

**НЕСООТВЕТСТВИЕ HLA-DPB1 АЛЛЕЛЕЙ ДОНОРА И РЕЦИПИЕНТА  
КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАТ-  
ПРОТИВ-ХОЗЯИНА» ПОСЛЕ АЛЛОГЕННОЙ НЕРОДСТВЕННОЙ  
ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

Кузьмич Е.В., Алянский А.Л., Алексейкова Ю.А., Иванова Н.Е., Бархатов И.М.,  
Федюкова Ю.Г., Бондаренко С.Н.

*ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский  
Университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, НИИ Детской Онкологии, Гематологии и Трансплантологии  
имени Р.М. Горбачевой. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8*

*тел. (812)-233-97-39 e-mail: [yelenakuzmich@gmail.com](mailto:yelenakuzmich@gmail.com)*

**Резюме**

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) от подобранного по 10/10 HLA аллелям неродственного донора всё ещё ассоциируется со значительным риском развития острой реакции «трансплантат-против-хозяина» (РТПХ).

Для того чтобы оценить влияние несоответствия аллелей донора и реципиента в локусе HLA-DPB1 на частоту развития острой РТПХ тяжелой степени, был применен алгоритм классификации HLA-DPB1 аллелей, основанный на Т-клеточных эпитопных группах (TCE-алгоритм) ([www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html](http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html)).

Недопустимое согласно TCE-алгоритму несоответствие HLA-DPB1 аллелей донора и реципиента в векторе «хозяин-против-трансплантата» ассоциировалось с увеличением риска развития острой РТПХ тяжелой степени у взрослых пациентов, перенесших алло-ТГСК с применением немиелоаблативных режимов кондиционирования.

**Ключевые слова:** аллогенная неродственная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, реакция трансплантат против хозяина, несоответствие HLA-DPB1 аллелей донора и реципиента.

## **HLA-DPB1 DISPARITY AS A RISK FACTOR OF ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE AFTER 10/10 HLA MATCHED-UNRELATED DONOR HSCT**

Kuzmich E.V., Alynskiy A.A., Alekseikova I.A., Ivanova N.E., Barkhatov I.M.,  
Fediukova I.G., Bondarenko S.N.

*First Pavlov State Medical University of St. Petersburg, Raisa Gorbacheva Memorial  
Institute for Pediatric Oncology, Hematology and Transplantation*

### **Abstract**

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) with 10 of 10 allele matched unrelated donors is still associated with a significant risk of acute graft-versus-host disease (aGVHD). In order to estimate the HLA-DPB1 disparity as a risk factor of aGVHD for our cohort patients, we used algorithm for the classification of HLA-DPB1 mismatches based on T-Cell Epitope (TCE) groups ([www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html](http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html)).

TCE-non-permissive HLA-DPB1 mismatches in the HvG direction are potentially negative prognostic factor of the risk of severe aGVHD for the adult patients of our cohort undergoing unrelated allogeneic HSCT with using non-myeloablative conditional regimes.

**Key words:** unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, graft-versus-host disease, HLA-DPB1 disparity of the donor and recipient.

### **Введение**

Острая «реакция трансплантат против хозяина» (РТПХ) является одним из наиболее частых и тяжелых посттрансплантационных осложнений [1-2].

Несмотря на использование высокоточных методов иммуногенетических исследований, совершенствование подходов к профилактике иммунологических осложнений, алло-ТГСК от неродственного донора, подобранного по 10/10 HLA аллелям,

всё ещё ассоциируется со значительным риском развития острой РТПХ [3]. Одной из причин развития осложнения могут быть иммуногенетические факторы, которые не учитываются при выборе оптимального донора гемопоэтических стволовых клеток.

В настоящее время критерии HLA подбора не включают оценку степени соответствия аллелей донора и реципиента в HLA-DPB1 локусе. Вследствие того, что между аллелями HLA-DPB1 и других локусов HLA класса II реже наблюдается неслучайная ассоциация (неравновесное сцепление, linkage disequilibrium) [4], только около 15-20% пар неродственный донор/реципиент, подобранных по 10/10 HLA аллелям, имеют соответствие в HLA-DPB1 локусе [5].

