



МОБИЛИЗАЦИЯ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК: ПРОШЛОЕ, НАСТОЯЩЕЕ И БУДУЩЕЕ

© М.С. Моталкина, С.А. Кулева, С.М. Алексеев, И.С. Зюзгин, Л.В. Филатова, А.С. Жабина,
А.А. Рязанкина, А.С. Артемьева, Т.Ю. Семиглазова

ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России

Поступила в редакцию: 10.02.2016

Принята к печати: 05.03.2016

Резюме. Данная статья отражает основные этапы развития высокодозной химиотерапии с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток как эффективного метода лечения различных гематологических, онкологических и наследственных заболеваний. Описывает ступени от момента открытия «стволовых кроветворных клеток» А.А. Максимовым до разработки современных режимов мобилизации их в периферическую кровь. Отражает основные механизмы воздействия различных групп препаратов на сложный биохимический каскад тесного взаимодействия гемопоэтических клеток с микроокружением костного мозга, который в итоге определяет дальнейшую их судьбу и приводит к выходу стволовых кроветворных клеток в периферическую кровь. Однако, несмотря на современные подходы к улучшению способов заготовки стволовых кроветворных клеток, существует определенный процент пациентов, у которых невозможно собрать адекватное для быстрого восстановления гемопоэза после высокодозной химиотерапии количество клеток. Этот процент варьирует, по разным литературным источникам, от 5 до 40. Поэтому разработка и применение новых препаратов, ростовых факторов и цитокинов, которые позволили бы преодолеть проблему плохой мобилизации, является актуальным вопросом современной медицины. В статье приведены данные об использовании нового мобилизующего агента плериксафора, применение которого в практической деятельности улучшает процесс успешной мобилизации на 40 %. Изучение его сочетанного действия с различными ростовыми факторами, в том числе пегилированным филграстимом, является перспективным направлением, так как может стать хорошей опцией у пациентов с плохой мобилизационной активностью, у которых предыдущие режимы мобилизации оказались малоэффективными.

Ключевые слова: стволовые кроветворные клетки; мобилизация стволовых кроветворных клеток; высокодозная химиотерапия; плериксафор.

MOBILIZATION OF STEM CELL: PAST, PRESENT AND FUTURE

© M.S. Motalkina, S.A. Kulyova, S.M. Alexeev, I.S. Zuzgin, L.V. Filatova, A.S. Zhabina,
A.S. Artemyeva, A.A. Rjazankina, T.Yu. Semiglazova

N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St Petersburg, Russia

For citation: *Pediatrician (St. Petersburg)*, 2016;7(2):96-103

Received: 10.02.2016

Accepted: 05.03.2016

Abstract. This article reflects the main stages of development of high-dose chemotherapy with autologous stem cell as an effective method of treatment of various hematological, oncological and hereditary diseases. It describes the development of the research beginning with the discovery of the stem cells by A.A. Maksimov to the contemporary ways to elaborate them into blood; it reflects the basic mechanisms of action of different groups of drugs on complex biochemical

cascades close interaction with hematopoietic cells of the bone marrow microenvironment, which, in turn, determines their further destiny and lead to a loss of hematopoietic stem cells in peripheral blood. However, in spite of the current approaches to improve ways of harvesting stem cell, there is a certain percentage of patients in whom it is impossible to collect adequate for quick recovery of hematopoiesis after high-dose chemotherapy number of cells. This percentage will vary according to various literature sources, 5 to 40 %. Therefore, the development and application of new drugs, growth factors and cytokines, which would overcome the problem of poor mobilization is an important issue in modern medicine. The article presents data on the use of a new mobilizing agent plerixafor, the use of which in practice improves the successful mobilization of 40 %. The study of its combined action of various growth factors, including pegylated filgrastim, is a promising direction, because can be a good option for patients with poor mobilization activity for which the previous regimen mobilization proved ineffective. The research of plerixafor interacting with various growth factors including pegylated filgrastim is considered to be the most promising direction. This method is believed to help patients with low mobilizing activity where all other means have failed to improve it.

