

Современные способы улучшения мобилизации стволовых кроветворных клеток: обзор литературы

Моталкина М.С.¹, Кулева С.А.^{1,2}, Алексеев С.М.¹, Зюзгин И.С.¹,
Филатова Л.В.¹, Жабина А.С.¹, Зверькова А.А.¹, Ишматова И.В.¹, Рязанкина А.А.^{1,3},
Артемяева А.С.¹, Семиглазова Т.Ю.^{1,3}

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, дом 68
Телефон: 8 (812) 596-86-55; электронная почта: onc11@rion.spb.ru

²Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет им И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме

В данной статье представлены сведения о ранее существовавших режимах мобилизации стволовых кроветворных клеток, а также о современных подходах с использованием нового мобилизующего агента плериксафор. Изучение его сочетанного действия с различными ростовыми факторами, в том числе пэгилированным филграстимом, является перспективным направлением, т.к. может стать хорошей опцией у пациентов с плохой мобилизационной активностью, у которых предыдущие режимы мобилизации оказались малоэффективными. Возможность получения достаточного количества гемопоэтического материала при использовании плериксафора позволяет своевременно провести курс высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток периферической крои и достичь высоких результатов у пациентов с плохим прогнозом.

Ключевые слова: стволовые кроветворные клетки, мобилизация стволовых кроветворных клеток, высокодозная химиотерапия, плериксафор, пэгфилграстим

New ways to improve the mobilization of hematopoietic stem cells: literature review

Motalkina M.S., Kulyova S.A., Alexeev S.M., Zuzgin I.S., Filatova L.V., Zhabina A.S.,
Zverkova A.A., Ishmatova I.V., Artemyeva A.S., Rjazankina A.A., Semiglazova T.U.

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology, St. Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

³North-Western state medical University named I. I. Mechnikov, St.Petersburg, Russia

Abstract.

The study of hematopoietic stem cells mobilization and most recent approaches to usage of new mobilizing agent plerixafor are reveals in the article. 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. The possibility of obtaining a sufficient number of hematopoietic material using plerixafor allows us to perform a course of high-dose chemotherapy with stem cell transplantation in time and therefore achieve high results in patients with a poor prognosis.

Key words: hematopoietic stem cells, hematopoietic stem cells mobilization, high-dose chemotherapy, plerixafor, pegfilgrastim

Сведения об авторах

Моталкина М.С. – аспирант НИИ онкологии им Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

Кулева С.А. – д.м.н., ведущий научный сотрудник НИИ онкологии им Н.Н. Петрова Минздрава России, проф. кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург

Алексеев С.М. – к.м.н., научный сотрудник НИИ онкологии им Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

Зюзгин И.С. – заведующий химиотерапевтическим отделением гематологии, онкологии и трансплантации костного мозга НИИ онкологии им Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

Филатова Л.В. – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ онкологии им Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

Жабина А.С. – к.м.н., научный сотрудник НИИ онкологии им Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

Зверькова А.А. – врач-гематолог НИИ онкологии им Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

Ишматова И.В. – врач-гематолог НИИ онкологии им Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

Рязанкина А.А. – врач-онколог НИИ онкологии им Н.Н. Петрова Минздрава России, Санкт-Петербург

Артемяева А.С. – врач-патологоанатом НИИ онкологии им Н.Н. Петрова Минздрава России

Семиглазова Т.Ю. – д.м.н., руководитель отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, доцент кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова

Введение

Начало XX века ознаменовалось развитием мировой науки в области клеточной биологии, гистологии и эмбриологии. В это время известный русский ученый Александр Александрович Максимов выдвинул гипотезу о существовании в организме человека клеток, дающих начало всем остальным клеточным элементам крови, – «стволовых клеток» [25]. Его работы во многом предопределили основные направления развития мировой науки в области клеточной биологии.