Группой Zino E. был разработан Т-клеточный эпитопный алгоритм (ТСЕ-алгоритм) классификации HLA-DPB1 аллелей по степени иммуногенности [6-9]. Алгоритм, основанный на оценке функциональной активности HLA-DP-специфичных аллореактивных Т-клеток, позволяет выделить «недопустимые» (вызывающие тяжелые иммунологические осложнения после алло-ТГСК) комбинации HLA-DPB1 аллелей донора и реципиента.

Предложенный алгоритм был использован при проведении ряда ретроспективных исследований. Показано, что наличие ТСЕ-недопустимых комбинаций HLA-DPB1 аллелей донора и реципиента ассоциировалось с увеличением риска острой РТПХ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями [6-10], отторжением трансплантата у больных бета-талассемией [7,11], снижением общей выживаемости пациентов после алло-ТГСК [8-9,12].

Цель настоящей работы – оценить влияние несоответствия HLA-DPB1 аллелей донора и реципиента на частоту развития острой РТПХ 3-4 степени у пациентов, перенесших алло-ТГСК от неродственного донора, выбранного по 10/10 HLA аллелям, используя ТСЕ-алгоритм.

## **Материалы и методы**

Проанализированы результаты 54 аллогенных неродственных ТГСК, выполненных в клинике «Институт Детской Онкологии, Гематологии и Трансплантологии им. Р.М. Горбачевой» в 2009-2012гг., пациентам с онкогематологическими заболеваниями.

Большинство больных (81,5%) перенесли алло-ТГСК в связи с диагнозом острый лейкоз. Распределение пациентов с диагнозом острый лейкоз в зависимости от стадии заболевания на момент трансплантации было следующим: первая полная клинико-гематологическая ремиссия – 17 (38,6%), вторая полная клинико-гематологическая ремиссия – 14 (31,8%), рецидив – 13 (29,6%) человек. Медиана возраста пациентов составила 27 лет (диапазон от 3 до 58 лет). Медиана возраста доноров составила 32 года (диапазон от 17 до 50 лет). В данном исследовании больные были разделены на группы в зависимости от возраста: группа, включающая пациентов 3-18 лет (21 человек); группа пациентов 20-58 лет (33 человека).

Распределение пациентов по половому признаку было следующим: женщины – 25 (46,3%), мужчины – 29 (53,7%). Среди доноров преобладали лица мужского пола – 38 (70,4%). При проведении 33 (61,1%) алло-ТГСК применялись немиелоаблативные режимы кондиционирования, 21 (38,9%) алло-ТГСК – миелоаблативные режимы. В качестве источника гемопоэтических стволовых клеток (ГКС) в 85,2% случаев использовались периферические стволовые клетки крови, в 14,8% случаев – костный мозг. Для профилактики острой РТПХ применялись комбинации иммуносупрессивных препаратов в соответствии с международными протоколами алло-ТГСК. Одним из компонентов профилактики острой РТПХ был препарат из группы ингибиторов кальциневрина – циклоспорин или такролимус. При проведении 17 (31,5%) алло-ТГСК был применен циклоспорин, 37 (68,5%) алло-ТГСК - такролимус. Определение тяжести течения острой РТПХ выполнено в соответствии с классификацией Glucksberg H. [13].

Пары реципиент/донор подобраны по 10 HLA аллелям (HLA-A,- B, -C, -DRB1,- DQB1) при использовании типирования высокого разрешения в соответствии со стандартами Европейской Федерации Иммуногенетики (EFI) [14]. Иммуногенетические исследования осуществлены с помощью методов полимеразной цепной реакции с

использованием сиквенс-специфичных праймеров, сиквенс-специфичных олигонуклеотидных проб (наборы производства «One Lambda», США), метода секвенирования (наборы производства «Protrans», Германия). Определение HLA-DPB1 аллелей донора и реципиента выполнено ретроспективно с помощью метода полимеразной цепной реакции с использованием сиквенс-специфичных олигонуклеотидных проб.

