

ГРАНУЛОЦИТАРНЫЙ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИЙ ФАКТОР: БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА, ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ И КЛИНИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ

Рагузина Д.В.¹, Ганапольский В.П.^{1,2}, Тапильская Н.И.^{3,4}, Рыжов Ю.Р.³,
Пудов С.Ю.¹, Глушаков Р.И.^{4,5}

1 – Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, г. Санкт-Петербург, Россия;

2 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, ул. Кирочная, д.41, г. Санкт-Петербург, Россия;

3 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», 199034, город Санкт-Петербург, Менделеевская лн., д. 3, г. Санкт-Петербург, Россия;

4 – Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 194100, ул. Литовская д. 2, г. Санкт-Петербург, Россия;

5 – Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», 197022, ул. Академика Павлова, д. 12, г. Санкт-Петербург, Россия.

Резюме: Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) является многофункциональным цитокином, регулирующим воспалительные

реакции и играющим ключевую роль в гемопоэзе. Он синтезируется различными клеточными популяциями и стимулирует пролиферацию, дифференцировку и регенерацию клеток гранулоцитарной линии, а также влияет на другие клетки иммунной системы, включая Т-клетки. Рецептор Г-КСФ экспрессируется на многих клетках миелоидного ряда, эндотелиальных клетках и лимфоидных клетках. Клиническое применение Г-КСФ охватывает широкий спектр патологий. В онкологии он используется для профилактики и лечения нейтропении, вызванной химиотерапией, и показывает эффективность в снижении риска нейтропенического сепсиса. В репродуктивной медицине Г-КСФ демонстрирует способность улучшать частоту имплантации эмбрионов и успешность программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) за счет модуляции иммунного ответа в эндометрии. Г-КСФ также проявляет значительный терапевтический потенциал при заболеваниях печени, таких как алкогольный цирроз и острая хроническая печеночная недостаточность. Его применение увеличивает выживаемость пациентов, улучшает функциональные показатели печени и стимулирует регенерацию тканей. В неврологии Г-КСФ рассматривается как перспективный нейропротективный агент, способный снижать эксайтотоксичность, подавлять нейровоспаление и стимулировать эндогенную регенерацию нейронов. Прорегенеративные эффекты Г-КСФ обусловлены его влиянием на механизмы апоптоза, ангиогенез и процессы ремоделирования тканей. Он успешно применяется при лечении диабетических язв, травматических повреждений мышц и нервной системы. Несмотря на существующие коммерческие формы Г-КСФ, его биологический потенциал еще не полностью изучен. Данный цитокин остается перспективным объектом для дальнейших исследований, особенно в контексте разработки новых терапевтических стратегий для лечения различных заболеваний, связанных с нарушениями регенерации тканей и иммунной дисфункцией.

Ключевые слова: гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ); нейтрофилы; стимуляция регенерации; имплантации эмбрионов; гепатопротектор; нейропротекция

GRANULOCYTE COLONY-STIMULATING FACTOR: BIOLOGICAL PROPERTIES, PHARMACOLOGICAL EFFECTS AND CLINICAL POTENTIAL.

Raguzina D.V.¹, Ganapolsky V.P.^{1,2}, Tapilskaya N.I.^{3,4}, Ryzhov J.R.³,
Pudov S. Yu.¹, Glushakov R.I.^{3,4,5}

1 – Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of defense of Russian Federation; Akademika Lebedeva str. 6, St. Petersburg, 192242, Russian Federation;

Military medical academy n.a. S.M. Kirov, Russian Federation

2 – North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Russian Federation

3 – The Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology named after D.O. Ott; Mendeleyevskaya line 3, St. Petersburg, 199034, Russian Federation;

4 – St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Healthcare of Russian Federation; Litovskaya st. 2, St. Petersburg, 194100, Russian Federation;

5 – Institute of Experimental Medicine;, Russian Federation.

Abstract

Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) is a multifunctional cytokine that regulates inflammatory responses and plays a key role in hematopoiesis. It is synthesized by various cell populations and stimulates the proliferation, differentiation, and regeneration of granulocyte cells, as well as affecting other cells of the immune system, including T cells. The G-CSF receptor is expressed on many myeloid cells, endothelial cells, and lymphoid cells. The clinical application of G-CSF covers a wide range of pathologies. In oncology, it is used to prevent and treat chemotherapy-induced

neutropenia and has been shown to be effective in reducing the risk of neutropenic sepsis. In reproductive medicine, G-CSF has been shown to improve embryo implantation rates and IVF success rates by modulating the immune response in the endometrium. G-CSF also shows significant therapeutic potential in liver diseases such as alcoholic cirrhosis and acute chronic liver failure. Its use increases patient survival, improves liver function, and stimulates tissue regeneration. G-CSF is successfully used in the treatment of diabetic ulcers and traumatic injuries to muscles and the nervous system. Despite the existing commercial forms of G-CSF, its biological potential has not yet been fully explored. This cytokine remains a promising subject for further research, especially in the context of developing new therapeutic strategies for treating various diseases associated with tissue regeneration disorders and immune dysfunction.

Key words: granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), neutrophils, stimulation of regeneration; embryo implantation; hepatoprotector; neuroprotection.

ВВЕДЕНИЕ

В данный момент особенно актуальной задачей для здравоохранения является создание методов для стимуляции и оптимизации процессов репарации тканей организма после острых повреждений различного генеза, характера и силы повреждающего действия [1]. Регуляция и активация репарационных процессов при хронических патологиях, при которых наблюдается деструкция структур и тканей организма, также является актуальной и крайне востребованной в клинической практике [2]. Одним из вариантов терапевтической тактики при острых и хронических патологических процессах может быть активация системной или тканеспецифичной клеточной пролиферации, модулирование и управление воспалительной реакции [3]. Для активации и/или модулирования биологических процессов возможно использовать антитела к цитокинам/хемокинам или, наоборот, рекомбинантные

цитокины, одним из которых по своей широте своей функциональности можно считать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) [4].