Keywords: hematopoietic stem cells; hematopoietic stem cells mobilization; high-dose chemotherapy; plerixafor.

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток является эффективным методом лечения различных гематологических, онкологических и наследственных заболеваний. Терапевтический смысл ВДХТ заключается в наличии логарифмической зависимости между дозой препаратов и противоопухолевым эффектом. Использование химиопрепаратов в дозах, во много раз превышающих стандартные, позволяет преодолеть как первичную, так и приобретенную резистентность к цитостатикам и является общепризнанной практикой лечения больных онкогематологическими заболеваниями [1].

Однако интенсификация химиотерапии (ХТ) приводит к выраженному миелоаблативному эффекту, сопровождающемуся тяжелой гематологической токсичностью, инфекционными и геморрагическими осложнениями. Одним из способов предупреждения неблагоприятных последствий агрессивной ХТ является укорочение периода постцитостатической цитопении посредством инфузии стволовых кроветворных клеток (СКК), т. е. проведение трансплантации СКК.

***Прошлое.** История развития представлений о стволовых клетках крови.* Начало XX в. ознаменовалось развитием мировой науки в области клеточной биологии, гистологии и эмбриологии. В это время известный русский ученый А.А. Максимов выдвинул гипотезу о существовании в организме человека клеток, дающих начало всем остальным клеточным элементам крови, — стволовых клеток [17]. Его работы во многом предопределили основные направления развития мировой науки в области клеточной биологии.

В начале 1960-х гг. в Колумбийском университете в Куперстауне (Нью-Йорк) и в университете Вашингтона (школа медицины в Сиэтле) впервые началось изучение использования аутологичной и аллогенной трансплантации кроветворных кле-

ток у облученных животных. В середине 1970-х гг. стволовые клетки периферической крови характеризовались как клетки с низким пролиферативным индексом и с ограниченной способностью к самообновлению. Были даже неудачные попытки переливания реципиентам мононуклеарных клеток, полученных с помощью лейкоафереза. Первые успехи в трансплантации периферических стволовых клеток связаны с развитием криогенных технологий, позволяющих консервировать стволовые клетки до получения нужного объема. В 1981 г. в Великобритании (Hammersmith Hospital, Лондон) аферез и технологии криоконсервирования стволовых клеток были успешно применены у пациента с хроническим миелолейкозом. Благодаря этой процедуре впервые удалось достаточно быстро восстановить показатели крови. Прошло еще 5 лет, прежде чем в Гейдельбергском университете (Германия) началось применение трансплантации периферических стволовых клеток после миелоаблативной химио- и радиотерапии лимфомы Беркитта. Спустя двадцать пять лет этот пациент остается в полной ремиссии с нормальным лимфогемопоэзом. В 1986 г. исследовательскими группами из университета штата Небраска, 18 больниц Haut Leveque в Бордо (Франция) и королевского госпиталя Аделаиды (Австралия) были проведены анализы успешных трансплантаций периферических стволовых клеток. Во всех этих случаях стволовые клетки были собраны путем нескольких сеансов афереза на стабильном кроветворении без использования для мобилизации гемопоэтических ростовых факторов.

Следующие годы были посвящены разработкам методик по увеличению концентрации стволовых клеток при лейкоаферезе. Одна из методик была основана на восстановлении гемопоэза после немиелотоксичной химиотерапии с краткосрочной миелосупрессией, другая — на увеличении концентрации стволовых клеток на фоне использования гемопоэтических факторов роста.

Первично колониестимулирующие факторы (КСФ) начали применяться с целью восстановления гемопоэза после цитостатической терапии. Позднее стало очевидным, что ростовые факторы могут мобилизовывать предшественники гемопоэтических клеток CD34⁺ из костного мозга в русло периферической крови. В 1988 г. исследователи Онкологического института Даны Фарбер в Бостоне (Массачусетс, США) и Королевской мельбурнской больницы (Австралия) опубликовали результаты использования гранулоцитарно-макрофагального (ГМ) и гранулоцитарного (Г) колониестимулирующих факторов, которые применялись для мобилизации стволовых клеток из костного мозга, это позволило повысить концентрацию стволовых клеток в 60 и 100 раз соответственно. С середины 90-х гг. две методики получения стволовых клеток из периферической крови, а именно химиомобилизация и/или Г-КСФ, полностью заменили миелоэкспфузии.

