

UDC 57.086.12

Сколько нужно стволовых клеток? (Проблема банкирования пуповинной крови)

А. Д. Швед

Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, Украина, 03680

adshved@email.ua

В обзоре рассмотрены данные, посвященные вопросам банкирования пуповинной крови (ПК) в разных странах и регионах. Среди существующих форм банков – частных, смешанных и публичных – последним отдает предпочтение большинство клиницистов, имеющих практику трансплантации стволовых клеток. Необходимость развития банков ПК признают все исследователи, однако отмечают, что прогресс этого движения зависит от ряда обстоятельств: дефицита государственного финансирования и слабой осведомленности населения о возможностях клеточной терапии, о целесообразности и общественной значимости запасов ПК в национальных банках страны.

Ключевые слова: стволовые клетки, банкирование пуповинной крови.

Значительную долю медико-биологических проблем сегодня составляют исследования, связанные со стволовыми клетками (СК). За последние два десятилетия человечество обогатилось огромным пластом знаний о природе, функциях СК, разработано множество методических подходов к их практическому применению и получены обнадеживающие результаты клеточной терапии. Расширение сфер возможного использования СК сопряжено с рядом задач, среди которых антигенная совместимость донора и реципиента является решающей в реализации клинического протокола. До недавнего времени «золотым стандартом» совместимости пары пациент–донор считали совпадение по десяти аллелям локусов HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1 и HLA-DQB1 (10/10 HLA-совместимые пациенты). Совершенствование представлений о чрезвычайном полиморфизме HLA-системы и выявление новых аллелей неизбежно уменьшат количество до сих пор неизвестных факторов гистосовместимости [1] и их влияние на исход трансплантаций аллогенных СК. Например, показано, что локус HLA-DPB1, имеет

шесть гипервариабельных участков, способных по-разному влиять на исход трансплантации неродственных донорских гемопоэтических клеток [2–7].

Описан случай развития у больной реакции трансплантат-против-хозяина (РТПХ) после трансплантации HLA-совместимого костного мозга (КМ) [8]. Конфликт в данном случае явился следствием несовместимости внутриклеточных белков mHags – минорных антигенов, кодируемых множественными Y-специфическими генами.

Недавно были представлены убедительные доказательства существенных различий в путях дифференциации нервных СК мужского и женского генотипов [9, 10]. В связи с половым диморфизмом проявляются различия в экспрессии стероидных рецепторов клеток, причем различия эти меняются с возрастом. В экспериментах на животных показано также, что наиболее высокий терапевтический потенциал присущ именно молодым (постнатальным) СК [11].

Приведенные наблюдения свидетельствуют о том, что наряду с HLA-факторами пол и возраст клеток представляют собой также важные характеристики, которые необходимо учитывать при со-

ставлении протоколов по трансплантации аллогенных СК.

Трансплантация аллогенных СК во многих случаях может оказаться жизненно важной мерой при ряде заболеваний взрослых и детей. Однако для многих пациентов поиск подходящего донора КМ составляет большую, порой непреодолимую проблему. В США национальные регистры еще в 2008 г. насчитывали более 12 млн добровольных неродственных доноров КМ [2]. Как показывает опыт, низкая вероятность отыскания в существующих регистрах гистосовместимого неродственного донора лишает надежды на успех примерно 50 % пациентов, ожидающих ТКМ. Кроме того, учетно-регистрационные проблемы могут также снижать вероятность получения конкретно необходимого образца КМ по прошествии какого-то времени от момента взятия донора на учет. Так, по разным данным, от 10 до 25 % учтенных доноров ежегодно утрачиваются вследствие невозможности их отыскания либо исключения из регистра по медицинским показаниям или возрастному признаку [12]. Альтернативным источником СК принято считать пуповинную кровь (ПК), которую, по ряду преимуществ перед КМ, в настоящее время широко используют как новое средство при восстановлении кроветворения [13].

Впервые успешную трансплантацию HLA-идентичной ПК от родственного донора предприняла в 1988 г. д-р Глакман с соавт. [14] у пациента с анемией Фанкони. Результаты клинического применения гемопоэтических СК (ГСК) привели к осознанию необходимости учреждения банков для обработки и хранения образцов ПК. Создание первого банка ПК в Нью-Йоркском гематологическом центре возглавил д-р Рубинштейн [15–17], получивший на эту работу первый грант по программе Национальных Институтов Здоровья США. К 1998 г. появилось сообщение [18] о положительном опыте применения аллогенных образцов ПК при лечении 562 пациентов, а также заключение авторов о необходимости и возможности создания крупных банков ПК для обеспечения потребностей здравоохранения в национальном масштабе, и в настоящее время в США действуют 35 публичных банков. При необходимости пациент может получить образец ПК

из публичного банка с оплатой по линии страховой медицины. Программа создания публичных банков ПК в США заслужила всеобщее признание [19], поскольку результаты у детей, получивших неродственные ЕПК (единица пуповинной крови – образец ПК, полученный из одного источника), не уступали по эффективности трансплантациям аллогенных СК периферической крови или КМ взрослого человека.

Частные банки рекламируют возможности использования ПК для детей, больных лейкемией, однако, использование аутологичных ЕПК для таких заболеваний, как острый лимфоидный (миелоидный) лейкоз (ОЛЛ или ОМЛ), не может быть конкурентоспособным, поскольку известно, что по противолейкозному эффекту аутогенной трансплантации существенно уступают аллотрансплантациям, действие которых сопряжено с известным механизмом «graft-versus-leukemia» (трансплантат-против-лейкемии – ТПЛ) [2, 7]. С учетом всех возможных клинических показаний для аутологичных трансплантаций ГСК (ТГСК) в педиатрии, за исключением тяжелой апластической анемии (ТАА), вероятность использования сохраняемых в частных банках ЕПК составляет не более 4 на 1 млн детей, а если так, то возникает вопрос о том, насколько оправданы расходы родителей по банкированию ПК новорожденного [20].

По мнению представителей Американской академии педиатрии, достаточно негативное отношение к частному коллекционированию ЕПК формируется на представлении о том, что частные банки свою маркетинговую активность проявляют во время эмоциональной уязвимости родителей, ожидающих появления новорожденного, к тому же не существует точной оценки вероятности востребованности собственной ПК ребенка в будущем. Сегодня уже стало очевидным [21, 22], что ЕПК все чаще применяют как источники для клеточной или тканевой терапии, особенно в технике мультилинейной дифференциации, а также для решения фундаментальных проблем регенеративной медицины, однако в последнем случае скорее будут использованы СК из публичных банков, чем образцы из хранилищ частных.

Анализ работы двух крупнейших частных банков ПК в США показал, что из более чем 355 000

хранящихся ЕПК 77 образцов (т. е. 1 из 4610, или 0,06 %) были применены согласно установленным показаниям к аллогенной ТГСК, но только 7 единиц (1:50 000, или 0,0002 %) использованы в соответствии с основной, декларированной целью этих банков, т. е. как аутологичные клетки. Для сравнения приведены данные международного объединения NETCORD, где из общего количества 114 546 ЕПК реализован 6251 образец (5,4 %) для аллогенных трансплантаций, проведенных по стандартным показаниям (Netcord inventory and usage March 2008 <https://www.netcord.org/inventory.html>). По итогам подобных анализов представляется очевидной чрезвычайно низкая вероятность реальной потребности в аутотрансплантации ПК. Так, по ранним оценкам, она составляла 1 на 10 000, позднее более реалистичным выдилось соотношение 1:250 000. Другие авторы [23, 24] недавно сообщили, что в мире создано более 120 банков ПК, и за последние 20 лет произведены 14 тыс. аллогенных трансплантаций из 400 тыс. образцов публичных банков, в то время как из 900 тыс. образцов частных банков использованы лишь 100 образцов для аутологичного применения. А по данным Европейской группы по крови и трансплантации КМ [25], из 544 ТПК, осуществленных в 2006 г. не было проведено ни одной аутологичной,