Г-КСФ и его свойства. Г-КСФ является многофункциональным цитокином, регулирующим воспалительные реакции при различных аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. Г-КСФ является членом семейства колониестимулирующих факторов и синтезируется различными клеточными популяциями: гемопоэтическими клетками-предшественниками, макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами, что стимулирует пролиферацию, дифференцировку и регенерацию клеток гранулоцитарной линии, однако действие данного ростового фактора распространяется не только на гранулоциты, но и на ряд других клеток иммунной системы, например, на Т-клетки [3]. Лабораторным итогом введения Г-КСФ является стимуляция гемопоэтических клеток-предшественников в костном мозге и повышение уровней образования прежде всего нейтрофилов (Нф), а также эозинофилов, моноцитов и макрофагов в периферической крови. Он также способствует активации и выживанию моноцитов и макрофагов в воспаленных тканях [5].

Рецептор Г-КСФ является мембранным полипептидом, относящимся к семейству цитокиновых рецепторов. Он экспрессируется почти на всех клетках миелоидного ряда (миелобластах, дифференцированных Нф) [6]. Данный рецептор обнаружен на поверхности моноцитов, клетках эндотелия сосудов, лимфоидных клетках. Молекула рецептора состоит из внеклеточного, трансмембранного и цитоплазматического доменов. Внеклеточный домен способствует связыванию рецептора с лигандом, цитоплазматический – передачи сигнала, возникающего в результате связывания [7]. Молекула Г-КСФ имеет два рецептор-связывающих сайта, как и рецептор, который имеет два лиганд-связывающих сайта. Первоначальное связывание приводит к конформационным изменениям в структуре обоих белков, в результате чего происходит димеризация с образованием комплекса и последующим внутриклеточным сигналингом [8, 9].

Повышенное количество Г-КСФ-стимулированных Нф при оценке гемограммы не рутинными методами в контексте клинических и экспериментальных эффектов стало основанием для предположения, что фракция Нф является неоднородной по своим функциональным свойствам. Среди общих свойств Нф известно, что они не способны синтезировать гамма-интерферон (γ -IFN) и интерлейкин-2 (IL-2), но синтезируют IL-1, IL-6 и Г-КСФ, что делает их основными регуляторами функциональной активности Тх-лимфоцитов [10]. Нф усиливают опсонические свойства крови и обеспечивают формирование антителозависимых цитотоксических реакций, в том числе и против собственных клеток, экспрессирующих микробные антигены, что является одной из ступеней на этапе формирования иммунологической памяти [11]. Однако изучение регенераторных процессов поврежденных воспалением тканей с участием Нф, которые играют важную роль в восстановлении архитектоники и функциональной активности, определили наличие различных фенотипов Нф. Tsuda и соавт. определили два подтипа Нф с различной экспрессией цитокинов и хемокинов: Нф 1 типа (Нф1) в основном экспрессируют IL-12 и CCL3 и экспрессируют CD49d + CD11b-антигены, в то время как Нф 2 типа (Нф2) в основном продуцируют IL-10 и CCL2, и демонстрируют CD49d-CD11b + фенотип [12]. Также Нф2 синтезируют аннексин А1, регулирующий способность макрофагов к эффероцитозу и основной противовоспалительный цитокин – IL-10 [13, 14]. Таким образом, Нф1 присутствуют в фазе альтерации, тогда как в фазу пролиферации преобладают Нф2, взаимодействующие прежде всего со стромальными клетками [15]. Г-КСФ за счет преимущественного повышения фракции Нф2 усиливает генерацию CD4⁺ и CD25⁺ регуляторных Т-клеток (Treg) и Treg-клеток, продуцирующих IL-10, что способствует повышению толерантности макроорганизма к трансплантату, при этом иммунологическая толерантность коррелирует с уровнем продукции IL-10 Т-клетками. По всей видимости, противовоспалительные, иммуносупрессивные и прорегенераторные эффекты Г-КСФ связаны с генерацией популяции Нф2 [12], что представлено в таблице.

Таблица

Полуколичественные данные по экспрессии и синтезу основных цитокинов различных фенотипов Г-КСФ-стимулированных нейтрофилов

Синтез и секреция биологически активных веществ	Фенотипы нейтрофилов	
	1 типа	2 типа
Цитокины		
IL-1 β	++	+
IL-4	0	+
IL-6	++	+
IL-10	0	+++
IL-12	+++	0
TNF- α	+	++
Хемокины		
CCL2	—	+++
CCL3	+	—
CCL5	+	++
CXCL1	+++	++
Мембранные антигены		
CD11b	—	+
CD49d	+	—
ICAM1	—	—
Эффекторные молекулы		
ROS	+++	++
Миелопероксидаза	+++	+
ЩФ	++	+
Аргиназа	+++	+
Аннексин A1	0	++

Примечание: CCL(x), CXCL(x) – сигнатуры хемокинов; CD(x) – сигнатура кластера дифференциации; ICAM1 - inter-cellular adhesion molecule 1, молекула клеточной адгезии; IL-(x)- сигнатура интерлейкинов; ROS – реактивные формы кислорода; TNF – фактор некроза опухоли, ЩФ – щелочная фосфатаза

Клиническое применение. Г-КСФ получил клиническое применение благодаря своей способности избирательно стимулировать пролиферацию и дифференцировку прогениторных клеток и активировать созревание Нф [16]. Стимулирующая активность Г-КСФ на гемопоэз и функционирование иммунных клеток определило, что применение Г-КСФ в терапии иммуносупрессии, в частности нейтропении, в настоящее время стало рутинной клинической практикой [17]. Он применяется в качестве как профилактического

средства, так и лечебного в клинических протоколах купирования индуцированного снижения количества и функции иммунных клеток в ответ на применение цитостатиков прежде всего при лечении солидных опухолей [18]. Кроме гематологических осложнений химио- и/или лучевой терапии, рекомбинантный Г-КСФ применяют при радиационных поражениях, тяжелых инфекционных патологиях [19].

Широкий анализ опыта клинического применения и терапевтического эффекта Г-КСФ проведен Cutino-Moguel M.T. и соавт. [20]. Рекомбинантный Г-КСФ (филграстим) и его пегелированная форма (пегфилграстим) являются золотым стандартом в качестве терапии идиопатической и индуцированной нейтропении при хорошей переносимости: препараты практически не вызывают побочных эффектов и нежелательных явлений. Данная терапия направлена на предотвращение возникновения нейтропенического сепсиса и связанной с ним смертности [21]. Систематический анализ данных Cochrane по использованию Г-КСФ в качестве лечения при фебрильной нейтропении продемонстрировал, что достоверно сокращается продолжительность пребывания в стационаре, снижает риск возникновения сепсиса. Подтвержден положительный эффект вторичной профилактики нейтропении как при солидных опухолях, так при лечении лимфомы Ходжкина [22]. Стандартные терапевтические протоколы включают дозы в диапазоне 5-10 мкг/кг/сут ежедневно или через день. При этом есть опыт успешного ответа пациента на интенсивную терапию высокими дозами Г-КСФ (10 мкг/кг/сут) с приемлемым соотношением побочных симптомов и эффективности [23]. Несколько мета-анализов продемонстрировали, что профилактическое введение Г-КСФ при лечении лимфопролиферативных заболеваний может быть использовано для купирования миелосупрессивного действия [24].