Настоящее. Современные представления о высокодозной химиотерапии. Активное применение стволовых кроветворных клеток в клинической практике изменило традиционный взгляд на лечение целого ряда заболеваний. Способность этих клеток к самовоспроизводству и переходу в клетки 250–350 различных тканей и органов определило успешное их использование в терапии, трансплантологии, онкогематологии и других сферах медицины.

Возможность применения метода ВДХТ ограничивается количеством и качеством гемопоэтического материала, используемого при трансплантации. До настоящего времени нет единого мнения о количестве (дозе) стволовых кроветворных клеток, необходимых для успешной трансплантации. Минимальной для приживания трансплантата является доза 2×10^6 CD34⁺-клеток/кг [20], оптимальной — $4\text{--}6 \times 10^6$ клеток/кг. Трансплантация большего количества CD34⁺-клеток увеличивает вероятность быстрого восстановления кроветворения, в том числе и тромбоцитарного звена. Применение меньшего количества стволовых клеток также сопровождается восстановлением кроветворения, однако это происходит в более отдаленные сроки, следовательно, увеличивается потребность в компонентной гемотерапии, назначении антибактериальных и противогрибковых препаратов.

Трансплантация стволовых кроветворных клеток после курса высокодозной химиотерапии не позволяет полностью избежать периода глубокой нейтропении и тромбоцитопении. Это объясняется необходимостью миграции реинфузированных стволовых кроветворных клеток в костномозговое пространство «ниши» и установления связей со стромальными клетками [21]. Подобные процессы занимают

несколько дней, после чего цитокины и факторы пролиферации, синтезируемые клетками стромы костного мозга, стимулируют клеточную пролиферацию и дифференцировку. На длительность этого процесса, помимо количества стволовых кроветворных клеток, также влияет их зрелость.

На сегодняшний день существуют различные способы получения гемопоэтических стволовых клеток. Исторически основным источником их получения являлся костный мозг. Заготовка производилась путем множественных пункций подвздошных костей. Необходимость в общей анестезии, послеоперационный болевой синдром, возможность контаминации трансплантата при поражении костного мозга опухолевым процессом являются недостатками этого метода. В настоящее время в качестве основного источника получения СКК используется периферическая кровь. Ежегодно в мире проводят более 35 000 аутологичных трансплантаций, из них в 95% случаев используют гемопоэтические стволовые клетки из периферической крови [6]. В этом случае трансплантат представлен как ранними, так и более зрелыми формами. Ранние обеспечивают стабильность восстановления гемопоэза, а зрелые способны к быстрой дифференцировке в форменные элементы крови [14]. Процедура сбора клеток периферической крови может быть повторной, что обеспечивает возможность получать их в большем количестве, чем из костного мозга. Использование СКК, а также колониестимулирующих факторов (Г-КСФ и ГМ-КСФ, эритропоэтина и тромбопоэтина), ускоряющих созревание клеток крови, позволяет восстанавливать гемопоэз в минимальные сроки, что в свою очередь приводит к снижению риска инфекционных и геморрагических осложнений.

Применение Г-КСФ (филграстим, ленограстим, пегфилграстим) — единственный одобренный в Европе способ мобилизации, использующийся как в детской, так и во взрослой практике. По данным разных авторов, от 80 до 90% аутологичных трансплантаций стволовых клеток сопровождаются мобилизациями CD34⁺-клеток с помощью или цитокино-, или химиоцитокиномобилизаций. Оптимальными дозами для непегилированных (стандартных) Г-КСФ являются 10 мкг/кг массы тела, в некоторых исследованиях для увеличения концентрации стволовых клеток в периферической крови практикуется повышение дозы до 32 мкг/кг массы тела. Лейкоаферез начинается с 4-го дня использования цитокинов и продолжается до последнего дня применения. В среднем требуется от 2 до 5 сеансов афереза. Использование пегилированных форм Г-КСФ (пегфилграстим) позволяет сократить число лейкоаферезов до минимума. Основной мо-