Частота встречаемости HLA-DPB1 аллелей определена с помощью программы Arlequin (<http://cmpg.unibe.ch/software/arlequin3/>). Для классификации вида HLA-DPB1 несоответствия применен калькулятор DPB1 T-Cell Epitope Algorithm ([www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html](http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/dpb.html)) [6-9]. Недопустимое несоответствие HLA-DPB1 аллелей в векторе «трансплантат против хозяина» констатировалось при наличии у реципиента аллелей, принадлежащих к группе более высокой степени иммуногенности, чем группа, включающая аллели донора. Недопустимое несоответствие HLA-DPB1 аллелей в векторе «хозяин против трансплантата» констатировалось при наличии у донора аллелей, принадлежащих к группе более высокой степени иммуногенности, чем группа, включающая аллели реципиента. Анализ риска развития острой РТПХ, выполненный с учетом несоответствия HLA-DPB1 аллелей донора и реципиента в векторах «трансплантат против хозяина» и «хозяин против трансплантата», позволяет оценить вовлеченность исследуемого иммуногенетического фактора в процессы прямого и непрямого пути патогенеза острой РТПХ [6].

Статистический анализ данных осуществлен с помощью пакета SAS Enterprise Guide (версия 5.1). Для сравнения риска развития РТПХ в группах с разной степенью соответствия HLA аллелей донора и реципиента использован точный тест Фишера. Анализ общей выживаемости пациентов выполнен с помощью метода Каплан-Майер. Для оценки достоверности различий применен Лог-ранг тест. Многофакторный анализ общей выживаемости пациентов после алло-ТГСК осуществлен с помощью метода регрессии Кокса.

## **Результаты**

Аллели HLA-DPB1 локуса, определенные у пациентов и доноров, были классифицированы по степени иммуногенности в соответствии с TCE-4 алгоритмом [8]. Группа 1 включала HLA-DPB1 аллели высокой, группы 2, 3 – средней, 4 - низкой иммуногенности. Данные представлены в таблице 1.

## Частота встречаемости HLA-DPB1 аллелей

TSE-4 группа	HLA-DPB1 аллели	Аллельная частота		
		Пациенты обследованной когорты	Доноры обследованной когорты	Популяция стран северной Европы <sup>1</sup>
Группа 1				
	*09:01	0.009	0.028	0.012
	*10:01	0.018	0.009	0.004
	*17:01	0.044	0.019	0.024
Группа 2				
	*03:01	0.130	0.102	0.126
	*14:01	0.018	-	0.016
Группа 3				
	*02:01	0.103	0.091	0.109
	*02:02	-	0.010	0.012
Группа 4				
	*01:01	0.070	0.078	0.036
	*04:01	0.397	0.382	0.409
	*04:02	0.130	0.144	0.130
	*05:01	0.018	-	0.032
	*06:01	-	0.009	0.024
	*11:01	-	0.009	0.024
	*13:01	0.009	0.037	0.012
	*15:01	-	0.009	0.016
	*16:01	-	0.009	0.004
	*20:01	0.009	-	0.004
	*23:01	0.021	-	-

<sup>1</sup>Примечание: по данным Zino E. et al., 2007 [7].

Анализ частот встречаемости аллелей HLA-DPB1 локуса показал, что HLA-DPB1\*04:01, \*04:02, \*03:01 являются преобладающими у пациентов и доноров обследованной когорты. Вышеперечисленные HLA-DPB1 аллели наиболее распространены у жителей стран северной Европы [7]. Согласно TCE-алгоритму аллели, преобладающие у пациентов нашей когорты, относятся к группам низкой (HLA-DPB1\*04:01, \*04:02) и средней (HLA-DPB1\*03:01) иммуногенности. В результате анализа также было выявлено, что аллель HLA-DPB1\*17:01, входящий в состав группы высокой иммуногенности, встречался у пациентов несколько чаще, чем у доноров – 4,4% против 1,9%. Аллель HLA-DPB1\*09:01, также относящийся к группе высокой иммуногенности, несколько чаще встречался у доноров, чем у реципиентов – 2,8 % против 1%.

Нами установлено, что из 54 обследованных пар донор/реципиент, подобранных по 10/10 аллелям, только 9 пар (16,7%) имели соответствие аллелей в HLA-DPB1 локусе (Рис. 1).