При этом лечебный потенциал Г-КСФ необходимо рассматривать не только как агент плановой профилактики побочных эффектов в онкологии, но и как лекарственное средство при экстренной терапии экстремального незапланированного события с ярко выраженным угнетающим действием на

гемопоз, в том числе при лекарственном агранулоцитозе [25]. Такая ситуация возможна при воздействии ионизирующего излучения значительно выше допустимого уровня в случае радиационной аварии или применении ядерного оружия. В экспериментальных исследованиях на облученных в летальных дозах лабораторных животных продемонстрирован достоверный положительный эффект по увеличению выживаемости, улучшению состояния и функции костного мозга, купированию симптомов и осложнений лучевой болезни [26, 27].

Однако появление ингибиторов контрольных точек иммунного ответа поставило под сомнение кумулятивные положительные эффекты Г-КСФ в сопроводительной терапии злокачественных новообразований (ЗНО). Доклинические данные предполагают, что Г-КСФ может снижать эффективность блокады контрольных точек иммунного ответа за счет модуляции нейтрофильного компартмента в определенных моделях [28]. Было установлено, что Г-КСФ могут поляризовать Нф в сторону проопухолевого состояния, способствуя подавлению CD8⁺ Т-клеток и тем самым создавая иммуносупрессивную цитокиновую среду, что потенциально увеличивает метастатический потенциал новообразования. Однако полученные данные дискутируются на предмет корреляции с базовым иммунным состоянием и клеточным составом опухолевого микроокружения [29].

Анализ 2 исследований и 22 кинических наблюдений о применении филграстима или пегфилграстима продемонстрировал высокий профиль безопасности, однако имеются крайне редкие осложнения, связанные с применением преимущественно пегфилграстима артериит, синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз), лейкоцитокластический васкулит, обострение болезни отложения кальция пирофосфата (CPPD), диффузное альвеолярное кровотечение, гранулематозный дерматит и периоперационная пиодермия. Сосудистые осложнения возникали через 7-15 дней, несосудистые – через 2-7 дней, при этом побочные эффекты нивелировались при переходе с пегфилграстима на непегелированную форму [30].

Терапевтические эффекты Г-КСФ, не связанные с мобилизацией иммунных клеток.

Основными направлениями клинического применения Г-КСФ являются репродуктивная и регенеративная медицина.

Г-КСФ как регулятор имплантации эмбрионов в репродуктологии. В клиническом протоколе пациентов с идиопатической нейтропенией, в симптомокомплекс которой входит возможное бесплодие и невынашивание беременности, несколько пациенток на фоне длительной терапии забеременели и выносили беременность до родов здоровым плодом. В дальнейшем было установлена способность Г-КСФ «переключать» иммунный ответ с Th1- на Th2-тип: стимулирует рост и пролиферацию Т-хелперов по типу Th2, смещая баланс Th1/Th2 в сторону Th2 [31]. Предположительно, такой эффект достигается за счет действия Г-КСФ на экспрессию транскрипционного фактора GATA3 и супрессора цитокинового сигнала 3 SOCS3. Преобладание Th2 типа способствует снижению интенсивности клеточного иммунитета в эндометрии, тем самым обеспечивая инвазию полуаллогенного по отношению к материнскому организму эмбриона, и увеличивая вероятность полноценной имплантации [32].

Впервые эффективность Г-КСФ у пациентов с неудачными попытками ЭКО в анамнезе была продемонстрирована в 2000 г. Würfel и соавт, что проявлялось в повышении частоты имплантации [33]. К настоящему времени накопленные данные постулируют, что адъювантная терапия в протоколах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) с применением внутриматочного Г-КСФ по эффективности сопоставима с терапией стволовыми клетками [34]. Также установлено, что как подкожное введение Г-КСФ в протоколах ВРТ и в течение беременности является безопасным и практически не вызывает нежелательных явлений. Опубликовано несколько мета-анализов, большинство из которых демонстрирует эффективность внутриматочного, системного и/или комбинированного введения Г-КСФ на частоту имплантации, наступления беременности и живорождения. В настоящее время происходит

уточнение механизмов действия Г-КСФ на клеточных моделях и в ограниченных клинических исследованиях [35].

Клиническое исследование европейского общества репродуктивной медицины продемонстрировало, что подкожное введение Г-КСФ (ОР 9,00, 95% ДИ 1,42-57,12) у пациенток с повторяющимися неудачами в имплантации было связано с более высокой частотой живорождений [36].

Перспективный антифибротический гепатопротектор при лечении патологии печени. На нескольких экспериментальных моделях токсического поражения печени было продемонстрировано, что введение Г-КСФ мобилизует гемопоэтические стволовые клетки (СК), снижает степень повреждения печени, активирует регенерацию печени, улучшает функциональные показатели печени и увеличивает выживаемость лабораторных животных [37].

На мышинной модели острого и хронического повреждения печени Г-КСФ ускорял регенерацию печени преимущественно за счет стимуляции пролиферации эндогенных гепатоцитов, и этот процесс в меньшей степени опосредовался СК, происходящими из костного мозга [38]. В экспериментальном исследовании на мышах линии C57BL/6, подвергавшихся воздействию алкоголя в течение 90 дней и локального облучения, инъекции Г-КСФ (100 мкг/кг/сут) за 3 дня до начала радиационного повреждения (18 Гр) и в послерадиационном периоде была ассоциирована с усиленной инфильтрацией макрофагов, сохранением структуры и функции тканей и увеличением выживаемости лабораторных животных [39]. Лечение мышей Г-КСФ значительно уменьшало радиационно-индуцированный фиброз печени и отложение коллагена. Авторами был сделан вывод, что лечение Г-КСФ инициировало регенерацию эндогенной ткани печени в ответ на радиационное поражение и ослабляло его фиброгенные эффекты [40].