Сегодня количество частных банков быстро растет в Бельгии, Великобритании, Германии, а также в Азии и США, но они ограничены в своей деятельности или запрещены в некоторых европейских странах. Например, во Франции и Италии создание частных лабораторий и прибыль за хранение СК ПК являются незаконными [23, 26]. Тем не менее, с 2007 года существует право на экспорт и сохранение ПК в зарубежных частных лабораториях, и нередко итальянские женщины используют эту возможность. Однако исследователи из Национального центра трансплантации и Национального центра крови Италии выяснили, что большинство частных банков за рубежом не дают четкой информации о процедурах сбора, обработки и банкирования ЕПК и что критерии, предлагаемые частными банками, сильно отличаются от таковых государственных банков, которые руководствуются международными стандартами, регламентирующими оптималь-

ные условия банкирования [27]. В настоящее время в мире существуют три модели банков ПК [17, 28, 29]: публичные, сохраняющие образцы ПК для аллогенной трансплантации и не имеющие коммерческой ориентации. Эти банки бесплатно и анонимно сохраняют образцы ПК, которые могут быть использованы для лечения любого пациента;

частные, являющиеся коммерческими компаниями, которые обеспечивают сбор и хранение ПК для последующего использования исключительно внутри семьи новорожденного. Процедуры банкирования образца ПК родителям обходится в сумму от \$ 1500 до \$ 2000, а ежегодная плата за хранение обычно составляет от \$ 90 до \$ 200. Эти расходы семье, как правило, страховыми компаниями не возмещаются при оплате лечения с использованием собственной ПК ребенка;

смешанные, или гибридные, банки бывают двух типов: в одном по договору хранятся образцы ПК новорожденных за определенную плату, однако в случае крайней необходимости образец по решению медицинской администрации может быть реквизирован для лечения неродственного пациента. В этом случае семье возвращают всю сумму, затраченную на хранение образца. В банках этого типа финансовую поддержку образца ПК делят на две части – семья оплачивает 20 % стоимости хранения с условием использования образца в будущем, остальные 80 % банк получает в виде дотаций для последующих аллогенных трансплантаций. Однако при возникновении потребности в трансплантации семья может воспользоваться своим образцом в полном объеме. В последние годы значительные усилия направлены на создание именно смешанных банков, сохраняющих образцы ПК как для семейного, так и публичного использования.

Анализ развития индустрии банкирования ПК в Англии [28] показал, что в 2008 г. в публичных банках было накоплено более 300 000 образцов, из которых 10 000 направлены для клинического использования, а возрастающая популярность клеточной терапии вызвала взрывное повышение спроса на ПК, который значительно превышает возможности существующих публичных банков.

В Италии 18 банков ПК являются публичными учреждениями, деятельность которых осуществля-

ется в 10 регионах страны [26, 30]. Допускается также сохранение аутологичных ЕПК для коррекции некоторых патологических состояний, в том числе и тех, для которых уже существуют проверенные научные данные по потенциальному использованию СК в порядке клинических испытаний.

Относительно оптимального объема депозитов отдельного банка ПК единого мнения не сложилось, однако предполагают [31], что наличие 9 образцов на 10 000 жителей должно быть достаточным для обеспечения потребностей региональных медицинских учреждений. Большинство банков предпочитают создавать запасы только крупных образцов объемом более 70 мл с тем, чтобы при трансплантации обеспечить соотношение хотя бы $3 \cdot 10^7$ ядерных клеток/кг веса пациента, а в банке пуповинной крови Мангейма пороговое значение составляет 68 мл, в том числе 8 мл для диагностических целей [32]. Сообщалось о разработке способа получения удвоенного количества клеток за счет перфузии плаценты после отбора крови из пуповины по общепринятому методу, однако такой подход требует особо опытного и обученного персонала и поэтому, если и будет использоваться в будущем, то, по-видимому, лишь в ограниченном количестве специализированных центров [33].

Идеальный объем банка для клинических потребностей итальянской медицины, по расчетам специалистов, должен составлять 90 000 ЕПК. В настоящее время на хранении содержится уже около 28 000 единиц, и для наращивания этого количества предусматривают проведение активной просветительской работы и различных способов поощрения родителей к бескорыстной передаче ПК новорожденного в актив Национального банка [26]. Наращивание объема банка от 50 до 300 тыс. образцов, содержащих минимальную дозу клеток ($2,3 \cdot 10^7$ клеток/кг веса реципиента), повысит шанс найти донорский образец для 19 % детей и 10 % взрослых.

Гематологи Великобритании считают, что банк, содержащий 50 тыс. образцов ПК, будет оптимальным, поскольку обеспечит подбор 5/6-совместимых образцов СК для 80 % реципиентов. Более крупные банки будут лишь незначительно увеличивать шансы подбора гистосовместимых клеток [34]. Для США вполне приемлемым считается банк с объемом 150

тыс. ЕПК [35]. Профессор Кодера из Медицинского университета Аичи сообщал, что в 1999 г. в Японии стартовала государственная программа «Японская сеть банков пуповинной крови», объединившая 11 банков по всей стране [36]. К 2008 г. в рамках созданной сети накоплено 20 тыс. ЕПК, и ежегодно осуществляется 6000 ТГСК. Количество банкированных ЕПК, по мнению автора, составляет лишь половину необходимого объема для годовой потребности страны.

В более поздней работе показано, что в течение 10-летней активности Японской сети банков ПК (JCBVN), кроме клинических трансплантаций, 32 тыс. ЕПК предоставлены для научных исследований. Для будущего планирования развития банков ПК были проанализированы частоты HLA-принадлежности возможных реципиентов и рассчитан необходимый объем банка донорских ЕПК [37]. В результате показано (рис. 1), что найти донора по уровню совместимости 6/6 можно с вероятностью 87 % в банке объемом 290 000 ЕПК, для совпадений 5/6 подходящий образец в 96 % случаев будет найден среди 10 000 единиц, а совместимость уровня 4/6 почти в каждом случае отыщется среди 1580 банкированных образцов.

Таким образом, по расчетам авторов, для Японии вполне достаточно наличие банка с объемом от 1600 до 10 000 единиц в зависимости от выбранного уровня HLA-совместимости. В личном сообщении д-р Таканаши отметил, что приведенные расчеты вполне адекватны для Японии – страны, которая в течение, по крайней мере, двух тысяч лет была изолирована от чужеземного вторжения и сохранила расовую и генетическую однородность своего населения и, следовательно, сравнительно стабильный разброс по HLA-вариациям. Для стран со значительным расовым и этническим разнообразием расчеты подобного рода могут быть приняты с некоторыми поправками.

Дискуссии относительно оптимального объема банков ПК, по-видимому, будут продолжаться, однако со временем национальный опыт и точные расчеты подскажут, что удобнее и выгоднее пациентам и медучреждениям – создавать единичные крупные публичные банки или иметь несколько небольших, но максимально приближенных к региональ-

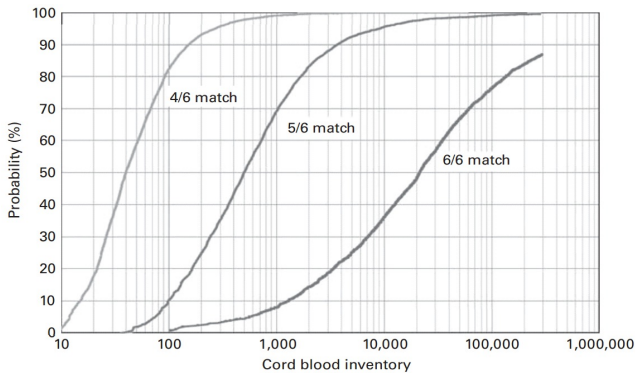


Рис. 1. Вероятность отыскания хотя бы одного донора, совместимого по 4, 5 или 6 антигенам в зависимости от различных объемов реестра [37]

ным клиникам, обладающим лицензией на проведение трансплантаций ЕПК.

Большой интерес к исследованиям стволовых клеток, в том числе из ПК, проявляют специалисты из стран арабского мира. Так, гематологи Омана уверены, что национальный публичный банк сможет предоставить возможность лечения стволовыми клетками всем нуждающимся категориям пациентов, а не только инвесторам частных банков ПК [38]. В Стамбуле всего некоторые из опрошенных беременных женщин были осведомлены о возможности банкирования ПК ребенка, и большинство из них предпочли бы сохранить кровь своего новорожденного в публичном банке [39].