билизирующий механизм Г-КСФ заключается в том, что он увеличивает количество нейтрофилов, протеазы которых (катепсин G и эластаза) расщепляют молекулы адгезии (SDF-1/stromal cell derived factor-1 — стромальный фактор роста 1-го типа, CXCR4/C-X-C chemokine receptor type 4 — хемокиновый рецептор 4-го типа, VCAM-1/vascular cell adhesion molecule-1 — молекулы адгезии сосуда эндотелия — 1), таким образом высвобождая СКК из костномозговых «ниш» [11]. Считается также, что стимулированные фактором роста стволовые кроветворные клетки могут продуцировать цитокины, которые действуют на эндотелиальные клетки (сосудистый эндотелиальный фактор роста — vascular endothelial growth factor — VEGF), модифицируя их подвижность, рост, проницаемость и распределение. Поэтому VEGF может участвовать в мобилизации (выход в периферическую кровь) и хоуминге (возврат в костный мозг) гемопоэтических стволовых клеток у взрослого человека [3].

С.Н. Moskowitz et al. (1998) провели сравнительный анализ применения двух стратегий. Использование только Г-КСФ позволило выделить $1,5 \times 10^6$ CD34⁺-клеток/кг, в то время как сочетание цитокино- и химиомобилизации увеличило это количество до $6,7 \times 10^6$ CD34⁺-клеток/кг. Преимуществом такого способа является сокращение числа процедур лейкафереза. Недостатком этой стратегии является непредсказуемость в связи с индивидуальной чувствительностью пациентов и необходимость суточного мониторинга количества CD34⁺-клеток для определения даты лейкафереза.

В настоящее время разработано значительное количество протоколов, включающих использование

как химиотерапевтических препаратов, так и ростовых факторов для лечения различных онкогематологических заболеваний у детей. Принципиальным достижением является включение мобилизации в качестве одного из этапов лечения подобных пациентов, а также возможность проведения мобилизации без использования химиотерапии.

Однако, несмотря на современные подходы к улучшению способов заготовки стволовых кроветворных клеток, существует определенный процент пациентов, у которых невозможно собрать адекватное для быстрого восстановления гемопоэза после ВДХТ количество клеток. Известно, что неудачи мобилизации и получения СКК из периферической крови, по разным литературным источникам, составляют от 5 до 40% [22]. Это объясняется спецификой лечения пациентов, а именно использованием лучевой терапии на основные области гемопоэза или препаратов с долговременным повреждающим действием на строма костного мозга и стволовые клетки [18]. Известно, что цитотоксические препараты, которые уничтожают или повреждают полипотентные стволовые клетки, обладают кумулятивным повреждающим воздействием на костномозговое кроветворение. Они приводят к гибели резерва первичных клеток-предшественников, таким образом вызывая необратимую аплазию костного мозга [13].

Будущее. Перспективы развития направления мобилизационных стратегий. В последние годы ведутся попытки улучшить результаты мобилизации CD34⁺-клеток с помощью различных цитокинов и ростовых факторов в качестве дополнения к традиционным колониестимулирующим факторам (табл. 1). Лучшее понимание взаимодействия гемо-

Таблица 1

Стратегии мобилизации CD34⁺-клеток

Стратегия	Пример	Время максимальной мобилизации
Химиотерапия	Цитоксан, 5-фторурацил	1–3 недели
Ростовые факторы	Г-КСФ, ГМ-КСФ, фактор стволовых клеток, тромбопоэтин, эритропоэтин, гормон роста, ИЛ-3, ИЛ-17, паратиреоидный гормон, VEGF, ангиопоэтин-1	4–6 дней
Антитела	Анти-VLA-4, анти-VCAM-1	1–2 дня
Полианионы	Фукоидан, декстран сульфат	1–2 ч
Хемокины/хемокиновые миметики	GROβ, KC (мышинные GRO), MIP1α, Met-SDF-1β, CTCE0021, CTCE0214	15 мин–2 ч
Рецепторные антагонисты/ингибиторы сигнального пути	AMD3100, Rho GTPase-ингибитор, β2-агонист	1–6 ч