В небольшом рандомизированном исследовании у пациентов (n=24) с алкогольным циррозом печени 5-дневное применение Г-КСФ (10 мкг/кг/сут) по результатам повторной биопсии продемонстрировало повышенную мобилизацию CD34+ клеток (+747% vs -6%, $p < 0,003$), увеличение экспрессии

фактора роста гепатоцитов (+212% vs -7%, $p < 0,03$) и пролиферацию клеток-предшественников печени более чем на 50% в сравнении с контрольной группой, при этом уровни провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α) достоверно не отличались между группами [41]. В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с острой хронической печеночной недостаточностью (ОХПН). Г-КСФ увеличивал количество клеток CD34+ в печени пациентов, получавших лечение, улучшал клинические результаты, в том числе показатели СТР (Child-Turcotte-Pugh) и MELD (Model for End-Stage Liver Disease) при более низких показателях гепаторенального синдрома, печеночной энцефалопатии или сепсиса у пролеченных пациентов по сравнению с контрольной группой [42]. В рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов с декомпенсированным циррозом, получавших Г-КСФ и эритропоэтин, по сравнению с монотерапией Г-КСФ, комбинированная терапия показала значительное улучшение показателей СТР и MELD, а также снижение частоты повреждения почек, энцефалопатии и эпизодов асцита [43]. Анализ 8 исследований у пациентов с терминальной стадией алкогольного гепатита введение Г-КСФ в сравнении с саркомой мягких тканей (СМТ) приводило к увеличению 90-дневной выживаемости: 85,35% vs 61,8%. При этом общая частота варикозных кровотечений составила 5,6% в группе Г-КСФ, и 14,07% в контрольной группе на 90-й день, что снижало риск возникновения варикозных кровотечений: ОШ=0,41 (95% ДИ 0,25–0,67). [44]. Рандомизированное пилотное исследование в Индии, сравнивающее применение Г-КСФ с пентоксифиллином с применением только пентоксифиллина, показало увеличение количества клеток CD34+ (маркер гемопоэтических стволовых клеток) с заметным улучшением выживаемости через 90 дней в группе лечения (78,3% против 30,4%; $p = 0,001$) [45, 46]. В дальнейшем систематический обзор 52 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с включением 5121 респондентов продемонстрировал, что терапия Г-КСФ в сочетании с пентоксифиллином у пациентов с тяжелым алкогольным гепатитом (АГ) по сравнению с применением только

пентоксифиллина увеличивало 28-дневную выживаемости и снижало риск неблагоприятного исхода за период лечения ($OR=0,27$; 95% ДИ, 0,13–0,54) [47]. Мета-анализ 20 исследований длительностью от 11 до 57 месяцев с включением 1419 с циррозом печени продемонстрировали, что применение Г-КСФ отдельно или в комбинации снижает ОР наступления неблагоприятного исхода в сравнении с плацебо ($OR=0,53$, 95% ДИ 0,38-0,72) [48]. Мета-анализ 4 РКИ у 595 пациентов с декомпенсированным циррозом печени продемонстрировал, что ГКСФ в сочетании со стандартной терапией увеличивал выживаемость пациентов ($ОШ=1,28$, 95% ДИ (1,08-1,5)] с улучшением показателей СТР (-2,51, ДИ (-4,33 до -0,70) [49].

Перспективный нейропротективный агент

Основные нейропротективные эффекты Г-КСФ заключаются в том, что в острой фазе происходит: снижение эксайтотоксичности за счет ингибирования выброса глутамата, снижение гибели нейронов за счет антиапоптотического действия, системное и локальное противовоспалительное действие, подавление образования отека. В подострой и хронической фазе эффекты Г-КСФ заключаются в мобилизации СК, активации ангиогенеза и неоваскуляризации, стимулировании эндогенной регенерации нейронов [50, 51].

Особенности нейровоспаления, моделирование которого возможно при различных режимах введения Г-КСФ, заключается в формировании нескольких фенотипов микроглии, при этом микроглия с противовоспалительным фенотипом обычно экспрессирует поверхностные антигены, которые способствуют удлинению и росту нейритов [52, 53]. Противовоспалительные и прорегенераторные эффекты Г-КСФ опосредованы непосредственным воздействием на моноциты с модулированием ими профиля секреции цитокинов [54], при этом Г-КСФ увеличивает количество подтипов моноцитов, некоторые фракции которых демонстрируют иммуносупрессивные эффекты [55]. В настоящее время большинство исследований, описывающих палитру нейрорегенераторных эффектов Г-КСФ, представлены экспериментальными наблюдениями. Введение Г-КСФ изменяет в поврежденной ткани спинного

мозга профиль экспрессии цитокинов с про- в противовоспалительный, при этом происходит формирование противовоспалительного фенотипа в микроглии [56, 57]. В другом исследовании было установлено, что введение Г-КСФ на экспериментальной модели ушиба спинного мозга у крыс снижает экспрессию провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 β и TNF- α , [56]. Г-КСФ также снижает секрецию провоспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 в поврежденном спинном мозге [58]. В параллельном исследовании однократная внутривентрикулярная инъекция Г-КСФ сразу после сдавления спинного мозга увеличивала приток активированных клеток микроглии/макрофагов к месту повреждения в течение 72 ч после травмы, что коррелировало с последующим улучшением двигательной функции [59]. Г-КСФ может замедлять образование глиальных рубцов и улучшать неврологическое восстановление после травматического повреждения ЦНС. Предполагается, что Г-КСФ через экспрессию TGF- β 1 изменяет реактивность астроцитов внутри глиального рубца, которые активно синтезируют протеогликаны хондроитинсульфата (CSPG), включая нейрокан, нервно-глиальный антиген 2 (NG2) и фосфакан [60]. Избыточное количество протеогликанов подавляет рост нейритов и создает неблагоприятную среду для регенерации взрослых нейронов после повреждения [61]. Введение Г-КСФ у грызунов SCI приводило к снижению экспрессии глиального фибриллярного кислого белка (GFAP) и молекул хондроитинсульфат протеогликанов, таких как нейрокан и NG2 [62].