Рис. 1. Распределение пар донор/реципиент в зависимости от степени соответствия HLA аллелей

В группе со степенью HLA подбора 11/12 аллелей 20 (44,4%) пар имели допустимое, 25 (55,6%) пар – недопустимое согласно TCE-алгоритму несоответствие HLA-DPB1 аллелей. Недопустимое несоответствие аллелей донора и реципиента в векторе «трансплантат-против-хозяина» (ТпХ) наблюдалось чаще, чем в векторе «хозяин-против-трансплантата» (ХпТ) (Рис.2).



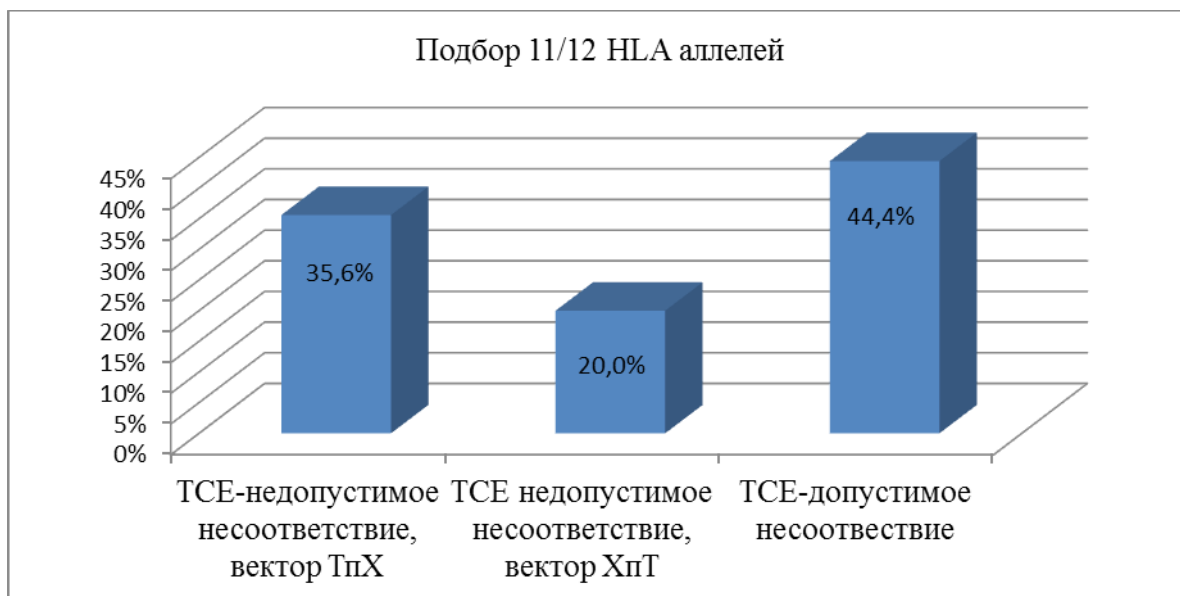


Рис. 2. Распределение пар донор/реципиент в зависимости от вида несоответствия HLA-DPB1 аллелей согласно ТСЕ-алгоритму

Нами был выполнен сравнительный анализ частоты развития острой РТПХ 3-4 степени в группах пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров, подобранных по 11/12 аллелям с ТСЕ-допустимым и ТСЕ-недопустимым несоответствием. Выявлена тенденция увеличения частоты развития осложнения у взрослых пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров с недопустимым несоответствием HLA-DPB1 аллелей в векторе «хозяин-против-трансплантата». Относительный риск острой РТПХ 3-4 степени у больных, перенесших алло-ТГСК от доноров с недопустимым несоответствием HLA-DPB1 аллелей в векторе «хозяин-против-трансплантата», составил 2.40 ( $p=0.06$ ) по сравнению с больными, которые имели доноров с допустимым несоответствием HLA-DPB1 аллелей. Результаты анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2

Влияние несоответствия HLA-DPB1 аллелей донора и реципиента на риск развития острой РТПХ 3-4 степени

Степень соответствия HLA аллелей донора и реципиента	Острая РТПХ 3-4 степени		
	RR	CI	p
11/12 аллелей, ТСЕ-допустимое несоответствие	1.00		

11/12 аллелей, ТСЕ-недопустимое несоответствие, вектор «хозяин-против-трансплантата»	2.40	1.12-5.16	0.06
11/12 аллелей, ТСЕ-недопустимое несоответствие, вектор «трансплантат-против-хозяина»	1.87	0.76-4.60	0.34

Примечание: здесь и далее - RR - относительный риск; CI - 95% доверительный интервал.