VCAM (vascular cell adhesion molecule-1) — молекулы адгезии сосуда эндотелия — 1; VEGF (vascular endothelial growth factor) — эндотелиальный фактор роста сосудов; VLA-4 (very late antigen-4) — очень поздний активационный антиген — 4; ИЛ-3 — интерлейкин-3; GROβ (growth-regulated protein beta) — регулируемый рост белок β; KC (мышинные GRO, mouse growth-regulated protein) — регулируемый рост белок мышинный; Met-SDF-1β (met-stromal cell derived factor-1β) — производный внутреннего лиганда стромального фактора роста 1β-типа; AMD3100 (Plerixafor) — плериксафор; Rho GTPase — семейство сигнальных G-белков; MIP1α (macrophage inflammatory protein 1α) — макрофагальный воспалительный белок 1α; CTCE0021 — новый агонист CXCR4; CTCE0214 — новый агонист CXCR4

поэтических стволовых клеток и микроокружения костного мозга требует применения новых молекулярных агентов, влияющих на это взаимодействие.

Как показывает ряд исследований, использование фактора стволовых клеток (SCF — stem cell factor) и тромбопоэтина дополнительно к КСФ не увеличило количественное содержание CD34⁺-клеток и сопровождалось повышенной токсичностью [15].

Помимо химиомобилизации и применения КСФ повышение уровня предшественников гемопоэза в крови может быть вызвано использованием полианионов (фукоидан, декстран), а также блокировкой адгезионных процессов с помощью моноклональных антител, направленных против VLA-4 (см. табл. 1).

Более привлекательным из путей повышения эффективности сборов СКК представляется идея непосредственного воздействия на биологические механизмы, удерживающие стволовые кроветворные клетки в костномозговой «нише», в частности лиганд-рецепторное взаимодействие SDF1 α -CXCR4 [19].

Хемокины — секреторные белки, регулирующие миграцию лейкоцитов. Эти цитокины характеризуются четырьмя остатками цистеина и являются хемоаттрактантами для различных субпопуляций лейкоцитов. Хемокиновое семейство цитокинов может быть разделено на четыре субсемейства на основе расположения остатков цистеина. В α -хемокинах или CXС-субсемействе первые два цистеиновых остатка разделены любым аминокислотным остатком (ИЛ-8, GRO, тромбоцитарный фактор — 4, β -тромбоглобулин и IP-10). В β -хемокинах или CC-субсемействе первые два цистеиновых остатка являются смежными (RANTES, MIP-1 α , MIP-1 β , MCP-1 и I-309). Альфа-хемокины — это хемоаттрактанты для нейтрофилов, β -хемокины — для моноцитов и Т-клеток. Хемокины — низкомолекулярные молекулы, которые продуцируются в основном клетками воспаления (лимфоциты, макрофаги, гранулоциты и эозинофилы) в ответ на стимуляцию антигенами, митогенами и другими активаторами. Они обеспечивают направленное движение клеток, имеющих хемокиновые рецепторы. Движение обеспечивается взаимодействием хемокина с его рецептором на клетке-мишени. При этом направленность движения клетки происходит за счет увеличивающегося градиента концентрации того или иного хемокина. Благодаря идентификации хемокиновых рецепторов, например, такого как LESTR (leukocyte-derived seven-transmembrane domain receptor/лейкоцитарный рецептор с семью трансмембранными доменами), который был найден в 1996 г. и позже назван CXCR-4, произошло понимание патогенеза развития ВИЧ-инфекции. Этот рецептор является