Перспективный прорегенераторный препарат

Прорегенеративные эффекты Г-КСФ обусловлены влиянием на механизмы апоптоза и локальное повышение экспрессии проангиогенных факторов в различных типах клеток и тканей, а также влиянием на процессы ремоделирования [63]. Клиническое применение Г-КСФ нашло свое отражение при ишемическом инсульте инсульта и инфаркте миокарда до широкого внедрения в клиническую практику интервенционных методов лечения. Проангиогенные эффекты Г-КСФ учитываются в процессе создания биомедицинских продуктов с регенераторным потенциалом, в частности при

повреждениях нервной системы и травмах челюстно-лицевых структур [64, 65]. Г-КСФ применялся совместно с мультипотентными мезенхимальными стромальными клетками в лечении травматических повреждений на животной модели с физическим разрушением мышечного и иннервационного компонентов. Результаты продемонстрировали ярко выраженный синергетический активности цитокина в процессах восстановления дефекта, выраженного в восстановлении сенсорной и моторной функции [66]

Введение Г-КСФ усиливает регенерацию мышц за счет пролиферации клеток-сателлитов, снижения количества апоптотических клеток и увеличения количества миоцитов. Связанная с Г-КСФ цитопротекция опосредована мобилизацией прогениторных клеток, противовоспалительной или антиапоптотической активностью. Кроме того, лечение Г-КСФ усиливает регенерацию мышц за счет пролиферации клеток-сателлитов, уменьшения количества апоптотических клеток и увеличения количества миоцитов [67, 68]. Simoes и соавт. наблюдали, как лечение Г-КСФ способствовало созданию благоприятной микросреды для регенерации аксонов и функционального восстановления в модели травмы седалищного нерва при экспериментальном повреждении у мышей линии MDX, являющейся моделью для изучения мышечной дистрофии Дюшенна [69, 70]. Систематический мета-анализ 51 РКИ с включением 3401 пациентов по лечению диабетических язв стопы рекомбинантными факторами роста, включая Г-КСФ, продемонстрировал, что по скорости заживления наиболее лучшими факторами роста были эндотелиальный фактор роста, сосудисто-эндотелиальный фактор роста и Г-КСФ [71]

Заключение. Таким образом, в отношении Г-КСФ уже накоплен большой практический опыт эффективного клинического применения в различных областях медицины и биотехнологии. Этому способствует, и этим во многом обусловлен, большой объем коммерческих форм данного цитокина, созданных с различными свойствами, удобных в применении. При этом, биологический потенциал Г-КСФ и его функционал далеко не исчерпан. Данный цитокин

необходимо рассматривать как перспективный лекарственный агент с широким арсеналом биологических эффектов, так и как возможную мишень для терапии в качестве одного из субъектов патогенеза различных патологий.

Информация о финансировании

Работа выполнена в рамках поискового научного исследования
10240462500021-3-3.2.2

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Yu B., Zhou D., Wang F., Chen X., Li M., Su J. Organoids for tissue repair and regeneration. *Materials today. Bio.* 2025; 33: 102013. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102013>.
2. Molineux G. Granulocyte colony-stimulating factors. *Cancer treatment and research.* 2011; 157: 33–53. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7073-2_3.
3. Wright C.R., Ward A.C., Russell A.P. Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Its Potential Application for Skeletal Muscle Repair and Regeneration. *Mediators Inflammation.* 2017; 2017: 7517350. <https://doi.org/10.1155/2017/7517350>.
4. Scott M.A., Apperley J.F., Bloxham D.M., et al. Biological properties of peripheral blood progenitor cells mobilized by cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor. *British Journal of Haematology.* 1997; 97(2): 474-480. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.02702.x>.
5. Metcalf D. Hematopoietic cytokines. *Blood.* 2008; 111(2): 485-491. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-07968.1>
6. Park S.D., Saunders A.S., Reidy M.A., Bender D.E., Clifton S., Morris K.T. A review of granulocyte colony-stimulating factor receptor signaling and regulation with implications for cancer. *Frontiers in Oncology.* 2022; 12: 932608. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.932608>.
7. Zhang Z., Yuan W., Deng J., et al. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) regulates neutrophils infiltration and periodontal tissue destruction in an experimental periodontitis. *Molecular immunology.* 2020; 117: 110-121. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.11.003>.
8. Багрова, С.Г. Гранулоцитарные колониестимулирующие факторы в профилактике фебрильной нейтропении / С.Г. Багрова // Эффективная фармакотерапия. – 2015 – № 31 – С. 6-15.
9. Скрыпник, К.А. Человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в клинической практике / К.А. Скрыпник, В.С. Косоруков // Российский биотерапевтический журнал. – 2011 – Т. 10 – № 2 – С. 19-24.

10. van Rees D.J., Szilagyi K., Kuijpers T.W., Matlung H.L., van den Berg T.K. Immunoreceptors on neutrophils. *Seminars in immunology*. 2016; 28(2): 94-108. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.02.004>.
11. Teng T.S., Ji A.L., Ji X.Y., Li Y.Z. Neutrophils and Immunity: From Bactericidal Action to Being Conquered. *Journal of immunology research*. 2017; 2017: 9671604. <https://doi.org/10.1155/2017/9671604>.
12. Tsuda Y., Fukui H., Asai A., et al. An immunosuppressive subtype of neutrophils identified in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2012; 51(3): 204-212. <https://doi.org/10.3164/jcbtn.12-32>.
13. Mickiene G., Dalgediene I., Dapkunas Z., et al. Construction, Purification, and Characterization of a Homodimeric Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *Molecular biotechnology*. 2017; 59(9-10): 374-384. <https://doi.org/10.1007/s12033-017-0026-7>.
14. Elizondo J.E., Rocha-Pizaña M.D., Treviño A.C., Violant D., Álvarez M.M., Rivas-Estilla A.M. Potential gingival crevicular fluid and serum biomarkers by stage of HIV infection. *Cytokine*. 2017; 91: 96-103. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.12.019>.
15. Behnen M., Leschczyk C., Möller S., et al. Immobilized immune complexes induce neutrophil extracellular trap release by human neutrophil granulocytes via FcγRIIIB and Mac-1. *The Journal of immunology*. 2014; 193(4): 1954-1965. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400478>.
16. Sandherr M., Schalk E., Heinz W.J., et al. Evidence-based AGIHO guideline update on prophylaxis of infectious complications with granulocyte-stimulating factors (G-CSF) for the treatment of adult patients with cancer. *European journal of cancer*. 2026; 235: 116244. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2026.116244>.
17. Ahmed M., Umer M., Deeksha F.N.U., et al. Efficacy and safety of trilaciclib to prevent chemotherapy-induced myelosuppression in advanced solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Clinical & translational oncology*. 2026; 1-15. <https://doi.org/10.1007/s12094-026-04234-7>.