В настоящее время для решения проблемы малого объема образца ПК, особенно для взрослых пациентов, применяют стратегию трансплантации двух ЕПК. По данным регистра Еврорда, с 1999 года произведены 993 трансфузии сдвоенных образцов ПК взрослым пациентам, а с 2005 года количество последних существенно превысило таковое больных, получивших единственный образец [40, 41]. Опыт показал, что увеличенная клеточная нагрузка способствует ускоренному приживлению гемопоэтического трансплантата, причем данный подход допускает неполную HLA-совместимость донорских образцов, поэтому спрос на образцы малого объема также может возрасти, особенно в случае редкого типа HLA. Проблему малого объема ПК пытались также решить внутрикостным введением

трансплантата. Оказалось, что при этом методе проявляются высокие темпы приживления, раннее и надежное восстановление уровня тромбоцитов, реже возникают рецидивы и осложнения в виде острых РТПХ [42, 43]. Клинический опыт способствовал росту уверенности в том, что представление о минимальном объеме ЕПК нуждается в коррекции, ибо увеличение их количества в банках за счет образцов, ранее подлежавших выбраковке, расширяет возможности трансплантаций любому пациенту, для которого этот подход представляет единственную возможность выживания в долгосрочной перспективе.

По мере расширения сферы терапевтического применения препаратов СК и возрастания потребности в ее запасах возникла необходимость оценки осведомленности населения о возможностях клеточной терапии и его отношения к проблеме создания банков для сохранения донорских ЕПК. Проведенный опрос среди беременных женщин США показал [44], что из 425 американок 37 % не имели никакого представления о предмете проводимого анкетирования, только 14 % были осведомлены об этом благодаря информации, полученной от персонала акушерской службы, а 90 % выявили готовность приобрести либо повысить знания по этому вопросу от патронажного медперсонала. О намерении сохранить кровь своего новорожденного 71 % пациенток высказались отрицательно в связи с дополнительными расходами и недостатком знания проблемы. Общее заключение авторов данного исследования сводится к тому, что в целом население слабо информировано о банкировании ПК, поэтому ожидающим ребенка родителям еще перед третьим триместром беременности следует доходчиво излагать преимущества и недостатки размещения ПК в семейных и публичных банках [17].

Анализ опроса беременных женщин относительно их готовности сохранить ПК младенца в банке либо согласиться с существующей практикой передачи ее в отходы представлен в недавнем сообщении [45], где изложены результаты масштабного анкетирования в пяти европейских странах: Англии, Франции, Германии, Италии и Испании. Здесь также выявлена слабая осведомленность беременных женщин (79,4 %) о возможности банкирования ПК,

а среди слышавших о клиническом использовании СК 59,6 % женщин узнали об этом из средств массовой информации, включая интернет. И всего 20,6 % рожениц получили информацию о существовании банков ПК от медперсонала, что навело авторов анкетирования на мысль о необходимости организации для врачей и сестер акушерского профиля специальных образовательных программ, направленных на повышение их знаний о возможностях клеточной терапии и широком спектре использования ПК. В среднем в странах Европы большинство (88,7 %) беременных женщин проявили готовность при родах отдать ПК для терапевтического применения или научных исследований, а 11,3 % опрошенных предпочли ее уничтожить. Интересно отметить, насколько по-разному женщины разных стран готовы решить судьбу ПК своего новорожденного: 25,5 % немки предпочли бы сдать ее в отбросы, что в 12 раз превышает количество итальянок (2 %), готовых принять такое же решение. Промежуточные позиции в этом рейтинге заняли представительницы Испании, Франции и Англии.

В последнее десятилетие многие родители, ожидающие рождения ребенка, сталкиваются с необходимостью решать, какому из конкурирующих предложений отдать предпочтение в вопросе о сборе и хранении ПК новорожденного: принять ли условия коммерческого банка и пойти по пути «биологического страхования», обеспечивающего в будущем, при семейной необходимости, использование крови собственного ребенка, или сдать ее на хранение в публичный банк, откуда этот образец может поступить в клинику для лечения любого пациента. Для разрешения этой дилеммы и в помощь врачам, обязанным консультировать родителей, Американская Академия Педиатрии обнародовала пересмотренный подход к проблеме банкирования ПК [28, 46]. В новой редакции родителей призывали в порядке добровольного донорства передавать ПК своего ребенка в публичные банки, где она может стать средством спасения любого попавшего в беду человека. Это поспособствовало отказу большинства родителей от пользования частными банками ПК, услуги которых могут стоить тысячи долларов, а шанс использовать кровь собственного ребенка весьма невелик: в пределах 1:1000–1:200000. Однако услу-

гами именно частных банков рекомендовано пользоваться семьям, имеющим более взрослого ребенка с каким-либо уже установленным генетическим нарушением, например, таким как врожденный иммунодефицит, когда трансплантация ПК здорового новорожденного брата или сестры может спасти больного родственника.

Опрос специалистов в области педиатрии в США и Канаде показал [28], что некоторые из них неодобрительно относятся к частным банкам ввиду их спекулятивных наклонностей и коммерческого характера деятельности. Оказалось также [29], что 85–91 % респондентов высказались против использования аутологичной ПК для трансплантаций детям с ОЛЛ – наиболее частой детской онкопатологией, которая в медицинских кругах Северной Америки рассматривается как прямое показание к трансплантации аллогенных гемопоэтических клеток.

Хотя трансплантации ПК для терапии доброкачественных патологий в большинстве случаев являются жизненно важными показаниями, целесообразность использования аутологичных образцов ПК для лечения лейкозиев считается сомнительной либо бесполезной ввиду отсутствия при таком подходе главной составляющей противолейкозного механизма – ТПЛ. Кроме того, клетки сохраняемого образца собственной ПК могут содержать те же лейкоэмические онкогены, что и кровь больного. Так, английским гематологам в ретроспективном анализе удалось выявить прелейкемические клетки в пятнах крови, сохраненных на карточках новорожденных [47]. Не исключено и присутствие других форм раковых СК в образцах, предназначенных для аутоотрансплантаций. Следовательно, использование в будущем собственной ПК при онкопатологии представляется маловероятной перспективой [48–50] в отсутствие эффективных и безопасных методов *ex vivo* очистки клеточных препаратов перед трансфузией пациенту.

Для решения этой проблемы создано немало методических подходов различного уровня эффективности и вот недавно [51] специалисты из Флоридского университета сообщили о новой разработке в области онкогематологии на примере множественной миеломы (ММ), наиболее распространенной патологии среди населения США в возрасте старше 65 лет. Общепринятый стандарт лечения ММ вклю-

чает химиотерапию с трансплантацией аутологичных СК, и такой протокол применяли к лечению около 5000 пациентов ежегодно. Положительный эффект терапии заключался в ускоренной ремиссии и продлении срока жизни больных, однако у большинства из них наступали фатальные рецидивы. Оказалось, что трансплантаты собственных СК всегда содержали небольшое количество клеток ММ, вызывавших возобновление патологии. Трансплантации больным ММ костного мозга от здоровых одноплодных близнецов обеспечивали полную ремиссию, что явилось клиническим подтверждением необходимости очищения аутоотрансплантатов от онкогенных клеточных контаминантов. Реализацию такой задачи исследователи осуществили с помощью онколитического поксвируса (вируса миксомы), который в препарате аутоотрансплантата приводит к апоптозу миеломных клеток, оставляя здоровые интактными. Успешные эксперименты на животных показали возможность селективного удаления *ex vivo* миеломных клеток из аутоотрансплантатов, используемых в терапии ММ. Разработанный метод со временем, возможно, будет адаптирован и к задачам аутоотрансплантации ПК.