необходимым корецептором для проникновения Х4-варианта ВИЧ (Х4-HIV-1) в клетки. В его отсутствие вирус иммунодефицита может связаться с клеткой (через целевой рецептор CD4), но процесса слияния не произойдет. В 1996 г. пятью независимыми группами был идентифицирован еще один бета-хемокиновый рецептор (CC) CKR-5 (позже переименованный в CCR-5/C-C/chemokine receptor type 5/C-C-рецептор хемокина — 5) как основной корецептор для NSI (non-syncytium-inducing strain of HIV/штамм, не индуцирующий образования синцития) подвида ВИЧ. Гликопротеины gp120 и gp41, находящиеся на поверхности ВИЧ, связываются с клетками-мишенями благодаря своему высокому родству к CD4, основному вирусному рецептору. Последующее взаимодействие с соответствующим хемокиновым рецептором CCR-5 или CXCR-4 запускает конформационные изменения, приводящие к слиянию вирусной оболочки и клеточной мембраны. Разные варианты вируса используют или CCR-5, или CXCR-4, или оба сразу и согласно этому названы Х4-HIV-1 (для CXCR-4) и R5-HIV-1 (для CCR-5). Эксперименты с линиями клеток позволили выявить ряд других хемокиновых рецепторов, которые используются определенными подвидами вируса (CCR-3/C-C chemokine receptor type 3/CD193/C-C-хемокиновый рецептор 3-го типа; CCR-2/C-C/chemokine receptor type 2/CD192/C-C/хемокиновый рецептор 2-го типа; CCR-8/C-C/chemokine receptor type 8/CDw198/C-C/хемокиновый рецептор 8-го типа; CCR-9/C-C chemokine receptor type 9/CDw199/C-C-хемокиновый рецептор 9-го типа и т. д.). Несмотря на это, CCR-5 и CXCR-4 являются основными корецепторами для ВИЧ *in vivo*. Природные лиганды этих корецепторов могут блокировать проникновение вирусной частицы в клетку (MIP-1 α /Macrophage Inflammatory protein-1 alpha (CCL3)/макрофагальный воспалительный белок-1-альфа; MIP-1 β /Macrophage Inflammatory protein-1-beta (CCL4)/макрофагальный воспалительный белок-1-бета; RANTES/Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted/хемокин, выделяемый Т-клетками при активации/связывается с CCR-5, SDF-1 с CXCR-4, MCP-1/Monocyte Chemoattractant Protein 1/моноцитарный хемотаксический протеин 1-го типа с CCR-2 через MCP-5/Monocyte Chemoattractant Protein 5/моноцитарный хемотаксический протеин 5-го типа, MCP-3/Monocyte Chemoattractant Protein 3/моноцитарный хемотаксический протеин 3-го типа и MCP-4/Monocyte Chemoattractant Protein 4/моноцитарный хемотаксический протеин 4-го типа с CCR-3).

Первым созданным ингибитором рецептора CXCR4 был плериксафор (AMD3100). Достаточно

быстро он завоевал популярность как новый молекулярный агент для мобилизации стволовых кровяных клеток, эффективность которого доказана даже у доноров, у которых применение обычных КСФ было безуспешным [5]. Также ряд исследований показал, что CD34⁺-клетки, мобилизованные с помощью плериксафора (AMD3100) совместно с Г-КСФ, экспрессируют значительное число генов, потенциально ответственных за лучшее приживание трансплантата после миелоаблативного кондиционирования [10]. Уже в декабре 2008 г. «Управление по контролю за продуктами питания и фармацевтическими продуктами» зарегистрировало плериксафор как препарат для мобилизации СКК в периферическую кровь с последующей их заготовкой для аутоТСКК у больных множественной миеломой и неходжкинскими лимфомами [8, 9].

Плериксафор представляет собой производное бициклама с молекулярным весом 502,79 г/моль, состоящее из двух колец (производное бициклама), соединенных 1,4-фениленебис(менилен)-связями (рис. 1).

Это селективный обратимый антагонист хемокинового рецептора CXCR4, механизм действия которого основан на блокировании связи рецептора с его специфическим лигандом, фактором стромальных клеток SDF-1 α , также известным как CXCL12. В результате разрыва этой связи возрастает лейкоцитоз и увеличивается количество циркулирующих СКК в системном кровотоке. CD34⁺-клетки, мобилизованные с помощью плериксафора, являются функциональными и способными к приживлению с долгосрочным потенциалом восстановления популяции [2]. Плериксафор в комбинации с Г-КСФ делает возможной трансплантацию у большинства пациентов, так как быстро и прогнозируемо увеличивает количество стволовых клеток [4].