18. Bałata A., Szombara E., Nowecki Z.I., Pogoda K. The use of granulocyte colony-stimulating factors in the management of breast cancer patients. *Frontiers in oncology*. 2025; 15: 1613199. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1613199>.
19. Fischer O.W., Justesen T.F., Gögenur D.S., et al. Long-Term Oncological Outcomes of Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Treatment in Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2025; 17(8): 1313. <https://doi.org/10.3390/cancers17081313>.
20. Cutino-Moguel M.T., Eades C., Rezvani K., Armstrong-James D. Immunotherapy for infectious diseases in haematological immunocompromise. *British journal of haematology*. 2017; 177(3): 348-356. <https://doi.org/10.1111/bjh.14595>.
21. Madanchi R, Engel NW, Alsdorf W, et al. Approaches of stem cell mobilization in a large cohort of metastatic germ cell cancer patients. *Bone Marrow Transplantation*. 2022; 57(5): 729-733. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01614-9>
22. Cheng S.B., Lee P.P.W., Ku T.L., Li C.H. Case Report: A Chinese Girl with ELANE-related Severe Congenital Neutropenia. *HK J Paediatr (new series)*. 2021; 26(4): 240-244.
23. Acar B., Cagdas D., Tan Ç., et al. Evaluation of periodontal status and cytokine/chemokine profile of GCF in patients with severe congenital neutropenia. *Odontology*. 2021; 109(2): 474-482. <https://doi.org/10.1007/s10266-020-00565-1>.
24. Malahayati S., Audina M., Suhariyanto F., Farida N. A Review On: Novel Drug Delivery Technology Of Pegfilgrastim. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2020; 9(15): 1218-1228. <http://doi.org/10.20959/wjpr202015-19272>.
25. Andrès E., Terrade J.E., Jannot X., Lorenzo-Villalba N. Factors Influencing the Use of G-CSF in Drug-Induced Agranulocytosis. *Hematology reports*. 2026; 18(1): 14. <https://doi.org/10.3390/hematolrep18010014>.
26. Pappu F.C., Shaji H., Bennis S., Alex S.M., Madhu C.S. A study to assess the management of febrile neutropenia in oncology patients in a tertiary care hospital.

Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences. 2022; 8(7): 343–354.
<https://doi.org/10.36348/sjmps.2022.v08i07.005>.

27. Салухов, В.В. Экспериментальное изучение влияния агониста тромбопэтиновых рецепторов на гемостимулирующие свойства гранулоцитарного колониестимулирующего фактора при костномозговом синдроме лучевой этиологии / В.В. Салухов, В.И. Легеза, В.А. Першко // *Медлайн.ру*. – 2012. – Т. 13. – С. 1011-1016.
<https://medline.ru/public/art/tom14/art1.html>.

28. Bumbăcea R.S., Udrea M.R., Ali S., Bojincă V.C. Balancing Benefits and Risks: A Literature Review on Hypersensitivity Reactions to Human G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor). *International journal of molecular sciences*. 2024; 25(9): 4807. <https://doi.org/10.3390/ijms25094807>.

29. Krykbaeva I., Rupani K.V., Liu J.M. Recruitment of neutrophils by granulocyte colony-stimulating factor in cancer patients undergoing immunotherapy: the good, the bad, and the unknown. *Frontiers in immunology*. 2026; 17: 1718838. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1718838>.

30. de Carvalho J.F., Caldas C.A.M. From Aortitis to Sweet's: The Immune Spectrum of G-CSF Adverse Events. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2026. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2026.152939>.

31. Nayak N.R., Madhumeetha T., Hegde M.G., Aravind A.C., Sharma A.R., Balla I.K.S. Retrospective analysis of intrauterine granulocyte colony-stimulating factor in controlled ovarian stimulation with intrauterine insemination cycle. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2020; 9(5): 1794–1800.

32. Тапильская, Н. И. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор как ключевой регулятор инвазивного потенциала эмбриона и рецептивности эндометрия / Н. И. Тапильская, А. М. Гзгзян, И. Ю. Коган // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2019 – Т. 68 – № 1 – С. 83-926.

33. Würfel W. Approaches to a better implantation. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2000; 17(8): 473. <https://doi.org/https://doi.org/10.1023/A:1017399518757>.
34. Тапильская, Н.И. Комбинированное применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора у пациенток с повторными неудачами имплантации / Н.И. Тапильская, Л.Х. Джемлиханова, И.О. Крихели, И.Д. Мекина, Е.А. Лесик, Е.М. Комарова, А.М. Гзгзян, И.Ю. Коган // Проблемы репродукции. – 2020 – №26(2). – С. 62-68.
35. Voros C., Chatzinikolaou F., Papadimas G., et al. The Role of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Endometrial Preparation for Embryo Implantation in In Vitro Fertilization. *Life (Basel)*. 2026; 16(2): 351. <https://doi.org/10.3390/life16020351>.
36. Li Y., Lan P., Tang J., Wang W., Chen H. The efficacy of immunotherapies for pregnancy outcomes of patients with recurrent implantation failure as defined by ESHRE guidelines: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of reproductive immunology*. 2026; 173: 104825. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2025.104825>.
37. Jia C. Advances in the regulation of liver regeneration. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2011; 5(1): 105-121. <https://doi.org/10.1586/egh.10.87>.
38. Mishra A.K., Goel A. Stratification and selection of therapies to improve survival in severe alcoholic hepatitis. *World journal of hepatology*. 2025; 17(9): 109118. <https://doi.org/10.4254/wjh.v17.i9.109118>.
39. Li N., Zhang L., Li H., Fang B. Human CD34+ cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor ameliorate radiation-induced liver damage in mice. *Stem cell research & therapy*. 2010; 1(3): 22. <https://doi.org/10.1186/scrt22>.
40. Li N., Zhang L., Li H., Fang B. Administration of granulocyte colony-stimulating factor ameliorates radiation-induced hepatic fibrosis in mice.