Поскольку донором гемопоэтических клеток является ребенок, то некоторые врожденные или генетические заболевания могут быть не обнаружены во время родов, что также допускает нежелательные последствия для реципиента ПК. Однако недавно появилась обнадеживающая перспектива диагностики предсуществующих отклонений, основанной на масс-спектрометрии белкового спектра образцов ПК. Считается, что вскоре разработанный подход вместе с другими методами молекулярной диагностики может оказаться неоценимым инструментом снижения рисков посттрансплантационных осложнений [52]. А пока медицинские работники должны информировать заинтересованных родителей еще во время беременности о преимуществах и недостатках банкирования ПК по правовым и этическим вопросам, а также о возможных проблемах, связанных с будущим ее клиническим использованием [28, 53]. По этой же причине, как считают исследователи, с осторожностью следует относиться к слишком настойчивой популяризации частных банков, имея в виду ограниченные, по крайней мере, в

онкогематологии, шансы клинического применения сохраненных образцов аутологичной ПК [38].

Ежегодно в США у детей до 15-летнего возраста с частотой от 3 до 5 на миллион выявляют случаи нейробластомы, для лечения которой общепринято считать необходимым проведение ТГСК. И, хотя отмечены нередкие случаи контаминации нейробластомными клетками банкированных образцов ПК, а также возникновение рецидивов после трансплантации аутологичных клеток все же за применение последних при данной патологии высказалось некоторое большинство (55 %) респондентов [29]. Для лечения детей по поводу ТАА, устойчивой к иммуносупрессивной терапии, также 55 % респондентов готовы использовать аутологичную ПК вместо неродственных ГСК. Данные клинических испытаний все же в большинстве своем свидетельствуют о возрастающей убежденности специалистов в том, что неродственная ПК из публичных банков представляет собой неоценимый источник СК для использования как в педиатрии, так и для лечения взрослых пациентов. Поэтому клиницисты, осуществляющие ТГСК, поддерживают рекомендации Американской Педиатрической Академии, Американской Медицинской Ассоциации и других профильных организаций, направленные против сохранения ПК в частных банках при отсутствии предполагаемых (ожидаемых) показаний для трансплантации в семье новорожденного ребенка. Исключением могут быть расовые и этнические меньшинства, для которых существенную проблему составляет отыскание HLA-совместимого неродственного донора, и именно для этой категории пациентов сохранение аутологичной ПК в частных банках считается оправданной альтернативой.

Успехи клинического применения ПК обусловили быстрое осознание общественностью необходимости развития этой отрасли медико-биологических исследований. Так, федеральное правительство США незамедлительно приняло решение о поддержке научных разработок и усилий по созданию в стране новых банков ПК. В соответствии с таким решением Национальный институт сердца, легких и крови в июне 1995 г. объявил конкурс проектов, направленных на решение этих проблем, и уже в сентябре 1996 г. семь научно-медицинских центров

получили гранты на общую сумму \$ 35 млн. Интересно, что два банка в южной Калифорнии созданы в центрах, отдаленных друг от друга на 50 миль. Такое близкое географическое соседство двух банков ПК выглядело бы необычным для программы национального масштаба, однако южная Калифорния в этническом отношении считается наиболее разнообразным регионом США, поэтому созданные здесь банки смогут обеспечить потребности меньшинства населения страны с большими этническими и расовыми отличиями. Ранее уже упоминалось [54], что можно по-разному относиться к решениям правительства этой сверхдержавы в вопросах внешнеполитической деятельности и в других сферах, но усилия, направленные на поддержание здоровья нации, в общественном сознании как внутри страны, так и при взгляде со стороны вызывают обоснованные одобрителные эмоции.

Согласно данным за 2008 г. [55], в мире уже существовали около 100 банков ПК: 40 – в Европе, 30 – в США и Канаде, 20 – в азиатском регионе и 10 – в Австралии. Примечательно, что отдельные банки в Англии и США пользуются федеральными фондами для целенаправленной заготовки и хранения образцов ПК, гистосовместимых с конкретными пациентами, страдающими гемоглинопатиями и другими генетическими заболеваниями, требующими длительного лечения средствами цитотерапии [56, 57]. Болгарские специалисты высказали убеждение, что для страны наиболее приемлемо создание централизованного национального банка с большим количеством ЕПК [56], поскольку закупки последних обходятся для потребителей примерно на 30 % дешевле, если образцы СК сконцентрированы в одном крупном банке, а не разбросаны по нескольким с небольшими объемами депозитов. В странах Восточной Европы вопрос сохранения ПК ограничился единичными частными банками, в Украине призывы к созданию национального банка ПК [55, 58] пока остаются без ответа.

Наиболее полный анализ современного состояния банкирования ПК изложен в недавней публикации [59], где приведены данные по всем странам, учредившим у себя банки ПК. В этом списке Украины нет, но поскольку интерес к проблеме ПК в украинских медико-биологических кругах постепен-

но растет, представляется уместным привести работу д-ра Гарсиа (Банк крови и тканей в Барселоне) в более подробном изложении. В обзоре речь идет о том, что на сегодняшний день в мире имеется значительный запас ЕПК, осуществляется активный международный обмен информацией, однако наряду с этим существует ряд факторов, ограничивающих доступность заготовленных образцов. Во-первых, большая часть последних по количественному содержанию клеток не подходит для взрослых реципиентов, число которых по клиническим показаниям в последние годы экспоненциально растет. Во-вторых, только часть этих образцов имеет достаточный уровень аллельного типирования, что, по крайней мере, замедлит поиски подходящего трансплантата. И, наконец, пожалуй, самое главное, – это качественная неоднородность существующих реестров ПК. В мировом реестре ПК имеются образцы, не аккредитованные по системе обеспечения качества, и они могут храниться совместно с ЕПК, аккредитованными на национальном или даже международном уровне.

Не умаляя качества аккредитаций на национальном уровне, следует признать все-таки, что они должны соответствовать современным правилам Netcord/FACT (Foundation for the Accreditation of Cellular Therapy) – третьей редакции международных стандартов аккредитации ПК (<http://www.factwebsite.org/uploadedFiles>).

Недавно была отмечена [59] также определенная сложность и даже запутанность в процедурах заявки и получения нужного образца ПК из существующих реестров, что существенно усложняет как административную работу координаторов, так и персонала трансплантологов. Тем не менее, в мире уже сформировано несколько национальных и региональных программ для быстрого наращивания запасов ЕПК высокого качества. Подавляющее большинство банков все процедуры по заготовке, процессингу и хранению ЕПК проводят в соответствии со стандартами Netcord/FACT и, наконец, прилагают усилия для консолидации и унификации процессинга и хранения образцов, а также форм администрирования. Показательны также приведенные сведения о 31 банке по всем странам и региональным объединениям относительно банкированных коли-

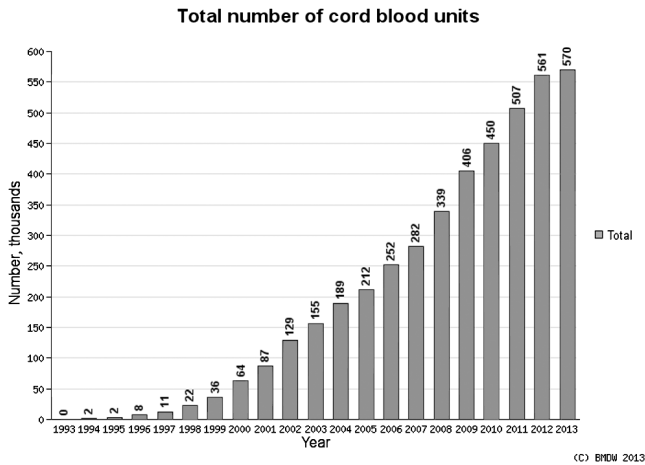


Рис. 2. Общее количество учтенных в мировой базе данных ЕПК (http://www.bmdw.org/index.php?id=statistics_cordblood)

честв ЕПК и их клинического использования. Так, согласно данным за II квартал 2009 г., наибольшее количество (46 742) ЕПК банкировано в Нью-Йорке, использовано для трансплантаций – 2996. В Европе лидирует Дарем (Великобритания), где в банке собраны 22 000 образцов ПК, трансплантировано – 1076. Интересно, что в Сантьяго, Сеуле и Токио банкировано, примерно, сходное количество ЕПК (несколько более 5000), а использовано для трансплантаций, соответственно, 56, 23 и 951; банк в Льеже заготовил 2084 ЕПК, из числа которых трансплантированы 125, а в Хельсинки сохранено на 900 единиц больше, но использовано только 23.