Высокодозная химиотерапия (ВДХТ) с трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток (ТСКК) является эффективным методом лечения различных гематологических, онкологических и наследственных заболеваний [23; 30; 4; 31]. Терапевтический смысл ВДХТ заключается в наличии логарифмической зависимости между дозой используемых лекарств 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, который сопровождается развитием тяжелой гематологической токсичности, инфекционными и геморрагическими осложнениями. Одним из способов предупреждения неблагоприятных последствий агрессивной ХТ является укорочение периода постцитостатической цитопении посредством реинфузии стволовых кроветворных клеток (СКК), т.е. проведение трансплантации СКК.

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. Считается, что для быстрого и стабильного восстановления кроветворения после высокодозного курса ХТ необходимо, как минимум, 2×10^6 CD34+ клеток/кг [37]. Трансплантация большего количества CD34+ клеток

увеличивает вероятность быстрого восстановления кроветворения, в т.ч. 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 гемопоэтических стволовых 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 установлению связей со стромальными клетками [39]. 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 являлись недостатками этого метода.

В настоящее время в качестве основного источника получения гемопоэтических стволовых клеток используется периферическая кровь. 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 [22]. 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 (гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (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.

Хороший противоопухолевый ответ после первой линии ХТ позволяет осуществить мобилизацию СКК в фазе стабильного кроветворения, когда в течение 5-6

дней без предшествующего введения противоопухолевых препаратов назначаются Г-КСФ, а на 4-6 сутки, в период максимального содержания CD34+ клеток в периферической крови, осуществляется их сбор путем лейкоафереза. Основной мобилизующий 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 типа, CXCR4/C-X-C chemokine receptor type 4 – хемокиновый рецептор 4 типа, VCAM-1/vascular cell adhesion molecule-1 – молекулы адгезии сосудистого эндотелия-1), таким образом, высвобождая СКК из костномозговых «ниш» [14].

В том случае, когда необходимо снизить риск контаминации трансплантата или достичь дополнительного противоопухолевого эффекта, применяют различные комбинации ХТ с последующим назначением Г-КСФ. При этом известно, что число циркулирующих в периферической крови СКК значительно увеличивается в период восстановления после миелосупрессивной ХТ [32; 38; 20; 21]. После использования таких режимов ХТ количество СКК может возрасти более чем в 20 раз [33].

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 % [40]. Причем у пациентов с лимфомами они встречается гораздо чаще (15 - 46%), чем у пациентов с множественной миеломой (3-10%) [16; 3]. Это объясняется спецификой лечения пациентов, а именно использованием лучевой терапии на основные области гемопоэза, или препаратов, обладающих долговременным повреждающим действием на строму костного мозга и стволовые клетки [26]. Количество курсов ХТ, а также такие препараты, как мелфалан, кармустин, флударабин, а возможно и леналидомид повышают риск неудачи при мобилизации [13].

Основную группу пациентов (примерно 80%), нуждающихся в ВДХТ, составляют трудоспособные люди в возрасте от 18 до 56 лет. Из них от 10 до 30% больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина и неходжкинскими лимфомами не «отвечают» на индукционную химиотерапию, а у 40% больных наблюдается рецидив заболевания [10; 15]. Результаты лечения этой группы пациентов неудовлетворительны.

Использование схем химиотерапии второй линии позволяет достичь полных ремиссий не более чем у 40 – 44% больных [29; 34]. Применение высокодозной

химиотерапии с аутотрансплантацией костного мозга (аутоТКМ) почти в 2 раза увеличивает долю полных ремиссий в данной подгруппе больных, а также даёт шанс на выздоровление [35].

Невозможность проведения в данной группе больных ВДХТ с аутоТКМ заставляет нас искать альтернативные пути контроля за заболеванием, использовать паллиативные курсы химиотерапии, которые в конечном итоге приводят к развитию резистентности опухолевого клона клеток к цитостатическим препаратам, неуклонному прогрессированию заболевания, ухудшению качества жизни больного и его смерти.

