполняется повторное *HLA*-типирование пациента из вновь взятого образца крови и пуповинной крови из сегмента трубки криоконтейнера или флакона-спутника минимально по генам *HLA-A, -B* и *HLA-DRB1* в низком разрешении, для подтверждения полученных ранее результатов.

1. Дополнение

Образцы доноров для *HLA*-типирования поступают в лабораторию под идентификационным номером, присвоенным в ФГИС КМ и ГСК

Лаборатории, проводящие *HLA*-типирование для алло-ТГСК, как пациентов, так и доноров (родственных и неродственных, включая доноров регистров) обязаны участвовать в межлабораторном контроле качества *HLA*-типирования и успешно его проходить по заявленному уровню *HLA*-типирования. В настоящее время в Российской Федерации отсутствует собственный межлабораторный контроль качества *HLA*-типирования, лаборатория, проводящая *HLA*-типирование для алло-ТГСК, как пациентов, так и доноров (родственных и неродственных, включая доноров регистров), может заниматься данной деятельностью, если она успешно прошла контроль качества *HLA*-типирования (не более 1 расхождения), проводимый EFI (European Federation for Immunogenetics).

Перечень лабораторий, передающих данные о типировании доноров КМ и ГСК утверждается приказом Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Для включения в перечень лаборатория представляет информацию об оснащении, штатном расписании и результатах межлабораторного контроля качества типирования или внешней оценке качества.

HLA-совместимость — важный, но не единственный фактор, определяющий эффективность алло-ТГСК. Для улучшения результатов алло-ТГСК необходимо выполнить подбор оптимального донора (родственного, неродственного, частично-совместимого или гаплоидентичного родственного) в запланированные сроки и выполнить трансплантацию в качестве этапа терапии.

Заключение

Реализация представленных методических подходов к созданию единой системы сбора, накопления информации о потенциальных донорах КМ и ГСК, а также унифицированных подходов к организации деятельности лабораторий *HLA*-типирования, позволит не только оказывать пациентам с заболеваниями (состояниями), для лечения которых применяется ТКМ и ТГСК, медицинскую помощь надлежащего качества, но и обеспечить сохранение здоровья донора при выполнении им донорской функции.

Список используемой литературы:

1. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С., Алянский А.Л. Выбор донора при аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016 – Т. 3, №3. – стр. 30-36. DOI: 10.21682/2311-1267-2016-3-3-30-36

2. Бубнова Л.Н., Павлова И.Е., Глазанова Т.В., и др. Регистры доноров гемопоэтических стволовых клеток. Трансфузиология. 2015 № 3 (16). С. 751-758.
3. Васильева В.А., Кузьмина Л.А., Паровичникова Е.Н. и др. Выполнение трансплантаций аллогенных гемопоэтических стволовых клеток от неродственных доноров из Российского и зарубежного регистров в одном трансплантационном центре. Гематология и трансфузиология. 2020. № 3 (65). С. 299–311. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-299-311.
4. Логинова М. А., Малышева Н. А., Минаева Н. В., Парамонов И. В. Оценка эффективности деятельности регистра потенциальных доноров гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2020. № 3 (65). С. 291–298. DOI: 10.35754/0234-5730-2020-65-3-291-298.
5. Макаренко О.А., Алянский А.Л., Иванова Н.Е. и др. Эффективность поиска неродственного донора гемопоэтических стволовых клеток с помощью российской поисковой системы Bone Marrow Donor Search: опыт НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой. Клиническая онкогематология. 2017; 10(1): 39–4. DOI: 10.21320/2500-2139-2017-10-1-39-44.
6. Макаренко О.А., Кузьмич Е.В. Потенциальный донор костного мозга: определение, критерии включения в регистр неродственных доноров костного мозга. Здравоохранение Российской Федерации. 2019 – Т. 63, №4. – стр. 221-224. DOI: 10.18821/0044-197X-2019-63-4-221-224
7. Хамаганова Е.Г., Кузьмина Л.А. Оценка HLA-совместимости и требования к HLA-типированию больного и донора при трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток. Гематология и трансфузиология. 2019; 64(2): 175–87. DOI: 10.35754/0234-5730-2019-64-2-175-187.
8. Ciurea SO, Cao K, Fernandez-Vina M, Kongtim P, Malki MA, Fuchs E, Luznik L, Huang XJ, Ciceri F, Locatelli F, Aversa F, Castagna L, Bacigalupo A, Martelli M, Blaise D, Handgretinger R, Roy DC, O'Donnell P, Bashey A, Lazarus HM, Ballen K, Savani BN, Mohty M, Nagler A. The European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) Consensus Guidelines for the Detection and Treatment of Donor-specific Anti-HLA Antibodies (DSA) in Haploidentical Hematopoietic Cell Transplantation. Bone Marrow Transplant. 2018;53(5):521-534. doi: 10.1038/s41409-017-0062-8.
9. Dehn e.a., 2019 - Selection of unrelated donors and cord blood units for hematopoietic cell transplantation: guidelines from the NMDP/CIBMTR Blood 2019;134(12):924-934.
10. EFI (European Federation for Immunogenetics). Standards for histocompatibility & Immunogenetics testing. Version 8.0.