Завидную активность в последние годы проявляет компания Anthony Nolan (Великобритания) [<http://www.anthonynolan.org/What-wedo/Cord-blood.aspx>]. Администрация компании сообщила, что годовой ее оборот в 2011 году составил 22 млн фунтов стерлингов, в числе которого 6 млн поступили в порядке добровольных пожертвований. Пропагандируя необходимость сдачи родителями ПК своих новорожденных, они отмечают, что женщина при родах в состоянии дать две жизни – своему ребенку и тому, кого может спасти его сохраненная в банке кровь. Статистика свидетельствует, что в среднем за год используется 1 ЕПК из 100 инвестированных образцов в сравнении с 1 трансплантацией на 1000 зарегистрированных взрослых доноров КМ. В настоящее время, отмечают специалисты компании, каждый день два пациента утрачивают шанс на

трансплантацию ввиду недостаточного количества банкированных ЕПК – и это притом, что в акушерских учреждениях страны ежегодно 65 000 литров ПК уходят в отбросы. Руководство компании стремится вывести Великобританию на один уровень с Испанией, Францией, Германией, Италией, США и др. странами, правительства которых поддерживают национальные программы банкирования ПК, а также расширить за счет привлечения других партнеров к 2014 году запасы Великобритании до 50 000 ЕПК.

Наиболее полную информацию по вопросам трансплантаций ГСК в мировом масштабе можно получить на сайте Всемирной организации доноров костного мозга (BMDW): http://www.bmdw.org/index.php?id=statistics_cordblood. BMDW создана в 1988 г., год спустя увидело свет ее первое сообщение, содержавшее информацию об объединении девяти донорских регистров с общим количеством 155 000 добровольных доноров СК. В настоящее время информация о 65 регистрах доноров КМ из 48 стран и 44 банках ПК из 30 стран содержится в базе данных BMDW, а с недавним принятием в состав организации Словении общее количество доступных к реализации депозитов в мире превысило 517 000 ЕПК (рис. 2). В последнем релизе BMDW сообщалось, что правом доступа к он-лайн услугам BMDW на сегодня обладают 787 пользователей из 487 организаций. Нельзя не заметить и работы [60], где приведен детальный анализ статистических данных (по материалам World Marrow Donor Association (WMDA) относительно банкирования и использования, а также стоимости ЕПК в мире, отдельных странах и регионах.

Согласно данным, представленным в таблице, наивысшая стоимость 1 ЕПК наблюдается в странах американского континента, где ЕПК реализовано на сумму более \$58 млн.

Спектр возможностей клинического применения ПК постоянно пополняется за счет новых находок в процессе терапевтических испытаний СК в различных отраслях медицины, особенно тех, где еще не найдено эффективных средств и методов лечения, либо для ситуаций, связанных с необходимостью массивного обеспечения гемопоэтическим клеточным материалом в сжатые сроки. Так, меди-

Стоимость реализованных ЕПК

Регион	Цена ЕПК, \$	Количество реализованных ЕПК	Общая стоимость реализованных ЕПК, \$
США и Латинская Америка	34 200	1702	58 208 400
Европа	24 300	815	19 804 500
Азиатско-Тихоокеанский	20 600	1232	25 379 200
Всего:	79 100	3749	103 392 100

Примечание. Данные BMDW 2009 года, согласно [60].

цинские службы армии США считают создание биобанков, подобных существующим банкам ПК, необходимым для долговременного хранения и последующего обеспечения активных военных контингентов тканевыми материалами и образцами гемопоэтических клеток в условиях военных действий с массовыми травматическими последствиями [61].

При поиске средств борьбы с ВИЧ-инфекцией и СПИДом использовано множество различных подходов, среди которых были попытки остановить инфекцию, трансплантируя аллогенные гемопоэтические клетки [62, 63], но скромные успехи не оправдывали затраченных усилий, и сегодня основным способом сдерживания инфекции остается антиретровирусная химиотерапия, которая существенно облегчает состояние ВИЧ-инфицированных, однако при прерывании лечения вирусы высвобождаются из мест своего латентного пребывания и заполняют кровеносное русло, вызывая лимфопению и возврат к состоянию иммунодефицита [64]. В 1996 г. появились данные о природной устойчивости некоторых индивидов к ВИЧ-инфекции [65–67], а механизм такой защиты обеспечивает делеция 32 нуклеотидов (мутация $\Delta 32$) в гене *CCR5*, кодирующем клеточный рецепторный белок. Мутантный белок *CCR5* препятствует прикреплению вируса к поверхности лимфоцита и проникновению внутрь клетки.

В феврале 2007 года команда врачей во главе с д-ром Хаттером в клинике Шарите в Берлине провела трансплантацию больному СПИДом КМ от донора, ГСК которого были гомозиготны по мутации *CCR5-delta32* [68]. Авторы сообщили, что уже более трех лет больной не принимает антиретровирусных препаратов, остается свободным от ВИЧ и прак-

тически здоров [69]. «Для всех, кто до сих пор занимался лечением ВИЧ-инфицированных больных, мир изменился в 2009 году, когда стала известна замечательная история об излечении «Берлинского больного», страдавшего лейкозом и СПИДом», – такая оценка достижений германских исследователей прозвучала в недавнем сообщении [70]. В настоящее время, чтобы доказать высокую эффективность избранного подхода, немецкие исследователи [71] заняты поиском подходящих один другому пациента и донора, что сопряжено с огромной сложностью: для 75 % пациентов может быть найден хотя бы один НЛА-совместимый донор, а поскольку частота гомозиготных *delta32 CCR5*-мутаций у людей европейской популяции колеблется в пределах от 1 до 3 % вероятность отыскания среди НЛА-совместимых ГСК образца с необходимой мутацией чрезвычайно мала. Поэтому высказанная нами ранее [54] мысль о возможности включения в протокол лечения ВИЧ-инфицированных больных трансплантации *CCR5*-мутантных ГСК из ПК действительно упирается в большую количественную проблему, решение которой состоит в существенном наращивании объемов банков ПК до уровня, достаточного для обеспечения хотя бы небольшого количества пациентов и в первую очередь – ВИЧ-инфицированных детей. Сообщается также [69], что в 2009 г. участники совещания представителей ведущих европейских регистров стволовых клеток пришли к соглашению о необходимости оказания поддержки дальнейшему использованию *CCR5*-мутантных ГСК в обуздании ВИЧ-инфекции, а компании Stemcyte было предложено осуществить поиск и заготовку не менее 10 000 ЕПК, генетически устойчивых к ВИЧ.

Проблему получения достаточных количеств гемопоэтических клеток для клиники ВИЧ-инфек-

ции/СПИДа [71] предлагалось решать также, производя трансфекции в клетки молекулярных конструкций, способных изменять структуру CCR5-рецепторного белка. Трансплантация *in vivo* модифицированных таким путем гемопоэтических клеток ПК человека защищала лабораторных животных от ВИЧ-инфекции. Здесь авторами показана возможность получения модифицированных CD34⁺ гемопоэтических СК из ПК, быстрого их размножения *in vitro* и последующего использования в терапии ВИЧ-инфекции.

Приведенные достижения позволяют надеяться, что проблема количества исходного материала для получения ГСК, генетически устойчивых к ВИЧ, на уровне сегодняшних знаний может быть решена несколькими путями. Во-первых, стремительным наращиванием объемов национальных банков ПК, что для многих стран составляет уже глубоко осознанную медико-биологическую задачу. Во-вторых, использованием технологий *ex vivo* экспансии нужных клеток до необходимых количеств. В-третьих, в задачи гематологических служб может быть включена процедура отбора сателлитных образцов донорской крови объемом 2–3 мл для последующего генетического анализа и выявления среди них ГСК, генетически устойчивых к ВИЧ. Успешные находки могут составить реестр долговременных доноров ГСК CCR5-delta32 генотипа, что даст надежду более широкому контингенту больных с пугающим диагнозом «СПИД».