Литературные данные свидетельствуют об эффективном использовании плериксафора в комбинации с пэгфилграстимом. Пегилированный колониестимулирующий фактор пэгфилграстим имеет ряд преимуществ по сравнению с неконъюгированными КСФ: более раннее начало аферезов, уменьшение их числа и меньшее количество инъекций препарата [7, 12, 16].

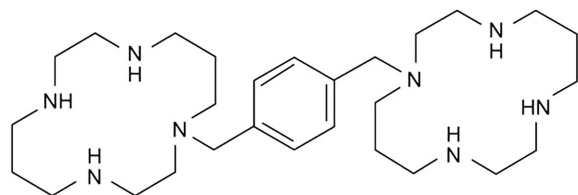


Рис. 1. Молекулярная структура плериксафора (C₂₈H₅₄N₈)

Применение плериксафора как нового мобилизующего препарата позволяет избежать использования химиотерапии в качестве мобилизационной стратегии и связанных с ней осложнений. Плериксафор показал свою клиническую эффективность как безопасный препарат, позволяющий реализовать новую дополнительную возможность мобилизации СКК периферической крови к уже существующим стандартным методам крови.

Аддитивным и синергическим эффектом к количественной и качественной мобилизации может обладать сочетанное использование вышеуказанных стратегий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология. М.: Медицина, 2007. [Volkova MA. Klinicheskaya onkogematologiya. Moscow: Meditsina; 2007. (In Russ).]
2. Покровская О.С. Механизм действия и клиническая эффективность антагониста хемокинового рецептора CXCR4 плериксафора при мобилизации гемопоэтических стволовых клеток // Клиническая онкогематология. – 2012. – Т. 4. – С. 371–9. [Pokrovskaya OS. Mekhanizm deystviya i klinicheskaya effektivnost' antagonista khemokinovogo retseptora CXCR4 pleriksafora pri mobilizatsii gemopoeticheskikh stvolovykh kletok. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2012;4:371-9. (In Russ).]
3. Avecilla ST, Hattori K, Heissig B. Chemokine mediated interaction of hematopoietic progenitors with the bone marrow vascular niche is required for thrombopoiesis. *Nat Med*. 2004;10(1):64-71. doi: 10.1038/nm973.
4. Bakany SM, Demirer T. Novel agents and approaches for stem cell mobilization in normal donors and patients. *J Bone Marrow Transplant*. 2012;47:1154-63. doi: 10.1038/bmt.2011.170.
5. Calandra G, McCarty J, McGuirk J. AMD3100 plus G-CSF can successfully mobilize CD34⁺-cells from non Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease and multiple myeloma patients previously failing mobilization with chemotherapy and/or cytokine treatment: compassionate use data. *Bone Marrow Transplant*. 2008;41(4):331-8. doi: 10.1038/sj.bmt.1705908.
6. Copelan EA. Hematopoietic stem cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006;354:1813-26. doi: 10.1056/NEJMra052638.
7. Costa LJ, Kramer C, Hogan KR. Pegfilgrastim versus filgrastim based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: efficacy and cost analysis. *Transfusion*. 2012;52(11):2375-81. doi: 10.1111/j.1537-2995.2012.03579.x.