На сегодняшний день ученые многих стран пытаются решить проблему неудачной мобилизации гемопоэтических стволовых клеток. Физиология процессов мобилизации (выхода клеток из костномозговых «ниш» и хоминга (возврата клеток из периферической крови обратно в костный мозг) сложна и во многом определяется современными подходами к возможному влиянию на специфическое микроокружение, называемого «нишей» стволовых клеток [18].

Иммуногистохимические исследования показали, что СКК локализуются вблизи эндоста (гетерогенного слоя клеток, выстилающего костномозговую полость (так называемую «эндостальную нишу»)). «Ниша» образована остеобластами, остеогенными клетками-предшественниками, клетками костной выстилки и остеокластами [8]. Причем остеобласты рассматриваются как основные и главные клеточные элементы эндоста, регулирующие количество СКК. Это взаимодействие посредством цитокинов, биологически активных веществ и ростовых факторов играет принципиально важное значение в обеспечении и поддержании пролиферативного потенциала, регулировании количества СКК в костном мозге, а также важную роль в передвижении стволовых кроветворных клеток – их мобилизации и хоминга [36].

Исследовательская группа S.J. Morrison и соавт. (2005) обнаружила в образцах костного мозга и селезенки мышей устойчивые связи CD150- СКК с эндотелием сосудов, что указывает на возможное существование еще одной «ниши» - сосудистой [17]. Она отвечает за пролиферацию и дифференцировку миелоидных и мегакариоцитарных предшественников (в мегакариобласты CD41+), а также за трансэндотелиальную миграцию СКК в сосудистое русло, обеспечиваемую VLA-4/5 (very late antigen: $\alpha_4\beta_1$ -интегрин/VLA-5 – $\alpha_5\beta_1$ -интегрин) и LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1/функционально-связанный антиген лимфоцитов 1 типа связями). Через сосудистый эндотелий поступают эндокринные сигналы от циркулирующих в крови гормонов,

цитокинов, ферментов, поэтому контакт СКК с эндотелием позволяет ускорить функциональный ответ на внешний стимул (стресс, мобилизующий агент).

Вероятно, именно поэтому считается, что эндостальная «ниша» удерживает в большей степени покоящиеся стволовые кроветворные клетки, в то время как сосудистая – СКК с выраженной митотической активностью (рис. 1).