В мире происходит стремительное накопление научных знаний, открытие неизвестных ранее фактов и факторов, способных создать фундаментальную основу для разработки новых подходов к точечной терапии различных патологий и ВИЧ/СПИДа в том числе. Так, методом транскрипционного анализа удалось обнаружить в клетке более 250 факторов, причастных к реализации процесса ВИЧ-инфекции [73], и не исключено, что среди этого множества вскоре будут выявлены наиболее подходящие в качестве мишеней для противовирусной атаки либо построения стратегии системной защиты организма от вирусной интервенции.

Еще недавно представления о ценности ПК воспринимались как предмет удивительной новизны, обзор на данную тему включил всего несколько де-

сятков публикаций [74]. Сегодня рассмотрение даже какого-то отдельного аспекта проблемы охватывает огромное количество источников, и этот объем неуклонно растет.

В настоящем обзоре мы попытались рассмотреть сообщения, наиболее информативные по вопросу постановки и способов решения проблемы банкирования ПК. Для украинского сообщества научных и медицинских деятелей, функционеров государственного аппарата ознакомление с таким материалом, возможно, будет способствовать осознанию убогого состояния трансплантологии в нашем отечестве. Пресс-служба Министерства здравоохранения Украины 27.02.13 сообщила (Gazeta.ua) обнадеживающую новость о том, что Украина получила государственную регистрацию на лечение стволовыми клетками по нескольким направлениям. В разрешенных направлениях лечения предусматривается и использование стволовых клеток пуповинной крови. В связи с этой новостью сами собою возникают вопросы:

- где заинтересованные клиники будут получать (покупать) сертифицированные препараты ПК;
- каким запасом ЕПК располагают учреждения Минздрава Украины;
- видит ли Минздрав давно назревшую необходимость создания отечественного Национального банка стволовых клеток;
- если да, то налогоплательщикам и клиницистам в их числе интересно было бы знать, кем, когда и на какие средства такой банк начнет создаваться?

A. D. Shved

The problem of cord blood banking

Institute of Molecular Biology and Genetics, NAS of Ukraine
150, Akademika Zabolotnoho Str., Kyiv, Ukraine, 03680

Summary

The review considers the literature data on issues of cord blood (CB) banking in different countries and regions. The existing forms of banks are private, mixed and public, the latter is preferred by most clinicians who are experienced in stem cell transplantation. All the researchers admit the need for development of CB banks, but they note that the progress depends on several factors: the deficit of government financial support and poor people's awareness of the possibilities of stem cell therapy, the appropriateness and relevance of public resources of CB units in National Banks.

Keywords: stem cells, cord blood banking.

А. Д. Швед

Скільки потрібно стовбурових клітин? (Проблема банкування пуповинної крові)

Резюме

В огляді розглянуто літературні дані, присвячені питанням банкування пуповинної крові (ПК) в різних країнах і регіонах. Серед існуючих форм банків – приватних, змішаних і публічних – останнім віддають перевагу більшість клініцистів, що мають практику трансплантації стовбурових клітин. Необхідність розвитку банків ПК визнають усі дослідники, однак відзначають, що прогрес цього руху залежить від низки обставин: дефіциту державного фінансування та браку обізнаності населення про можливість клітинної терапії, про доцільність і суспільну значущість запасів ПК у національних банках країни.

Ключові слова: стовбурові клітини, банкування пуповинної крові.

REFERENCES

- Maiers M., Bakker J. N., Bochtler W., Eberhard H. P., Marsh S. G., Muller C., Rist H. G.; Information Technology Working Group (ITWG) of the WMDA. Information technology and the role of WMDA in promoting standards for international exchange of hematopoietic stem cell donors and products // *Bone Marrow Transplant.*–2010.–**45**, N 5.–P. 839–842.
- Shaw B. E. The clinical implications of HLA mismatches in unrelated donor hematopoietic cell transplantation // *Int. J. Immunogenet.*–2008.–**35**, N 4–5.–P. 367–374.
- Petersdorf E. W., Gooley T., Malkki M., Anasetti C., Martin P., Woolfrey A., Smith A., Mickelson E., Hansen J. A. The biological significance of HLA-DP gene variation in hematopoietic cell transplantation // *Br. J. Haematol.*–2001.–**112**, N 4.–P. 988–994.
- Shaw B. E., Gooley T. A., Malkki M., Madrigal J. A., Begovich A. B., Horowitz M. M., Gratwohl A., Ringden O., Marsh S. G., Petersdorf E. W. The importance of HLA-DPB1 in unrelated donor hematopoietic cell transplantation // *Blood.*–2007.–**110**, N 13.–P. 4560–4566.
- Petersdorf E. W., Gooley T., Malkki M., Horowitz M., International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Clinical significance of donor-recipient HLA matching on survival after myeloablative hematopoietic cell transplantation from unrelated donors // *Tissue Antigens.*–2007.–**69**, Suppl. 1.–P. 25–30.
- Eapen M., Rubinstein P., Zhang M. J., Stevens C., Kurtzberg J., Scaradavou A., Loberiza F. R., Champlin R. E., Klein J. P., Horowitz M. M., Wagner J. E. Outcomes of transplantation of unrelated donor umbilical cord blood and bone marrow in children with acute leukaemia: a comparison study // *Lancet.*–2007.–**369**, N 9577.–P. 1947–1954.
- Fleischhauer K., Shaw B. E., Gooley T., Malkki M., Bardy P., Bignon J. D., Dubois V., Horowitz M. M., Madrigal J. A., Morishima Y., Oudshoorn M., Ringden O., Spellman S., Velardi A., Zino E., Petersdorf E. W., International Histocompatibility Working Group in Hematopoietic Cell Transplantation. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor hematopoietic cell transplantation: a retrospective study // *Lancet Oncol.*–2012.–**13**, N 4.–P. 366–374.
- Dickinson A. M., Middleton P. G., Rocha V., Gluckman E., Holler E., Eurobank members. Genetic polymorphisms predicting the outcome of bone marrow transplants // *Br. J. Haematol.*–2004.–**127**, N 5.–P. 479–490.
- Waldron J., McCourty A., Lecanu L. Neural stem cell sex dimorphism in aromatase (CYP19) expression: a basis for differential neural fate // *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications.*–2010.–**20120:3**.–P. 175–182.
- Waldron J., McCourty A., Lecanu L. Aging differentially affects male and female neural stem cell neurogenic properties // *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications.*–2010.– **2010:3**.–P. 119–127.
- Lavasan M., Robinson A. R., Lu A., Song M., Feduska J. M., Ahani B., Tilstra J. S., Feldman C. H., Robbins P. D., Niedernhofer L. J., Huard J. Muscle-derived stem/progenitor cell dysfunction limits healthspan and lifespan in a murine progeria model // *Nat. Commun.*–2012.–**3**.–P. 608.
- Myaskovsky L., Switzer G. E., Dew M. A., Goycoolea J. M., Confer D. L., Abress L. The association of donor center characteristics with attrition from the national marrow donor registry // *Transplantation.*–2004.–**77**, N 6.–P. 874–880.
- Zhong X. Y., Zhang B., Asadollahi R., Low S. H., Holzgreve W. Umbilical cord blood stem cells: what to expect // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*–2010.–**1205**.–P. 17–22.
- Gluckman E., Broxmeyer H. A., Auerbach A. D., Friedman H. S., Douglas G. W., Devergie A., Esperou H., Thierry D., Socie G., Lehn P., Cooper S., English D., Kurtzberg J., Bard J., Boyse E. A. Hematopoietic reconstitution in a patient with Fanconi's anemia by means of umbilical-cord blood from an HLA- identical sibling // *N. Engl. J. Med.*–1989.–**321**, N 17.–P. 1174–1178.
- Rubinstein P., Taylor P. E., Scaradavou A., Adamson J. W., Migliaccio G., Emanuel D., Berkowitz R. L., Alvarez E., Stevens C. E. Unrelated placental blood for bone marrow reconstitution: organization of the placental blood program // *Blood Cells.*–1994.–**20**, N 2–3.–P. 587–596.
- Rubinstein P., Dobrila L., Rosenfield R. E., Adamson J. W., Migliaccio G., Migliaccio A. R., Taylor P. E., Stevens C. E. Processing and cryopreservation of placental/umbilical cord blood for unrelated bone marrow reconstitution // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.*–1995.–**92**, N 22.–P. 10119–10122.
- Rubinstein P. Cord blood banking for clinical transplantation // *Bone Marrow Transplant.*–2009.–**44**, N 10.–P. 635–642.
- Rubinstein P., Carrier C., Scaradavou A., Kurtzberg J., Adamson J., Migliaccio A. R., Berkowitz R. L., Cabbad M., Dobrila N. L., Taylor P. E., Rosenfield R. E., Stevens C. E. Outcomes among 562 recipients of placental-blood transplants from unrelated donors // *N. Engl. J. Med.*–1998.–**339**, N 22.–P. 1565–1577.
- Fisk N. M., Atun R. Public-private partnership in cord blood banking // *BMJ.*–2008.–**336**, N 7645.–P. 642–644.
- Rosenthal J., Woolfrey A. E., Pawlowska A., Thomas S. H., Appelbaum F., Forman S. Hematopoietic cell transplantation with autologous cord blood in patients with severe aplastic anemia: an opportunity to revisit the controversy regarding cord blood banking for private use // *Pediatr. Blood Cancer.*–2011.–**56**, N 7.–P. 1009–1012.
- Halasa M., Baskiewicz-Masiuk M., Dabkowska E., Machalinski B. An efficient two-step method to purify very small embryonic-like (VSEL) stem cells from umbilical cord blood (UCB) // *Folia Histochem. Cytobiol.*–2008.–**46**, N 2.–P. 239–243.
- Anzalone R., Lo Iacono M., Corrao S., Magno F., Loria T., Cappello F., Zummo G., Farina F., La Rocca G. New emerging potentials for human Wharton's jelly mesenchymal stem cells: immunological features and hepatocyte-like differentiative capacity // *Stem Cells Dev.*–2010.–**19**, N 4.–P. 423–38.
- Ballen K. K., Barker J. N., Stewart S. K., Greene M. F., Lane T. A., American Society of Blood and Marrow Transplantation