11. 2. Evseeva I., Foeken L., Madrigal A. The Role of Unrelated Donor Registries in HSCT. The EBMT Handbook. 2019: 19-25.
12. Howard C.A., Fernandez-Vina M.A., Appelbaum F.R., et al. Recommendations for donor human leukocyte antigen assessment and matching for allogeneic stem cell transplantation: consensus opinion of the Blood and Marrow Marrow Transplant Clinical Trials Network (BMT CTN). Biol Blood Transplant. 2015; 21(1): 4–7. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.017.
13. Little A.M., Green A., Harvey J., Hemmatpour S., Latham K., Marsh S.G., Poulton K., Sage D. BSHI Guideline: HLA matching and donor selection for haematopoietic progenitor cell transplantation. Int J Immunogenet. 2016;43(5):263-86. doi: 10.1111/iji.12282
14. Tiercy J.M. How To Select The Best Available Related Or Unrelated Donor Of Hematopoietic Stem Cells? Haematologica. 2016; 101: 680–7. DOI: 10.3324/haematol.2015.141119

Приложение 1. Анкета донора гемопоэтических стволовых клеток.

Пожалуйста, внимательно ознакомьтесь с вопросами и точно на них ответьте. Все указанные Вами сведения являются конфиденциальной информацией и будут использованы только для оценки Вашей возможности быть донором гемопоэтических стволовых клеток. Мы полагаемся на Вашу объективность при заполнении анкеты. Правильность ответов позволит минимизировать риск для здоровья донора и реципиента.

Ф.И.О. донора _____

Возраст (дата рождения, полное число лет) _____ Пол _____

Телефон _____

ОБЩЕЕ СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ		
I. Были ли у Вас когда-либо	ДА	НЕТ
1) Вирусные гепатиты		
2) Туберкулез		
3) ВИЧ		
4) Диабет (I, II тип)		
5) Психические заболевания		
6) Наркомания		
7) Алкоголизм		
8) Цирроз печени		
II. Являетесь ли Вы донором крови и ее компонентов		

Я прочитал(а), понял(а) и правильно ответил(а) на все вопросы анкеты, а также получил(а) ответы на все заданные мной вопросы.

Я информирован(а), что во время процедуры получения биообразца (взятия крови) возможны незначительные реакции организма (кратковременное снижение артериального давления, гематома в области инъекции), не являющиеся следствием ошибки персонала.

Дата заполнения анкеты _____

Донор гемопоэтических стволовых клеток

(подпись)

(Ф.И.О.)

Приложение 2. **Добровольное информированное согласие на выполнения HLA-типирования и внесение персональных данных во ФГИС КМ и ГСК (Федеральной государственной информационной системы донорства костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток).**

Я, _____ (Ф.И.О.) «__» ____ г.р., выражаю готовность добровольно стать потенциальным донором гемопоэтических стволовых клеток. В настоящий момент я располагаю достаточной информацией о донорстве костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток. Я знаю, что на все мои вопросы о донорстве, которые возникнут в будущем, я получу ответы от сотрудников УЧРЕЖДЕНИЯ (Рекрутинговой организации).

Вся информация о результатах HLA – типирования является строго конфиденциальной, не подлежит разглашению, доступ к ней имеет только медицинский персонал с определенными полномочиями.