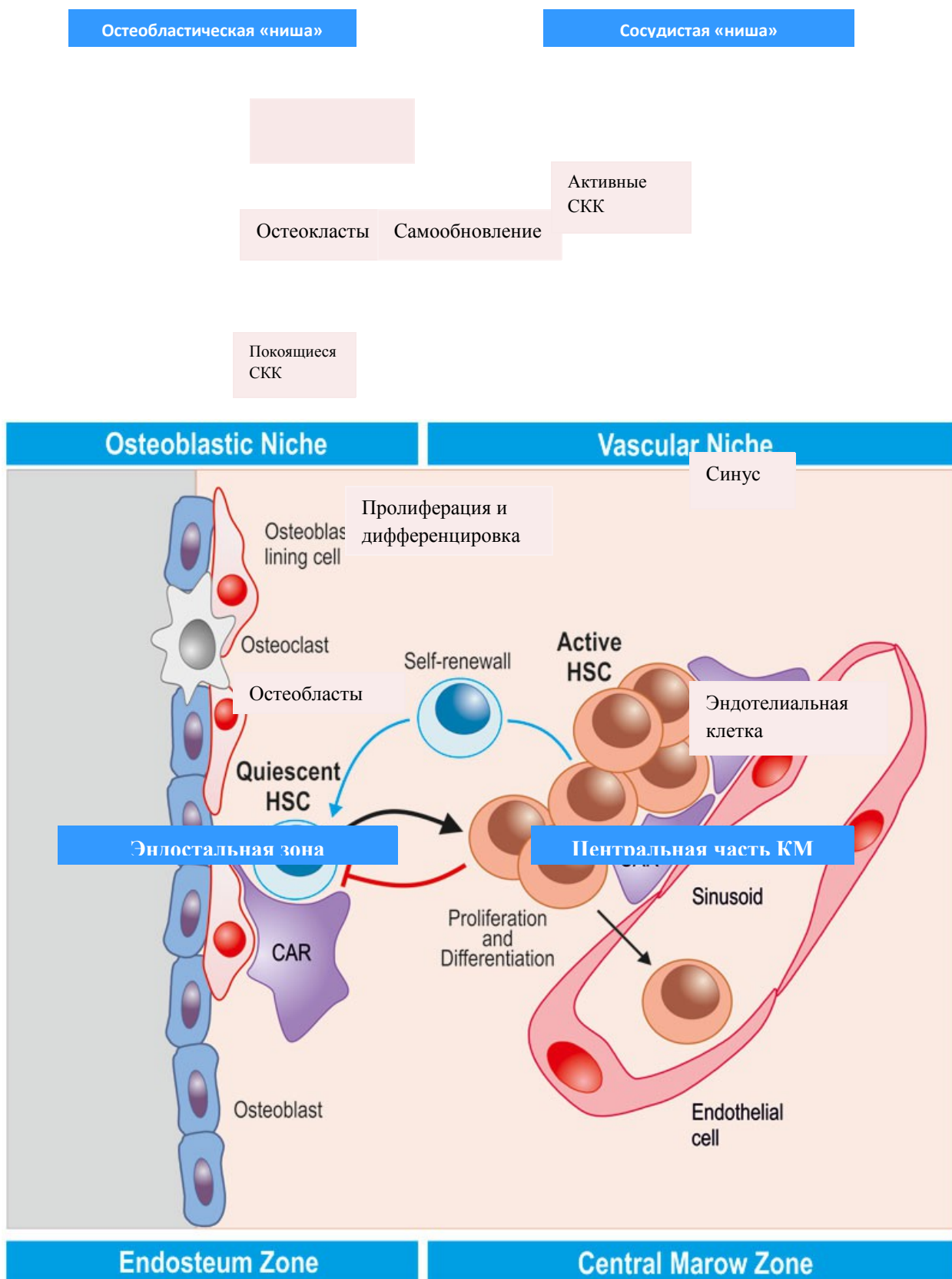


Рис. 1. Тесное взаимодействие СКК с эндостальной и сосудистой «нишами» посредством различных цитокинов, рецепторов и молекул адгезии (CAR – CXCL12-abundant reticular cells /обильные CXCL12 ретикулярные клетки)

На поверхности стволовых кроветворных клеток обнаружен трансмембранный рецептор CXCR4 (C-X-C - chemokine receptor type 4/хемокиновый рецептор 4 типа/CD184), в то время как клетки стромы костного мозга экспрессируют его специфический лиганд – SDF-1 (stromal cell derived factor-1/стромальный фактор роста 1 типа/CXCL12). Ось SDF-1 α - CXCR4 играет ключевую роль в миграции СКК во взрослом организме. Кроме того, в процессе миграции, хоминга и приживления задействованы интегрины VLA-4, VLA-5 (VLA-4 – very late antigen: $\alpha_4\beta_1$ -интегрин/VLA-5 – $\alpha_5\beta_1$ -интегрин), LFA-1 (lymphocyte function-associated antigen 1/функционально-связанный антиген лимфоцитов 1 типа) и их лиганды VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1/молекулы адгезии сосудистого эндотелия 1 типа) и ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1/молекула межклеточной адгезии 1 типа), а также рецептор CD44 [39] (рис. 2).