- Collection and preservation of cord blood for personal use // *Biol. Blood Marrow Transplant.*—2008.—**14**, N 3.—P. 356–363.
24. *Ballen K.* Challenges in umbilical cord blood stem cell banking for stem cell reviews and reports // *Stem Cell Rev.*—2010.—**6**, N 1.—P. 8–14.
 25. *Gratwohl A., Baldomero H., Frauendorfer K., Rocha V., Aperia J., Niederwieser D., Joint Accreditation Committee of the International Society for Cellular Therapy (ISCT), European Group for Blood and Marrow Transplantation EBMT (JACIE)* The EMBT activity survey 2006 on haematopoietic stem cells transplantation: focus on the use of cord blood products // *Bone Marrow Transplant.*—2008.—**41**, N 8.—P. 687–705.
 26. *Capone F., Lombardini L., Pupella S., Grazzini G., Costa A. N., Migliaccio G.* Cord blood stem cell banking: a snapshot of the Italian situation // *Transfusion.*—2011.—**51**, N 9.—P. 1985–1994.
 27. *Gluckman E.* History of cord blood transplantation // *Bone Marrow Transplant.*—2009.—**44**, N 10.—P. 621–626.
 28. *Fisk N. M., Roberts I. A., Markwald R., Mironov V.* Can routine commercial cord blood banking be scientifically and ethically justified? // *PLoS Med.*—2005.—**2**, N 2.—e44.
 29. *Thornley I., Eapen M., Sung L., Lee S. J., Davies S. M., Joffe S.* Private cord blood banking: experiences and views of pediatric hematopoietic cell transplantation physicians // *Pediatrics.*—2009.—**123**, N 3.—P. 1011–1017.
 30. *Petrini C., Lombardini L., Pupella S., Nanni Costa A., Grazzini G.* Collection, storage, and allogeneic use of cord blood: informed consent form used by the Italian biobank network // *Biopreservation and Biobanking.*—2011.—**9**, N 3.—P. 273–278.
 31. *Gluckman E.* Milestones in umbilical cord blood transplantation // *Blood Rev.*—2011.—**25**, N 6.—P. 255–259.
 32. *Lauber S., Latta M., Kluter H., Muller-Steinhardt M.* The Mannheim cord blood bank: experiences and perspectives for the future // *Transfus. Med. Hemother.*—2010.—**37**, N 2.—P. 90–97.
 33. *Broxmeyer H. E.* Umbilical cord transplantation: epilogue // *Semin. Hematol.*—2010.—**47**, N 1.—P. 97–103.
 34. *Querol S., Mufti G. J., Marsh S. G., Pagliuca A., Little A. M., Shaw B. E., Jeffery R., Garcia J., Goldman J. M., Madrigal J. A.* Cord blood stem cells for hematopoietic stem cell transplantation in the UK: how big should the bank be? // *Haematologica.*—2009.—**94**, N 4.—P. 536–541.
 35. *Howard D. H., Meltzer D., Kollman C., Maiers M., Logan B., Gragert L., Setterholm M., Horowitz M. M.* Use of cost-effectiveness analysis to determine inventory size for a national cord blood bank // *Med. Decis. Making.*—2008.—**28**, N 2.—P. 243–253.
 36. *Kodera Y.* The Japan marrow donor program, the Japan cord blood bank network and the Asia blood and marrow transplant registry // *Bone Marrow Transplant.*—2008.—**42**, Suppl. 1.—S6.
 37. *Takanashi M., Tanaka H., Kohsaki M., Nakajima K., Tadokoro K., Nakabayashi M.* A suggested total size for the cord blood banks of Japan // *Bone Marrow Transplant.*—2011.—**46**, N 7.—P. 1014–1015.
 38. *Alkindi S., Dennison D.* Umbilical cord blood banking and transplantation: a short review // *Sultan Qaboos Univ. Med. J.*—2011.—**11**, N 4.—P. 455–461.
 39. *Dinc H., Sahin N. H.* Pregnant women's knowledge and attitudes about stem cells and cord blood banking // *Int. Nurs Rev.*—2009.—**56**, N 2.—P. 250–256.
 40. *Majhail N. S., Brunstein C. G., Wagner J. E.* Double umbilical cord blood transplantation // *Curr. Opin. Immunol.*—2006.—**18**, N 5.—P. 571–575.
 41. *Sideri A., Neokleous N., Brunet De La Grange P., Guerton B., Le Bousse Kerdilles M. C., Uzan G., Peste-Tsilimidos C., Gluckman E.* An overview of the progress on double umbilical cord blood transplantation // *Haematologica.*—2011.—**96**, N 8.—P. 1213–1220.
 42. *Frassoni F., Varaldo R., Gualandi F., Bacigalupo A., Sambucetti G., Sacchi N., Podesta M.* The intra-bone marrow injection of cord blood cells extends the possibility of transplantation to the majority of patients with malignant hematopoietic diseases // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.*—2010.—**23**, N 2.—P. 237–244.
 43. *Petropoulou A. D., Rocha V.* Risk factors and options to improve engraftment in unrelated cord blood transplantation // *Stem Cells Int.*—2011.—**2011**.—P. 610514.
 44. *Perlow J. H.* Patients' knowledge of umbilical cord blood banking // *J. Reprod. Med.*—2006.—**51**, N 8.—P. 642–648.
 45. *Katz G., Mills A., Garcia J., Hooper K., McGuckin C., Platz A., Rebullia P., Salvaterra E., Schmidt A. H., Torrabadella M.* Banking cord blood stem cells: attitude and knowledge of pregnant women in five European countries // *Transfusion.*—2011.—**51**, N 3.—P. 578–586.
 46. *American academy of pediatrics section on hematology/oncology, American academy of pediatrics section on allergy/immunology, Lubin B. H., Shearer W. T.* Cord blood banking for potential future transplantation // *Pediatrics.*—2007.—**119**, N 1.—P. 165–170.
 47. *Greaves M.* Pre-natal origins of childhood leukemia // *Rev. Clin. Exp. Hematol.*—2003.—**7**, N 3.—P. 233–245.
 48. *Tomihara K., Dehari H., Yamaguchi A., Abe M., Miyazaki A., Nakamori K., Hareyama M., Hiratsuka H.* Squamous cell carcinoma of the buccal mucosa in a young adult with history of allogeneic bone marrow transplantation for childhood acute leukemia // *Head Neck.*—2009.—**31**, N 4.—P. 565–568.
 49. *Brunstein C. G., Gutman J. A., Weisdorf D. J., Woolfrey A. E., Defor T. E., Gooley T. A., Verneris M. R., Appelbaum F. R., Wagner J. E., Delaney C.* Allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancy: relative risks and benefits of double umbilical cord blood // *Blood.*—2010.—**116**, N 20.—P. 4693–4699.
 50. *Hu Y. X., Luo Y., Tan Y. M., Shi J. M., Sheng L. X., Fu H. R., Liu L. Z., Xu Y. L., Wu K. N., Xiao H. W., Zhang L. F., Yu X. H., Cai Z., Huang H.* Donor bone marrow-derived stem cells contribute to oral squamous cell carcinoma transformation in a recipient after hematopoietic stem cell transplantation // *Stem Cells Dev.*—2012.—**21**, N 2.—P. 177–180.
 51. *Bartee E., Chan W. M., Moreb J. S., Cogle C. R., McFadden G.* Selective purging of human multiple myeloma cells from autologous stem cell transplant grafts using oncolytic myxoma virus // *Biol. Blood Marrow Transplant.*—2012.—**18**, N 10.—P. 1540–1551.
 52. *Hansmeier N., Chao T. C., Goldman L. R., Witter F. R., Halden R. U.* Prioritization of biomarker targets in human umbilical cord blood: identification of proteins in infant blood serving as validated biomarkers in adults // *Environ. Health Perspect.*—2012.—**120**, N 5.—P. 764–769.
 53. *Butler M. G., Menitove J. E.* Umbilical cord blood banking: an update // *J. Assist. Reprod. Genet.*—2011.—**28**, N 8.—P. 669–676.
 54. *Shved A. D.* On the question of the need to create in Ukraine a national cord blood bank // *Doctor.*—2004.—N 4.—P. 37–40.
 55. *Zlatev A., Mihaylova A., Baltadjieva D., Ivanova M., Naumova E.* Cord blood stem cell transplantation. Why it is necessary to establish a Bulgarian cord blood bank? // *Cell Tissue Banking.*—2008.—**9**, N 4.—P. 343–346.
 56. *Walters M. C., Quirolo L., Trachtenberg E. T., Edwards S., Hale L., Lee J., Morton-Wiley J., Quirolo K., Robertson S., Saba J., Lubin B.* Sibling donor cord blood transplantation for thalassemia major: experience of the Sibling Donor Cord Blood Program // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*—2005.—**1054**.—P. 206–213.