Я согласен(а)

- 1- Сообщить информацию о себе: Ф.И.О., год рождения, адрес, паспортные данные, контактный телефон, e-mail.
- 2- Информировать УЧРЕЖДЕНИЕ (Рекрутинговую организацию) об изменении моих контактных данных.
- 3- Сообщить сотрудникам УЧРЕЖДЕНИЯ (Рекрутинговой организации) контактную информацию о моих доверенных лицах для экстренной связи со мной.
- 4- Сообщить сотруднику УЧРЕЖДЕНИЯ (Рекрутинговой организации) всю информацию о моем здоровье, которой я располагаю.
- 5- Дать образец своей крови методом венепункции в количестве 20 мл. для проведения HLA – типирования.
- 6- При совпадении моего *HLA* – фенотипа с *HLA* – фенотипом пациента, нуждающегося в трансплантации гемопоэтических клеток, рассмотреть возможность сдать свои гемопоэтические клетки на условиях безвозмездной донации. В случае положительного решения подписать информационное согласие на процедуру заготовки гемопоэтических клеток в присутствии двух врачей Регистра.
- 7- Пройти дополнительное медицинское обследование, включающие осмотр специалиста и лабораторные исследования, если мой *HLA*- фенотип будет совместим с *HLA*-фенотипом пациента в случае согласия об использовании моих гемопоэтических стволовых клеток.

- 8- На обработку и передачу моих персональных данных с целью реализации донорства гемопоэтических стволовых клеток.

Я информирован(а) о том, что

Мое согласие стать потенциальным безвозмездным донором гемопоэтических клеток является первым этапом донорства. Если мой *HLA* – фенотип окажется совместимым с *HLA*–фенотипом пациента, нуждающегося в трансплантации гемопоэтических клеток, после моего согласия может быть решен вопрос об использовании моих гемопоэтических клеток для спасения больного.

Я имею право:

- 1- Получить интересующую меня информацию о процедуре заготовки гемопоэтических клеток.
- 2- Отозвать настоящее добровольное информированное согласие в одностороннем порядке на любом этапе до подписания информированного согласия на процедуру заготовки гемопоэтических клеток.

УЧРЕЖДЕНИЕ (Рекрутиновая организация), а также работники Учреждения обязуется:

- 1- Хранить конфиденциальную информацию о состоянии здоровья потенциального безвозмездного донора гемопоэтических стволовых клеток в закодированном виде и обязуется не передавать ее третьим лицам, в том числе пациенту и его родственникам.
- 2- При отзыве согласия потенциального донора гемопоэтических стволовых клеток уничтожить информацию о нем в ФГИС КМ и ГСК.
- 3- Ответить на все интересующие вопросы о донорстве гемопоэтических стволовых клеток.

Фамилия _____

Имя _____ Отчество _____

Дата заполнения _____ г. Подпись _____

Фамилия, имя, отчество сотрудника: _____

Дата ____ / ____ / ____ г. Подпись _____

Идентификацию и наклеивание марки на пробирку

провел _____ дата _____ г.

Персональные данные

Фамилия	
Имя	
Отчество	
Национальность	
Дата рождения	
Возраст (полных лет)	
Пол	
Вес (кг)	
Рост (см)	
Паспортные данные	серия, номер кем выдан, дата
Адрес регистрации	
Адрес фактического проживания	
Телефон	
E-mail	

Контактные данные родственников или друзей, с помощью которых мы могли бы Вас оперативно найти.

Информация о них строго конфиденциальна.

Фамилия, имя, отчество	
Кем приходится	
Адрес	
Телефон, E-mail	

Приложение 3. Наиболее распространенные методы ДНК-типирования.

1. PCR-SSP - ПЦР (полимеразная цепная реакция, PCR) с сиквенс-специфическими праймерами (SSP - Sequence Specific Primers).

Метод основан на ПЦР с использованием праймеров, специфичных к конкретным аллелям, например *A*26:02:01*, или к группам аллелей, например всем аллелям *A*26*. Праймеры конструируются таким образом, чтобы последовательность, комплементарная аллельному варианту и вид целевого полиморфизма располагалась на 3'-конце. В случае совпадения нуклеотидной последовательностей праймеров с исследуемой ДНК происходит их отжиг на одной из цепей ДНК-мишени с последующей элонгацией в присутствии фермента Taq-полимеразы. Многократное повторение температурных циклов (амплификация) приводит к многократному увеличению количества копий ДНК. Образовавшиеся продукты амплификации ДНК визуализируют с помощью геле-электрофореза. Учет результатов типирования осуществляется субъективно, исходя из электрофоретической подвижности фрагментов в агарозном геле. В зависимости от выбранных праймеров технология SSP позволяет осуществлять типирование как в низком, так и в высоком разрешении. HLA-типирование в высоком разрешении возможно только после получения результата в низком разрешении.