Для последующего анализа из группы пациентов старшего возраста была выделена подгруппа больных, перенесших немиелоаблативные режимы кондиционирования (23 человека). Относительный риск развития острой РТПХ 3-4 степени у пациентов подгруппы, имевших доноров с ТСЕ-недопустимым несоответствием HLA-DPB1 аллелей в векторе «хозяин-против-трансплантата», составил 3,75 (p=0.04) по сравнению с пациентами, получившими ГСК от доноров с ТСЕ-допустимым несоответствием HLA-DPB1 аллелей (таблица 3).

Таблица 3

Влияние несоответствия HLA-DPB1 аллелей донора и реципиента на риск развития острой РТПХ 3-4 степени у пациентов после алло-ТГСК с использованием немиелоаблативных режимов кондиционирования

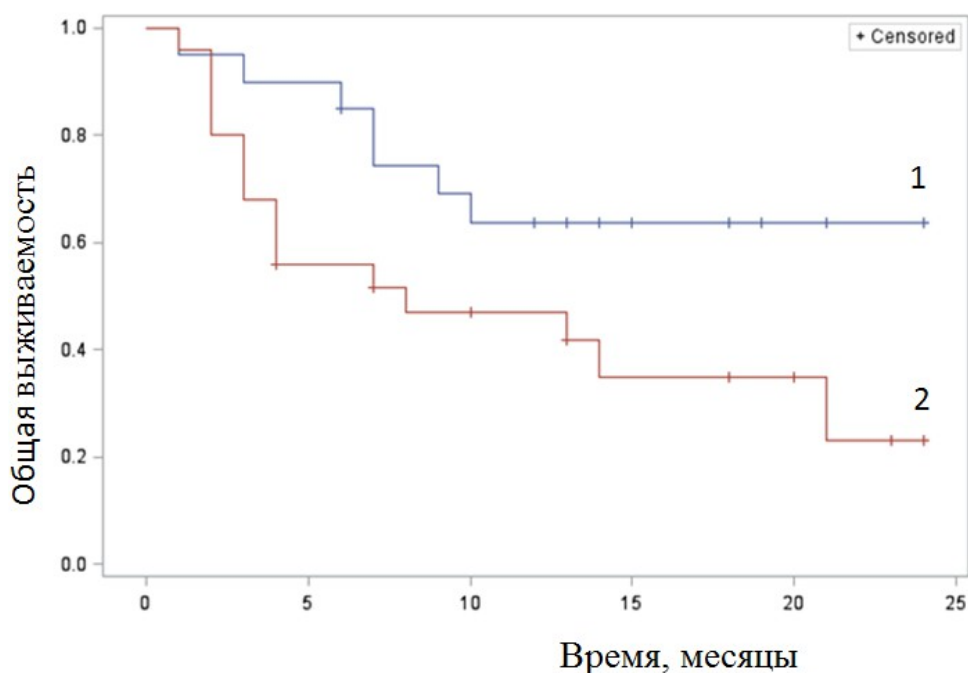
Степень соответствия HLA аллелей донора и реципиента	Острая РТПХ 3-4 степени		
	RR	CI	p
11/12 аллелей, ТСЕ-допустимое несоответствие	1.00		
11/12 аллелей, ТСЕ-недопустимое несоответствие, вектор «хозяин-против-трансплантата»	3.75	1.05-13.40	0.04
11/12 аллелей, ТСЕ-недопустимое несоответствие, вектор «трансплантат-против-хозяина» *	-	-	-

\* Недостаточное количество пациентов в группе.

Оценить влияние несоответствия аллелей донора и реципиента в HLA-DPB1 локусе на риск развития острой РТПХ тяжелой степени в группе пациентов младшего возраста не

представлялось возможным в связи с тем, что количество больных, имевших доноров с ТСЕ-недопустимым несоответствием аллелей, было недостаточным.