- Transplantation proceedings.* 2010; 42(9): 3833-3839.
<https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.09.010>.
41. Spahr L., Lambert J.F., Rubbia-Brandt L., et al. Granulocyte-colony stimulating factor induces proliferation of hepatic progenitors in alcoholic steatohepatitis: a randomized trial. *Hepatology.* 2008; 48(1): 221-229.
<https://doi.org/10.1002/hep.22317>.
42. Tayek J.A., Stolz A.A., Nguyen D.V., et al. A phase II, multicenter, open-label, randomized trial of pegfilgrastim for patients with alcohol-associated hepatitis. *EClinicalMedicine.* 2022; 54: 101689.
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101689>.
43. Díaz L.A., Arab J.P., Leggio L. Granulocyte-colony stimulating factor use in alcohol-associated hepatitis: is it time to promote liver regeneration?. *The American journal of drug and alcohol abuse.* 2024; 50(2): 128-131.
<https://doi.org/10.1080/00952990.2024.2308789>.
44. Mishra A.K., Pandey S., Sharma S., et al. Granulocyte Colony Stimulating Factor and Its Combinations With Anti-inflammatory Therapies in Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of clinical and experimental hepatology.* 2026; 16(2): 103415.
<https://doi.org/10.1016/j.jceh.2025.103415>.
45. Islam A.H., Alvizuri C., Desalegn H., et al. Pharmacological Strategies for the Management of Severe Alcohol-associated Hepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology.* 2026; 24(3): 606-620.
<https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.05.016>.
46. Rutledge S., Brown R.S. Jr. Acute Alcoholic Hepatitis: New and Experimental Medications. *Clinics in liver disease.* 2026; 30(1): 71-92.
<https://doi.org/10.1016/j.cld.2025.09.005>.
47. Lee H.D., Lee B.P. Medical Treatments and Outcomes in Acute Alcohol-Related Hepatitis. *Clinics in liver disease.* 2026; 30(1): 55-69. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2025.08.006>.

48. Colli A., Fraquelli M., Prati D., Casazza G. Granulocyte colony-stimulating factor with or without stem or progenitor cell or growth factors infusion for people with compensated or decompensated advanced chronic liver disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2023; 6(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013532.pub2>.
49. Dimachkie R., Hamadi R., Alameddine Z., et al. Granulocyte-colony stimulating factor in decompensated liver cirrhosis: a meta-analysis of four randomized controlled trials. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2023; 35(12): 1382-1388. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002637>.
50. Heard S.O., Fink M.P., Gamelli R.L., et al. Effect of prophylactic administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) on the frequency of nosocomial infections in patients with acute traumatic brain injury or cerebral hemorrhage. The Filgrastim Study Group. *Critical care medicine*. 1998; 26(4): 748-754. <https://doi.org/10.1097/00003246-199804000-00027>.
51. Wiedermann F.J., Mittermayr M., Hoffmann G., Schobersberger W. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in infectious diseases: still a debate. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2001; 113(3-4): 90-96.
52. Butovsky O., Talpalar A.E., Ben-Yaakov K., Schwartz M. Activation of microglia by aggregated beta-amyloid or lipopolysaccharide impairs MHC-II expression and renders them cytotoxic whereas IFN-gamma and IL-4 render them protective. *Molecular and cellular neurosciences*. 2005; 29(3): 381-393. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2005.03.005>.
53. Kigerl K.A., Gensel J.C., Ankeny D.P., et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *The Journal of neuroscience*. 2009; 29(43): 13435-13444. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3257-09.2009>.
54. Saito M., Kiyokawa N., Taguchi T., et al. Granulocyte colony-stimulating factor directly affects human monocytes and modulates cytokine secretion. *Experimental*

- hematology*. 2002; 30(10): 1115-1123. [https://doi.org/10.1016/s0301-472x\(02\)00889-5](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(02)00889-5).
55. D'Aveni M., Rossignol J., Coman T., et al. G-CSF mobilizes CD34+ regulatory monocytes that inhibit graft-versus-host disease. *Science translational medicine*. 2015; 7(281): 281ra42. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010435>.
56. Guo Y., Zhang H., Yang J., et al. Granulocyte colony-stimulating factor improves alternative activation of microglia under microenvironment of spinal cord injury. *Neuroscience*. 2013; 238: 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.047>.
57. Kadota R., Koda M., Kawabe J., et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) protects oligodendrocyte and promotes hindlimb functional recovery after spinal cord injury in rats. *PLoS One*. 2012; 7(11): e50391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050391>.
58. Heard S.O., Fink M.P. Counterregulatory control of the acute inflammatory response: granulocyte colony-stimulating factor has anti-inflammatory properties. *Critical care medicine*. 1999; 27(5): 1019-1021. <https://doi.org/10.1097/00003246-199905000-00051>.
59. Chung J., Kim M.H., Yoon Y.J., Kim K.H., Park S.R., Choi B.H. Effects of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on glial scar formation after spinal cord injury in rats. *J Neurosurg Spine*. 2014; 21(6): 966-973. <https://doi.org/10.3171/2014.8.SPINE131090>.
60. Imai M, Watanabe M, Suyama K, et al. Delayed accumulation of activated macrophages and inhibition of remyelination after spinal cord injury in an adult rodent model. *Journal of neurosurgery. Spine*. 2008; 8(1): 58-66. <https://doi.org/10.3171/SPI-08/01/058>.
61. Chen W.F., Chen C.H., Chen N.F., Sung C.S., Wen Z.H. Neuroprotective Effects of Direct Intrathecal Administration of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Rats with Spinal Cord Injury. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2015; 21(9): 698-707. <https://doi.org/10.1111/cns.12429>.