8. Di Persio JF, Micallef IN, Stiff PJ. Phase III prospective randomized double blind placebo controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony stimulating factor for autologous stem cell mobilization and transplantation for patients with non Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(28):4767-73. doi: 10.1200/JCO.2008.20.7209.
9. Di Persio JF, Stadtmauer EA, Nademanee A. Plerixafor and G-CSF versus placebo and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2009;113(23):5720-6.
10. Flomenberg N, DiPersio J, Calandra G. Role of CXCR4 chemokine receptor blockade using AMD3100 for mobilization of autologous hematopoietic progenitor cells. *Acta Haematol*. 2005;114(4):198-205. doi: 10.1159/000088410.
11. Greenbaum AM, Link DC. Mechanisms of G-CSF mediated hematopoietic stem and progenitor mobilization. *Leukemia*. 2011;25(2):211-7. doi: 10.1038/leu.2010.248.
12. Kim MG, Han N, Lee EK, Kim T. Pegfilgrastim vs filgrastim in PBSC mobilization for autologous hematopoietic SCT: a systematic review and meta analysis. *Bone Marrow Transplant*. 2015;10:1038.
13. Korbiling M, Przepiorka D, Gajewski J. With first successful allogeneic transplantations of apheresis derived hematopoietic progenitor cells reported, can the recruitment of volunteer matched, unrelated stem cell donors be expanded substantially? *Blood*. 1995;86:1235-8.
14. Krause DS, Fackler MJ, Civin CI. CD34: structure, biology, and clinical utility. *Blood*. 1996;87(1):1-13.
15. Linker C, Anderlini P, Herzig R. Recombinant human thrombopoietin augments mobilization of peripheral blood progenitor cells for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2003;9(6):405-13. doi: 10.1016/S1083-8791(03)00101-0.
16. Martino M, Laszlo D, Lanza F. Long active granulocyte colony stimulating factor for peripheral blood hematopoietic progenitor cell mobilization. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(6):757-72. doi: 10.1517/14712598.2014.895809.
17. Maximow AA. Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere. *Folia Haematol*. 1909;8:125-34.
18. Moskowitz CH, Glassman JR, Wuest D. Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma. *Clin Cancer Res*. 1998;4:311-6.
19. Pelus LM. Peripheral blood stem cell mobilization: new regimens, new cells, where do we stand. *Curr Opin Hematol*. 2008;15:285-92. doi: 10.1097/MOH.0b013e328302f43a.
20. Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol*. 2000;18:1360-77.
21. Wilson A, Trumpp A. Bone marrow hematopoietic stem cell niches. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(2):93-106. doi: 10.1038/nri1779.
22. Wuchter P, Ran D, Bruckner T. Poor Mobilization of Hematopoietic Stem Cells Definitions, Incidence, Risk Factors, and Impact on Outcome of Autologous Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16:490-9. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.11.012.

◆ Информация об авторах

Маргарита Сергеевна Моталкина — аспирант, отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Светлана Александровна Кулева — д-р мед. наук, профессор, заведующая, отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Сергей Михайлович Алексеев — канд. мед. наук, заместитель главного врача по медицинской части. Клиника ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Margarita S. Motalkina — Postgraduate Student, Department of Oncology, Hematology and Bone Marrow Transplantation. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Svetlana A. Kulyova — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Children's Chemotherapy and Combined Modality Therapy. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Sergei M. Alekseev — MD, PhD, Deputy Director. Hospital in N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

◆ Информация об авторах

Илья Сергеевич Зюзьгин — доцент, заведующий, отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Лариса Валентиновна Филатова — д-р мед. наук, научный сотрудник, отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Альбина Сергеевна Жабина — канд. мед. наук, научный сотрудник, отделение онкологии, гематологии и трансплантации костного мозга. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Анна Сергеевна Артемьева — ассистент, отдел учебно-методической работы. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Алла Алексеевна Рязанкина — ассистент, отдел учебно-методической работы. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Татьяна Юрьевна Семиглазова — д-р мед. наук, главный научный сотрудник, научный отдел инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

◆ Information about the authors

Ilya S. Zuzgin — Associate Professor, Head, Department of Oncology, Hematology and Bone Marrow Transplantation. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Larisa V. Filatova — MD, PhD, Dr Med Sci, Researcher, Department of Oncology, Hematology and Bone Marrow Transplantation. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Albina S. Zhabina — MD, PhD, Researcher, Department of Oncology, Hematology and Bone Marrow Transplantation. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Anna S. Artemyeva — Associate Professor, Department of Educational-Methodical Work. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Alla A. Rjazankina — Associate Professor, Department of Educational-Methodical Work. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.

Tatiana Yu. Semiglazova — Dr Sci, Project Leader, Scientific Department of Innovative Methods of Therapy and Rehabilitation. N.N. Petrov Oncology Research Institute. E-mail: Kulevadoc@yandex.ru.