Нами проанализирована двухлетняя общая выживаемость пациентов в зависимости от степени соответствия HLA-DPB1 аллелей пары донор/реципиент. Установлено, что двухлетняя общая выживаемость пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров, подобранных по 12/12 HLA аллелям, и пациентов, имевших доноров, подобранных по 11/12 аллелям с ТСЕ- допустимым несоответствием, была равнозначной (67% и 65%). Двухлетняя общая выживаемость больных, получивших трансплантат от доноров с ТСЕ-недопустимым несоответствием HLA-DPB1 аллелей, была значительно ниже выживаемости пациентов, имевших доноров с допустимым несоответствием аллелей – 36 % против 65% (Рис. 3). Статистическая достоверность различий двухлетней общей выживаемости больных данных групп подтверждена с помощью Лог-ранг теста ( $p=0.04$ ).



1 – подбор 11/12 аллелей, ТСЕ-допустимое несоответствие в локусе HLA-DPB1

2 – подбор 11/12 аллелей, ТСЕ-недопустимое несоответствие в локусе HLA-DPB1

Рис. 3. Двухлетняя общая выживаемость пациентов после алло-ТГСК

Выполнен анализ комплексного влияния иммуногенетических и клиничко-биологических факторов на двухлетнюю общую выживаемость больных. Следующие клиничко-биологические факторы, влияющие на исход алло-ТГСК, были включены в анализ: диагноз, стадия заболевания на момент трансплантации (острые лейкозы), возраст пациента, подбор пар донор/реципиент по полу, ЦМВ серологический статус донора и реципиента, режимы кондиционирования и профилактики острой РТПХ, источник гемопоэтических стволовых клеток. Многофакторный анализ подтвердил, что наличие недопустимого ТСЕ-несоответствия HLA-DPB1 аллелей у донора и реципиента ассоциировано со снижением общей выживаемости пациентов (отношение рисков 1.65,  $p=0.04$ ). При этом не были выявлены статистически значимые ассоциации между двухлетней общей выживаемостью пациентов и другими клиничко-биологическими факторами, включенными в анализ.

### **Обсуждение**

В результате ретроспективного высокоразрешающего типирования HLA-DPB1 аллелей донора и реципиента установлено, что только 16,7% пар, подобранных по 10/10 HLA аллелям, имели соответствующие аллели в HLA-DPB1 локусе, что сопоставимо с международными данными [5]. Анализ вида несоответствия HLA-DPB1 аллелей донора и реципиента согласно ТСЕ-алгоритму показал, что 16,7% пар имели недопустимое несоответствие HLA-DPB1 аллелей в векторе «хозяин-против-трансплантата», 29,6% пар – в векторе «трансплантат-против-хозяина».

Увеличение риска развития острой РТПХ тяжелой степени у взрослых пациентов, перенесших алло-ТГСК от доноров, подобранных по 10/10 HLA аллелям, с применением немиелоаблативных режимов кондиционирования, было ассоциировано с ТСЕ-недопустимым несоответствием HLA-DPB1 аллелей в векторе «хозяин-против-трансплантата». Заключение нашего исследования несколько отличается от выводов других исследовательских групп. Так, в работе группы E. Zino было выявлено статистически достоверное увеличение риска развития острой РТПХ при наличии недопустимого несоответствия HLA-DPB1 аллелей донора и реципиента как в векторе

«хозяин-против-трансплантата», так и в векторе «трансплантат-против-хозяина» [6]. В исследовании группы Thus K. была выявлена тенденция возрастания частоты острой РТПХ при наличии у пары донор/реципиент недопустимого несоответствия HLA-DPB1 в векторе «трансплантат-против-хозяина» [10]. Отмеченные различия могут быть связаны с преобладанием немиелоаблативных режимов кондиционирования у пациентов нашей когорты. Применение режимов кондиционирования со сниженной интенсивностью доз ассоциировано с меньшей степенью циторедукции и иммуносупрессии, наблюдаемых у пациента. В данной ситуации наличие у донора HLA-DPB1 аллелей, относящихся к группе высокой иммуногенности, может вызывать выраженный иммунный ответ и, как следствие, развитие острой РТПХ тяжелой степени.