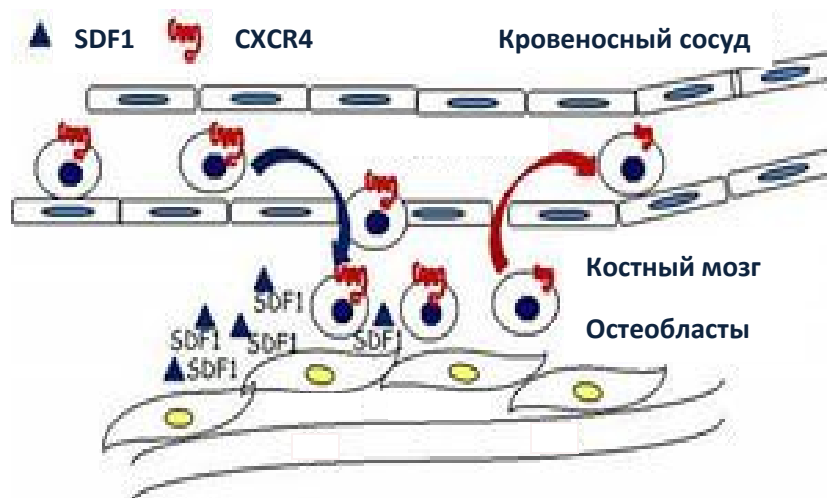


Рис. 2. Лиганд-рецепторная взаимосвязь SDF-1/CXCR4

На способности стволовых кроветворных клеток к самообновлению и хомингу основано применение этих клеток в клинической практике.

Последние годы ведутся попытки улучшить результаты мобилизации CD34+ клеток с помощью различных цитокинов и ростовых факторов в качестве дополнения к традиционным колониестимулирующим факторам. Лучшее понимание взаимодействия

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

Повышение эффективности сборов посредством интенсификации доз цитостатиков и/или ростовых факторов, входящих в состав режимов мобилизации, представляются неоправданными. В этом случае существует высокая вероятность развития тяжелых токсических осложнений, время купирования которых может совпадать с периодом, благоприятным для проведения аферезов. Более привлекательной представляется идея непосредственного воздействия на биологические механизмы, удерживающие стволовые кроветворные клетки в костномозговой «нише», в частности, лиганд-рецепторное взаимодействие SDF1 α - CXCR4 [28].

Изначально созданный для лечения ВИЧ-инфекции плериксафор быстро завоевал популярность в качестве агента для мобилизации стволовых клеток, эффективность которого доказана даже у доноров, у которых применение обычных КСФ было безуспешным [7; 27]. 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 ауотрансплантации СКК у больных множественной миеломой и неходжкинскими лимфомами [11; 12].

Он представляет собой производное бициклама с молекулярным весом 502,79 гр/моль (рис. 3).

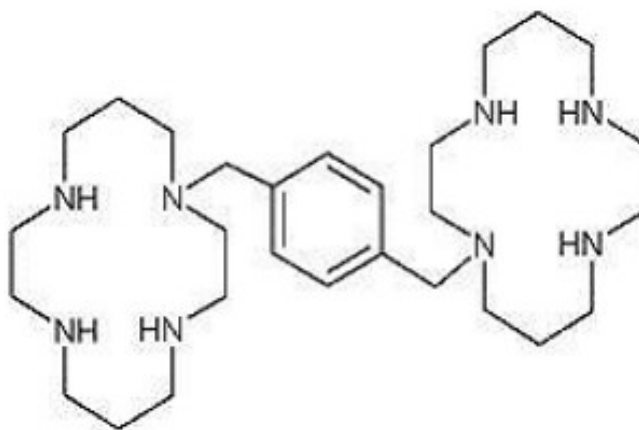


Рис. 3. Молекулярная структура плериксафора (C₂₈H₅₄N₈)

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] (рис. 4).