Основной недостаток метода PCR-SSP - низкая производительность. За один рабочий день возможно выполнить типирование не более 3-8 образцов по 5 *HLA*-генам (в зависимости от оснащённости лаборатории). Также имеется высокий риск контаминации помещений лаборатории продуктами реакции амплификации из-за большого количества открытых операций с продуктами ПЦР.

Основные преимущества - простота выполнения, невысокая стоимость (для типирования в низком разрешении) и доступность необходимого оборудования, возможность проведения типирования как в низком, так и в высоком разрешении. Однако типирование в высоком разрешении требует большого количества дорогостоящих наборов на конкретные группы *HLA*-аллелей.

2. PCR-SSO - метод специфических олигонуклеотидов (SSO - Sequence Specific Oligonucleotides).

Является автоматизированным методом, использующим специально предназначенное оборудование и программное обеспечение для гибридизации, детекции и определения *HLA*-генотипа.

Метод SSO основан на гибридизации исследуемого образца ДНК с аллель-специфичными одноцепочечными ДНК зондами. Одноцепочечные ДНК зонды представляют из себя короткие фрагменты ДНК, сконструированные таким образом, чтобы покрывать максимально возможный паттерн из задокументированных аллелей. Анализ комбинации прореагировавших зондов позволяет программному обеспечению сделать заключение об *HLA*-генотипе исследуемого образца.

На первом этапе осуществляется выделение ДНК с характеристиками концентрации и оптической плотности, зависящими от используемого на этапе детекции анализатора.

Вторым этапом является проведение ПЦР с локус-специфическими праймерами.

На третьем этапе выполняется гибридизация продукта ПЦР с аллель-специфичными одноцепочечными ДНК зондами (SSO), размещенными на различных носителях (нитроцеллюлозных стрипах, микросферах, либо на дне типпирующей ячейки), и последующей детекцией прошедших гибридизацию образцов (хемилюминесцентный анализ, лазерная детекция либо колориметрический анализ).

Четвертым этапом является интерпретация полученных результатов, выполняемая при помощи специализированного программного обеспечения.

Использование метода SSO типирования целесообразно для лабораторий с большим потоком образцов, но он мало применим для единичных исследований.

3. PCR-SBT - метод, использующий секвенирование по Сэнгеру (Sequence Based Typing).

В основе способа секвенирования по Сэнгеру лежит синтез комплементарных исследуемой последовательности фрагментов ДНК случайной длины, полученных при помощи «терминаторов» полимеразной реакции. Это двухэтапный процесс – первичная ПЦР с локус- или аллель-специфичными праймерами и собственно секвенирующая реакция. При секвенировании происходит отжиг олигонуклеотидного праймера на специфический участок одноцепочечного амплификата, полученного на первом этапе. Дальнейшая элонгация цепи осуществляется в присутствии полимеразы и четырех дезоксинуклеотидов (dATP, dCTP, dGTP и dTTP). Терминация цепи происходит из-за наличия в реакционной смеси дидезоксинуклеотидов (ddATP, ddTTP, ddGTP или ddCTP), каждый из которых мечен флуоресцентным красителем. Продукты реакции секвенирования анализируют с использованием современных автоматических

анализаторов, принцип работы которых основан на проведении капиллярного электрофореза фрагментов ДНК, при этом луч лазера возбуждает флуоресценцию красителей, а детектор определяет, какой фрагмент синтезированной ДНК в настоящий момент мигрирует через гель.

Несмотря на то, что метод является достаточно точным, низкая производительность, высокая стоимость и возможные ошибки при анализе гетерозиготных образцов делают его применение ограниченным при проведении массовых исследований.

4. *HLA*-типирование методами NGS (next generation sequencing) - секвенирования нового поколения.

Определение последовательности нуклеиновых кислот (НК) методами высокопроизводительного секвенирования представляет собой одновременное (параллельное) прочтение последовательности нескольких миллионов разных фрагментов исходной ДНК. Общая последовательность этапов высокопроизводительного секвенирования для наиболее популярных технологических вариантов:

1. Выделение нуклеиновой кислоты (ДНК или РНК).
2. Разрушение НК с помощью химических (ферментативных) или физических методов, для получения фрагментов определенной длины или амплификация продуктов определенной длины (таргетное секвенирование). Большинство методов высокопроизводительного секвенирования использует таргетное секвенирование, основанное на классической ПЦР целевых регионов для дальнейшего массового параллельного секвенирования.
3. Присоединение синтетических олигонуклеотидных адаптеров по краям фрагментов (приготовление библиотеки).
4. Клональная амплификация. Нарботка каждого фрагмента ДНК, например, в отдельном микрореакторе с микрочастицей (эмульсионная ПЦР) и/или непосредственно на поверхности предметного стекла (мостиковая ПЦР).
5. Определение последовательности фрагментов ДНК-методами, предложенными производителями приборов.
6. Биоинформационный анализ данных.