57. Smythe J., Armitage S., McDonald D., Pamphilon D., Guttridge M., Brown J., Green A., Brown C., Warwick R. M., Lankester A., Fehily D., Contreras M., Navarrete C., Watt S. M. Directed sibling cord blood banking for transplantation: the 10-year experience in the National Blood Service in England // *Stem Cells*.—2007.—**25**, N 8.—P. 2087–2093.
58. Komar I. D., Samus' N. V., Bachantsova N. M. Storing cord blood in Ukraine: status and prospects // *Cell Transplantation and Tissue Engineering*.—2006.—**1**, N 1.—P. 84–87.
59. Garcia J. Allogeneic unrelated cord blood banking worldwide: an update // *Transfus. Apher. Sci.*—2010.—**42**, N 3.—P. 257–263.
60. Bart T. Cost effectiveness of cord blood versus bone marrow and peripheral blood stem cells // *Clinicoecon. Outcomes Res.*—2010.—**2**—P. 141–147.
61. Christopherson G. T., Nesti L. J. Stem cell applications in military medicine // *Stem Cell Res. Ther.*—2011.—**2**, N 5.—P. 40.
62. Huzicka I. Could bone marrow transplantation cure AIDS?: review // *Med. Hypotheses*.—1999.—**52**, N 3.—P. 247–257.
63. Hutter G., Zaia J. A. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation in patients with human immunodeficiency virus: the experiences of more than 25 years // *Clin. Exp. Immunol.*—2011.—**163**, N 3.—P. 284–295.
64. Chun T. W., Nickle D. C., Justement J. S., Meyers J. H., Roby G., Hallahan C. W., Kottitil S., Moir S., Mican J. M., Mullins J. I., Ward D. J., Kovacs J. A., Mannon P. J., Fauci A. S. Persistence of HIV in gut-associated lymphoid tissue despite long-term antiretroviral therapy // *J. Infect. Dis.*—2008.—**197**, N 5.—P. 714–720.
65. Samson M., Libert F., Doranz B. J., Rucker J., Liesnard C., Farber C. M., Saragosti S., Lapoumeroulie C., Cognaux J., Forceille C., Muyldermans G., Verhofstede C., Burtonboy G., Georges M., Imai T., Rana S., Yi Y., Smyth R. J., Collman R. G., Doms R. W., Vassart G., Parmentier M. Resistance to HIV-1 infection in caucasian individuals bearing mutant alleles of the CCR-5 chemokine receptor gene // *Nature*.—1996.—**382**, N 6593.—P. 722–725.
66. Liu R., Paxton W. A., Choe S., Ceradini D., Martin S. R., Horuk R., MacDonald M. E., Stuhlmann H., Koup R. A., Landau N. R. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection // *Cell*.—1996.—**86**, N 3.—P. 367–377.
67. Dean M., Carrington M., Winkler C., Huttley G. A., Smith M. W., Allikmets R., Goedert J. J., Buchbinder S. P., Vittinghoff E., Gomperts E., Donfield S., Vlahov D., Kaslow R., Saah A., Rinaldo C., Detels R., O'Brien S. J. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia growth and development study, Multicenter AIDS Cohort study, Multicenter hemophilia Cohort study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study // *Science*.—1996.—**273**, N 5283.—P. 1856–1862.
68. Hutter G., Nowak D., Mossner M., Ganepola S., Mussig A., Allers K., Schneider T., Hofmann J., Kucherer C., Blau O., Blau I. W., Hofmann W. K., Thiel E. Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation // *N. Engl. J. Med.*—2009.—**360**, N 7.—P. 692–698.
69. Deeks S. G., McCune J. M. Can HIV be cured with stem cell therapy? // *Nat. Biotechnol.*—2010.—**28**, N 8.—P. 807–810.
70. Hutter G., Thiel E. Allogeneic transplantation of CCR5-deficient progenitor cells in a patient with HIV infection: an update after 3 years and the search for patient no. 2 // *AIDS*.—2011.—**25**, N 2.—P. 273–274.
71. Holt N., Wang J., Kim K., Friedman G., Wang X., Taupin V., Crooks G. M., Kohn D. B., Gregory P. D., Holmes M. C., Cannon P. M. Human hematopoietic stem/progenitor cells modified by zinc-finger nucleases targeted to CCR5 control HIV-1 *in vivo* // *Nat. Biotechnol.*—2010.—**28**, N 8.—P. 839–847.
72. Brass A. L., Dykxhoorn D. M., Benita Y., Yan N., Engelman A., Xavier R. J., Lieberman J., Elledge S. J. Identification of host proteins required for HIV infection through a functional genomic screen // *Science*.—2008.—**319**, N 5865.—P. 921–926.
73. Kukcharenko A. P., Kogut G. I., Shved A. D. The scientific and practical use of umbilical cord blood hematopoietic cells // *Biopolym. Cell.*—1995.—**11**, N 2.—P. 5–14.

Received 20.10.12