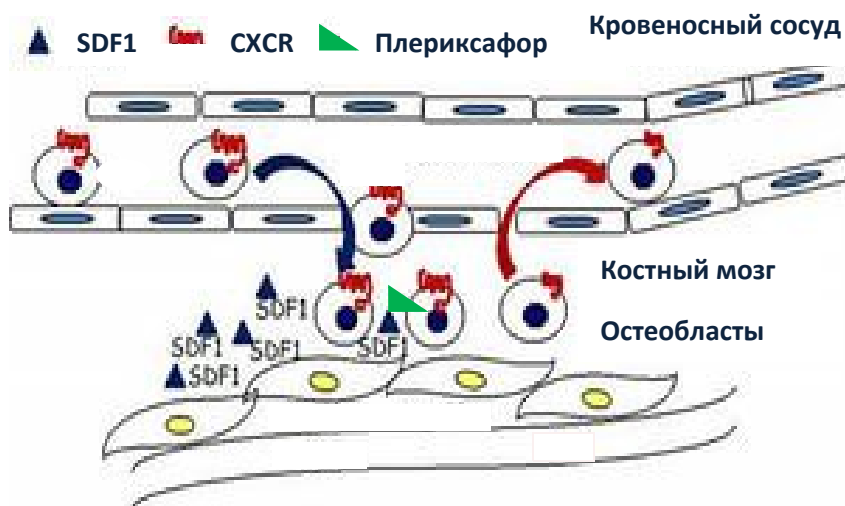


Рис. 4. Механизм действия Плериксафора

Плериксафор в комбинации с Г-КСФ делает возможной трансплантацию у большинства пациентов, так как быстро и прогнозируемо увеличивает количество стволовых клеток [6].

Это безопасный, малотоксичный способ мобилизации, при котором отсутствует риск контаминации трансплантата опухолевыми клетками, снижается частота инфекционных осложнений. Доказано, что общее число стволовых клеток возрастает в 2,5 раза по сравнению с использованием только Г-КСФ у больных множественной миеломой и в 3 раза — у больных неходжкинской лимфомой. Помимо всего, его применение сокращает среднее число дней афереза с 4 при применении только Г-КСФ до 1 в комбинации с плериксафором.

Литературные данные свидетельствуют об эффективном использовании плериксафора в комбинации с пэгфилгастримом. Пегилированный колониестимулирующий фактор пегфилгастрим имеет ряд преимуществ по сравнению с неконъюгированными КСФ: более раннее начало аферезов, уменьшение их числа и меньшее количество инъекций препарата [19].

Одноцентровой ретроспективной анализ двух последовательных когорт пациентов, перенесших мобилизацию филгастримом и пэгфилгастримом в фазе стабильного кроветворения, показал достоверно более высокое содержание CD34+ клеток в периферической крови в группе больных, получившей пэгфилгастрим (67,5% vs. 45,6%, $p=0,01$). Было показано, что применение 12 мг пэгфилгастрима ассоциируется с лучшей мобилизационной способностью, чем использование филгастрима [9].

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

Заключение

Высокодозная химиотерапия с трансплантацией стволовых кроветворных клеток периферической крови остается одним из основных методов лечения пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями. Высокий шанс на излечение заставляет нас искать возможности успешной мобилизации СКК периферической крови у пациентов, у которых ранее использованные режимы были неэффективны. Новые перспективы в мобилизации СКК, которые открывает плериксафор, даёт нам шанс увеличить эффективность и безопасность сбора стволовых кроветворных клеток.

Создание новых мобилизующих агентов, внедрение их в клиническую практику в будущем позволит быстро и успешно решить проблемы неудачных мобилизаций CD34+ клеток.