Преимуществом технологии NGS является секвенирование одноцепочечной молекулы ДНК в сочетании с большим количеством прочтений, что исключает

возникновение гетерозиготных неоднозначностей. Наиболее распространены в настоящее время две основные технологии - Illumina (секвенирование синтезом) и Ion Torrent (полупроводниковое секвенирование). Значительное количество наборов для типирования генов *HLA* методом NGS различных производителей для разных технологических платформ значительно упростило и удешевило *HLA*-типирование большого потока образцов с высоким/аллельным разрешением.

Приложение 4. Рекомендуемый перечень оборудования лаборатории *HLA*-типирования.

Метод	Наименование оборудования	Кол-во, шт	Назначение
Выделение и очистки нуклеиновых кислот (преамплификационная зона)	Низкотемпературный морозильник с температурным режимом от минус 40 до минус 86 ⁰ С, объемом камеры в зависимости от потребности	1	Хранение архивных образцов ДНК
	Холодильник с морозильной камерой с температурным режимом холодильной камеры от плюс 2 до плюс 8 ⁰ С, морозильной камеры не выше минус 18 ⁰ С	1	Хранение образцов ДНК до момента внесения в амплификационную смесь, хранение реагентов
	Автоматическая станция для выделения нуклеиновых кислот, обеспечивающая работу с первичными пробирками с биологическим материалом, с загрузкой образцов не менее 96 образцов за цикл	1 ¹	Выделение геномной ДНК из образцов биологического материала доноров ГСК в автоматическом режиме

	Автоматическая станция для выделения нуклеиновых кислот с возможностью работы с небольшими количествами образцов (от 1 до 12)	1 ¹	Выделение геномной ДНК из образцов биологического материала доноров ГСК в случае перестановок отдельных образцов
	Спектрофотометр	1 ¹	Измерение концентрации и показателя чистоты препаратов ДНК
	Флуориметр	1 ¹	Измерение концентрации ДНК
	Набор одноканальных автоматических дозаторов с объемами дозирования 0,5-10 мкл, 2-20 мкл, 10-100 мкл, 100-1000 мкл, 500-5000 мкл	2	Дозирование образцов, реагентов
	Микроцентрифуга-вортекс с роторами для микроцентрифужных пробирок объемом 0,5; 1,5; 2,0 мл	1	Перемешивание, встряхивание образцов, реагентов
	Центрифуга с ротором для планшетов, обеспечивающая скорость вращения 3000g	1	Осаждение реакционных смесей
	ПЦР-бокс	1	Сборка реакционной смеси
Сборка ПЦР (преамплификационная зона)	Холодильник с морозильной камерой с температурным режимом холодильной камеры от плюс 2 до плюс 8 ⁰ С, морозильной камеры не выше минус 18 ⁰ С,	1	Хранение реагентов

	Морозильник с температурным режимом до минус 40 ⁰ С	1	Хранение реагентов
	Автоматизированная система дозирования жидкостей для раскапывания ПЦР-смесей	1 ¹	Сборка реакционной смеси
	Набор одноканальных автоматических дозаторов с объемами дозирования 0,5-10 мкл, 2-20 мкл, 10-100 мкл, 100-1000 мкл	2	Дозирование реагентов
	Степпер электронный, 1 мкл-50 мл	1 ¹	Автоматическое диспенсирование одинаковых объемов
	Микроцентрифуга-вортекс с роторами для микроцентрифужных пробирок объемом 0,5; 1,5; 2,0 мл	1	Перемешивание реагентов
Зона ПЦР и детекции для лаборатории, работающей методом SSP	Микроцентрифуга-вортекс с роторами для микроцентрифужных пробирок объемом 0,5; 1,5; 2,0 мл	1	Перемешивание реагентов
	Амплификатор	4	Проведение реакций таргетной амплификации
	Оборудование для проведение горизонтального электрофореза в агарозных гелях с системой	1	Анализ данных