Наличие TCE-недопустимого несоответствия HLA-DPB1 аллелей донора и реципиента ассоциировалось со снижением двухлетней общей выживаемости больных. В то время как TCE-допустимое несоответствие аллелей, не влияло на общую двухлетнюю выживаемость пациентов. Что согласуется с данными, представленными в литературе [8-9,12].

Таким образом, результаты нашего исследования подтверждают, что несоответствие HLA-DPB1 аллелей донора и реципиента, классифицированное согласно TCE-алгоритму как «недопустимое», является фактором, вызывающим увеличение риска развития острой РТПХ тяжелой степени, снижение общей выживаемости пациентов после алло-ТГСК.

Использование TCE-алгоритма для выделения пар с недопустимыми комбинациями HLA-DPB1 аллелей позволит оптимизировать процесс подбора неродственного донора и будет способствовать улучшению клинических исходов алло-ТГСК.

### **Литература**

1. Афанасьев Б.В., Зубаровская Л.С. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток крови // Детская онкология. Руководство. – 2002. - С-Петербург. – стр. 90-108.

2. Зубаровская Л.С., Фрегатова Л.М., Афанасьев Б.В. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток при гемобластозах // Клиническая онкогематология под ред. проф. М.А. Волковой. 2 издание. – 2007. – Москва.

3. Petersdorf E. The major histocompatibility complex: a model for understanding graft-versus-host disease. // Blood. - 2013. – Vol. 122. – pp. 1863-1872.

4. Begovich A.B., McClure G.R., Suraj V.C. et al. Polymorphism, recombination and linkage disequilibrium within the HLA class II region // J. Immunol. – 1992. – Vol. 148. – pp. 249-258.

5. Petersdorf E.W., Gooley T., Malkki M. et al. The biological significance of HLA-DP gene variation in hematopoietic cell transplantation // Br. J. Hematol. – 2001. – Vol. 112. – pp. 988-994.

6. Zino E., Frumento G., Markt S. et al. A T-cell epitope encoded by a subset of HLA-DPB1 alleles determines nonpermissive mismatches for hematologic stem cell transplantation // Blood. - 2004. - Vol.103. - pp. 1417-1424.

7. Zino E., Vago L., Di Terlizzi S. et al. Frequency and targeted detection of HLA-DPB1 T cell epitope disparities relevant in unrelated hematopoietic stem cell transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. - 2007. - Vol.13, N.9. - pp. 1031-1040.

8. Crocchiolo R., Zino E. et al. Nonpermissive HLA-DPB1 disparity is a significant independent risk factor for mortality after unrelated hematopoietic stem cell transplantation // Blood.- 2009.- Vol.114.- pp.1437-1444.

9. Fleischhauer K., Shaw B.E., Gooley T., Malkki et al. Effect of T-cell-epitope matching at HLA-DPB1 in recipients of unrelated-donor haemopoietic-cell transplantation: a retrospective study // Lancet Oncology. – 2012. – Vol. 13. – pp. 366-374.

10. Thus K.A., Ruizendaal T.A., De Hoop T. et al. Confirmation of and explanation for the effect of HLA-DPB1 non-permissive mismatches after 10/10 HLA matched-unrelated donor stem-cell transplantation: a single center study // Tissue Antigens. – 2013. – Vol.81, N.5. – pp. 289-290.

11. Fleischhauer, K., Locatelli, F., Zecca, M. et al. Graft rejection after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia is associated with nonpermissive HLA-DPB1 disparity in host-versus-graft direction // *Blood*. - 2006. - Vol.107. - pp. 2984–2992.

12. Shaw B.E., Fleischhauer K., Zino E. et al. Significant differences in outcome following unrelated donor HCT can be better predicted using an algorithm incorporating both allele and epitope level matching for HLA-DPB1. Abstract // *Bone Marrow Transplantation*. – 2009. – Vol. 43. – S78.

13. Glucksberg H., Storb R., Fefer A. et al. Clinical manifestations of graft-vs-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors // *Transplantation*.- 1974. - Vol.18. - pp. 295-304.

14. Standards for Histocompatibility and Immunogenetics Testing - version 6.0, 2012, EFI. (<http://efiweb.eu/>)