Список литературы

1. Волкова М.А. Клиническая онкогематология // М.: Медицина. – 2007. – 1120 с.
2. Покровская О.С. Механизм действия и клиническая эффективность антагониста хемокинового рецептора CXCR4 плериксафора при мобилизации гемопоэтических стволовых клеток // Клиническая онкогематология. – 2012. – № 4. – С. 371-379.
3. Attal M., Harousseau J.L., Stoppa A.M. et al. A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma // N. Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 335. – P. 9197.
4. Auner H.W., Mazzaella L., Cook L. et al. High rate of stem cell mobilization failure after thalidomide and oral cyclophosphamide induction therapy for multiple myeloma // Bone Marrow Transplant. – 2011. – Vol. 46. – № 3. – P. 364-367.
5. [Avecilla S.T.](#), **Hattori K.**, **Heissig B.** et al. Chemokine-mediated interaction of hematopoietic progenitors with the bone marrow vascular niche is required for thrombopoiesis // **Nat. Med.** – 2004. – Vol. 10. – № 1. – P. 64-71.
6. Bakany S.M., Demirer T. Novel agents and approaches for stem cell mobilization in normal donors and patients // J. Bone Marrow Transplant. – 2012. – V. 47. – P. 1154-1163.
7. Calandra G., McCarty J., McGuirk J. et al. 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. – Vol. 41. – № 4. – P. 331-338.
8. Calvi L.M., Adams G.B. Osteoblastic cells regulate the haematopoietic stem cell niche // Nature. – 2003. – Vol. 425. – P. 841-846
9. Costa L.J., Kramer C., Hogan K.R. et al. Pegfilgrastim versus filgrastim-based autologous hematopoietic stem cell mobilization in the setting of preemptive use of plerixafor: efficacy and cost analysis // Transfusion. – 2012. – Vol. 52. – № 11. – P. 2375-2381.
10. Crowther D., Wagstaff J., Deakin D. et al. A randomized study comparing chemotherapy alone with chemotherapy followed by radiotherapy in patients with pathologically staged IIIA Hodgkin's disease // J. Clin. Oncol. – 1984. – Vol. 2. – P. 892-898.
11. Di Persio J.F., Micallef I.N., Stiff P.J. et al. 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. – Vol. 27. – №. 28. – P. 4767-4773.

12. Di Persio J.F., Stadtmauer E.A, Nademanee A. et al. 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. – Vol. 113. – № 23. – P. 5720-5726.
13. Dreger P., Kloss M., Petersen B. et al. Autologous progenitor cell transplantation: prior exposure to stem cell-toxic drugs determines yield and en- graftment of peripheral blood progenitor cell but not of bone marrow grafts // *Blood*. – 1995. – Vol. 86. – № 10. – P. 3970-3978.
14. Greenbaum A.M., Link D.C. Mechanisms of G-CSF-mediated hematopoietic stem and progenitor mobilization // *Leukemia*. – 2011. – Vol. 25. – № 2. – P. 211-217.
15. Hoppe R., Cox R., Rosenberg S., Kaplan H. Prognostic factors in pathologic stage III Hodgkin's disease // *Cancer Treat. Rep.* – 1982. – Vol. 66. – P. 743-748.
16. Jantunen E., Kvalheim G. Mobilization strategies in hard-to-mobilize patients with lymphoid malignancies // *Eur. J. Haematol.* – 2010. – Vol. 85. – P. 463-471.
17. Kiel M.J., Yilmaz O.H., Iwashita T. et al. SLAM family receptors distinguish hematopoietic stem and progenitor cells and reveal endothelial niches for stem cells // *Cell*. – 2005. – Vol. 121. – P. 1109-1121.
18. [Kiel M.J.](#), [Morrison S.J.](#) **Uncertainty in the niches that maintain haematopoietic stem cells** // *Nat. Rev. Immunol.* – 2008. – Vol. 8. – № 4. – P. 290-301.
19. **Kim M.G., Han N., Lee E.K., Kim T.** Pegfilgrastim vs filgrastim in PBSC mobilization for autologous hematopoietic SCT: a systematic review and meta-analysis // **Bone Marrow Transplant.** – 2015. – Vol. 10. – P.1038.
20. Korbling M., Przepiorka D., Gajewski J. et al. 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. – Vol. 86. – P. 1235-1238.
21. Kotasek D., Shepherd K. M., Sage R. E. et al. Factors affecting blood stem cell collections following high-dose cyclophosphamide mobilization in lymphoma, myeloma, and solid tumors // *Bone Marrow Transplant.* – 1992. – Vol. 9. – P. 11-17.
22. Krause D.S., Fackler M.J., Civin C.I., May W.S. CD34: structure, biology, and clinical utility // *Blood*. – 1996. – Vol. 87. – № 1. – P. 1-13.
23. Linch D.S., Winfield D.W., Goldstone A.H. Dose intensification with autologous bone marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease, results of BNLI randomized trial // *Lancet* – 1993 – Vol. 341 – P.1051-1054.