	гель-документации		
	Весы аналитические лабораторные	1	Приготовление буфера и агарозного геля
Зона ПЦР и детекции для лаборатории, работающей методом SSO с использованием автоматического анализатора для HLA-типирования.	Амплификатор	1	Проведение реакций таргетной амплификации, гибридизации
	Набор одноканальных автоматических дозаторов с объемами дозирования 0,5-10 мкл, 500-5000 мкл	1 ¹	Дозирование реагентов
	Набор многоканальных автоматических дозаторов с объемами дозирования 0,5-10 мкл, 2-20 мкл, 10-100 мкл, 30-300 мкл	1 ¹	Дозирование образцов, реагентов
	Микроцентрифуга-вортекс с роторами для микроцентрифужных пробирок объемом 0,5; 1,5; 2,0 мл	1 ¹	Перемешивание реагентов
	Твердотельный термостат с функцией охлаждения и нагрева, для пробирок объемом от 0,5 до 2 мл.	1 ¹	Подготовка реагентов
	Водяная баня объёмом до 4-х литров	1 ¹	Подготовка реагентов
	Автоматический анализатор для HLA-типирования	1	Анализ результатов

Зона ПЦР и детекции для лаборатории, работающей методами SBT/NGS	Магнитный штатив для 96-ти лучного планшета	1 ¹	Проведение очистки с использованием магнитных частиц на этапе приготовления библиотек
	Магнитный штатив для одной пробирки 1,5/2,0 мл	1 ¹	Проведение очистки с использованием магнитных частиц на этапе финальной очистки библиотек
	Флуориметр	1 ¹	Измерение концентрации ДНК
	Набор одноканальных автоматических дозаторов с объемами дозирования 0,5-10 мкл, 2-20 мкл, 10-100 мкл, 100-1000 мкл, 500-5000 мкл	1	Дозирование образцов, реагентов
	Набор многоканальных автоматических дозаторов с объемами дозирования 0,5-10 мкл, 2-20 мкл, 10-100 мкл, 30-300 мкл	1	Дозирование образцов, реагентов
	Микроцентрифуга-вортекс с роторами для микроцентрифужных пробирок объемом 0,5; 1,5; 2,0 мл	1	Перемешивание реагентов
	Центрифуга с ротором для планшетов с охлаждением, обеспечивающая скорость вращения 3000g	1	Осаждение реакционных смесей

	Центрифуга-вортекс для 96-луночных планшетов	1	Перемешивание реакционных смесей при приготовлении библиотек
	Амплификатор	1	Проведение реакций таргетной амплификации, гибридизации, лигирования, аденилирования
	Секвенатор капиллярный	1 ¹	Для секвенирования по Сэнгеру
	Прибор для секвенирования нового поколения	1 ¹	Массовое параллельное секвенирование библиотек

¹ Опционально в зависимости от применяемой методики.

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Алянский А.Л. - заведующий лабораторией регистра доноров костного мозга НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой при СПбГМУ имени академика И.П. Павлова

Бубнова Л.Н. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории иммуногематологии Российского научно-исследовательского института гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства

Васильева В.А. - кандидат медицинских наук, заведующий отделением иммунохимиотерапии с дневным стационаром для больных после ТКМ и группой поиска потенциальных доноров ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

Вафин И.А. – главный врач ГКУЗ «Кузбасский центр крови», главный трансфузиолог Кемеровской области

Гапонова Т.В. – кандидат медицинских наук, первый заместитель генерального директора ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, главный внештатный трансфузиолог Минздрава России

Зарубин М.В. – кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ «Иркутская областная станция переливания крови»

Кузьмина Л.А. - кандидат медицинских наук, заведующий отделением интенсивной высокодозной химиотерапии и трансплантации костного мозга с круглосуточным и дневным стационарами в составе отдела химиотерапии гемобластозов, депрессий кроветворения и ТКМ ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

Логинова М.А. – кандидат биологических наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией прикладной иммуногенетики, ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»

Майорова О.А. – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ города Москвы "Центр крови имени О.К. Гаврилова Департамента здравоохранения города Москвы"

Моор Ю.В. – кандидат медицинских наук, главный врач ГБУ службы крови «Новосибирский клинический центр крови», главный трансфузиолог Новосибирской области

Парамонов И.В. – доктор медицинских наук, директор ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА России»

Певцов Д.Э. – руководитель отдела трансфузиологии НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р. М. Горбачевой при СПбГМУ имени академика И.П. Павлова

Хамаганова Е.Г. - доктор биологических наук, заведующий лабораторией тканевого типирования ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