24. Martino M., Laszlo D., Lanza F. Long-active granulocyte colony-stimulating factor for peripheral blood hematopoietic progenitor cell mobilization // *Expert Opin. Biol. Ther.* – 2014. – Vol. 14. – № 6. – P. 757-772.
25. Maximow, A.A. **Der Lymphozyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfetalen Leben der Säugetiere** // A.A. Maximov. – B.: Folia Haematologica, 1909. – P. 125-134.
26. Moskowitz C.H., Glassman J.R., Wuest D. et al. Factors affecting mobilization of peripheral blood progenitor cells in patients with lymphoma // *Clin. Cancer Res.* – 1998. – Vol. 4. – P. 311-316.
27. Nademanee A.P., DiPersio J.F., Maziarz R.T. et al. Plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor versus placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for mobilization of CD34(+) hematopoietic stem cells in patients with multiple myeloma and low peripheral blood CD34(+) cell count: results of a subset analysis of a randomized trial // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2012. – V. 18. – № 10. – P. 1564-1572.
28. Pelus L.M. Peripheral blood stem cell mobilization: new regimens, new cells, where do we stand // *Curr. Opin. Hematol.* – 2008. – Vol. 15. – P. 285-292.
29. Pfreundschuh M.G., Schoppe W.D., Fuchs R. et al. CEVD in Hodgkin's lymphoma, refractory to COPP and ABVD, a multicenter trial of German Hodgkin Study Group // *Cancer Treated. Report.* – 1987. – Vol. 72. – P. 1203-1207.
30. Philip T., Gauglielmi C., Hagenbeek A. et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy sensitive non-Hodgkin's Lymphoma // *New Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 333. – P. 1540-1545.
31. Richard A. Rettig, Peter D. Jacobson. False Hope: Bone Marrow Transplantation for Breast Cancer // **J. Health Polit. Policy Law.** – 2007. – Vol. 32. – № 5. – P. 785-818.
32. Richman C.M., Weiner R.S., Yankee R.A. Increase in circulating stem cells following chemotherapy in man // *Blood.* – 1976. – Vol. 17. – P. 1031-1039.
33. Rowlings P.A., Bayly J.L., Rawling C.M. et al. A comparison of peripheral blood stem cell mobilization after chemotherapy with cyclophosphamide as a single agent in doses of 4 g/m² or 7 g/m² in patients with advanced cancer // *Aust. N. Z. J. Med.* – 1992. – Vol. 22. – P. 660-664.
34. Santoro A., Viviani S.S., Valagussa P. et al. CCNU, etoposide and prednimustine (CEP) in refractory Hodgkin's disease // *Semin. Oncol.* – 1986. – Vol. 13. – P. 23-28.
35. Schmitz N. High dose BEAM chemotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's disease // *Oncol. Rev.* – 1998. – Vol. 13 – P. 13.

36. Shiozawa Y., [Taichman R.S.](#) Getting blood from bone: an emerging understanding of the role that **osteoblasts** play in regulating hematopoietic stem cells within their niche // **Exp. Hematol.** – 2012. – Vol. 40. – № 9. – P. 685-694.
37. Siena S., Schiavo R., Pedrazzoli P. et al. Therapeutic relevance of CD34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 18. – P. 1360-1377.
38. To L.B., Shepherd K.M., Haylock D.N. et al. Single high doses of cyclophosphamide enable the collection of high numbers of hemopoietic stem cells from the peripheral blood // *Exp. Hematol.* – 1990. – Vol. 18. – P. 442-447.
39. Wilson A., Trumpp A. Bone-marrow haematopoietic-stem-cell niches // *Nat. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 6. – № 2. – P. 93-106.
40. Wuchter P., Ran D., Bruckner T., et al. Poor Mobilization of Hematopoietic Stem Cells – Definitions, Incidence, Risk Factors, and Impact on Outcome of Autologous Transplantation // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2010. – Vol. 16. – P. 490-499.