62. Urdziková L., Likavčanová-Mašínová K., Vaněček V., et al. Flt3 ligand synergizes with granulocyte-colony-stimulating factor in bone marrow mobilization to improve functional outcome after spinal cord injury in the rat. *Cytotherapy*. 2011; 13(9): 1090-1104. <https://doi.org/10.3109/14653249.2011.575355>.
63. Weiss J.B., Phillips C.J., Malin E.W., Gorantla V.S., Harding J.W., Salgar S.K. Stem cell, Granulocyte-Colony Stimulating Factor and/or Dihexa to promote limb function recovery in a rat sciatic nerve damage-repair model: Experimental animal studies. *Annals of medicine and surgery*. 2021; 71: 102917. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102917>.
64. Шевела Е.Я., Сахно Л.В. и др. Способ получения кондиционной среды, обладающей регенераторным потенциалом, для интраназального введения при лечении заболеваний центральной нервной системы. пат. 2637407 С1 Российская Федерация, МПК А61К 38/18, А61К 38/19, А61К 38/30. № 2016121766.
65. Брюховецкий, А.С., Абашин, И.М. Биомедицинский клеточный продукт, способ его получения и применения: пат. 2741769 С2 Российская Федерация: МПК А61К 35/14, А61К 35/28, А61К 35/35: № 2018145640.
66. Li Y.G., Liu X.L., Zheng C.B. Granulocyte colony-stimulating factor regulates JNK pathway to alleviate damage after cerebral ischemia reperfusion. *Chinese medical journal. (Engl)*. 2013; 126(21): 4088-92.
67. Doycheva D., Shih G., Chen H., et al. Granulocyte-colony stimulating factor in combination with stem cell factor confers greater neuroprotection after hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rats than a solitary treatment. *Translational Stroke Research*. 2013; 4(2): 171-178. <https://doi.org/10.1007/s12975-012-0225-2>.
68. Mendonce K.C., Palani N., Monisha P., Surya P., Rajadesingu S. Signalling molecules and microenvironment modulation in skin regeneration of chronic wound repair: A cellular perspective. *Cells & development*. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.cdev.2025.204053>.
69. Simões G.F., Benitez S.U., Oliveira A.L. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) positive effects on muscle fiber degeneration and gait recovery after nerve

lesion in MDX mice. *Brain and behavior*. 2014; 4(5): 738-753.
<https://doi.org/10.1002/brb3.250>.

70. Simões G.F., de Oliveira A.L. Granulocyte-colony stimulating factor improves MDX mouse response to peripheral nerve injury. *PLoS One*. 2012; 7(8): e42803.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042803>.

71. Tian J., Yao G., Tian T., et al. Comparison of the efficacy and safety of different growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers: an updated network meta-analysis. *Frontiers in endocrinology. (Lausanne)*. 2025; 16: 1614597.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1614597>.

References

1. Yu B., Zhou D., Wang F., Chen X., Li M., Su J. Organoids for tissue repair and regeneration. *Materials today. Bio.* 2025; 33: 102013. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2025.102013>.
2. Molineux G. Granulocyte colony-stimulating factors. *Cancer treatment and research.* 2011; 157: 33–53. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-7073-2_3.
3. Wright C.R., Ward A.C., Russell A.P. Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Its Potential Application for Skeletal Muscle Repair and Regeneration. *Mediators Inflammation.* 2017; 2017: 7517350. <https://doi.org/10.1155/2017/7517350>.
4. Scott M.A., Apperley J.F., Bloxham D.M., et al. Biological properties of peripheral blood progenitor cells mobilized by cyclophosphamide and granulocyte colony-stimulating factor. *British Journal of Haematology.* 1997; 97(2): 474-480. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1997.02702.x>.
5. Metcalf D. Hematopoietic cytokines. *Blood.* 2008; 111(2): 485-491. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-03-079681>.
6. Park S.D., Saunders A.S., Reidy M.A., Bender D.E., Clifton S., Morris K.T. A review of granulocyte colony-stimulating factor receptor signaling and regulation with implications for cancer. *Frontiers in Oncology.* 2022; 12: 932608. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.932608>.
7. Zhang Z., Yuan W., Deng J., et al. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) regulates neutrophils infiltration and periodontal tissue destruction in an experimental periodontitis. *Molecular immunology.* 2020; 117: 110-121. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.11.003>.
8. Bagrova, S.G. Granulocyte colony-stimulating factors in mild febrile neutropenia / S.G. Bagrova // *Effektivnaia farmakoterapiia.* – 2015 – № 31 – С. 6-15 (in Russian).
9. Skrypnik, K.A. Human granulocyte colony-stimulating factor in clinical practice / K.A. Skrypnik, V.S. Kosorukov // *Rossiiskii bioterapevticheskii zhurnal.* – 2011 – Т. 10 – № 2 – С. 19-24 (in Russian).

10. van Rees D.J., Szilagyi K., Kuijpers T.W., Matlung H.L., van den Berg T.K. Immunoreceptors on neutrophils. *Seminars in immunology*. 2016; 28(2): 94-108. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2016.02.004>.
11. Teng T.S., Ji A.L., Ji X.Y., Li Y.Z. Neutrophils and Immunity: From Bactericidal Action to Being Conquered. *Journal of immunology research*. 2017; 2017: 9671604. <https://doi.org/10.1155/2017/9671604>.
12. Tsuda Y., Fukui H., Asai A., et al. An immunosuppressive subtype of neutrophils identified in patients with hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical biochemistry and nutrition*. 2012; 51(3): 204-212. <https://doi.org/10.3164/jcbtn.12-32>.
13. Mickiene G., Dalgediene I., Dapkunas Z., et al. Construction, Purification, and Characterization of a Homodimeric Granulocyte Colony-Stimulating Factor. *Molecular biotechnology*. 2017; 59(9-10): 374-384. <https://doi.org/10.1007/s12033-017-0026-7>.
14. Elizondo J.E., Rocha-Pizaña M.D., Treviño A.C., Violant D., Álvarez M.M., Rivas-Estilla A.M. Potential gingival crevicular fluid and serum biomarkers by stage of HIV infection. *Cytokine*. 2017; 91: 96-103. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.12.019>.
15. Behnen M., Leschczyk C., Möller S., et al. Immobilized immune complexes induce neutrophil extracellular trap release by human neutrophil granulocytes via FcγRIIIB and Mac-1. *The Journal of immunology*. 2014; 193(4): 1954-1965. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400478>.
16. Sandherr M., Schalk E., Heinz W.J., et al. Evidence-based AGIHO guideline update on prophylaxis of infectious complications with granulocyte-stimulating factors (G-CSF) for the treatment of adult patients with cancer. *European journal of cancer*. 2026; 235: 116244. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2026.116244>.
17. Ahmed M., Umer M., Deeksha F.N.U., et al. Efficacy and safety of trilaciclib to prevent chemotherapy-induced myelosuppression in advanced solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *Clinical & translational oncology*. 2026; 1-15. <https://doi.org/10.1007/s12094-026-04234-7>.

18. Bałata A., Szombara E., Nowecki Z.I., Pogoda K. The use of granulocyte colony-stimulating factors in the management of breast cancer patients. *Frontiers in oncology*. 2025; 15: 1613199. <https://doi.org/10.3389/fonc.2025.1613199>.
19. Fischer O.W., Justesen T.F., Gögenur D.S., et al. Long-Term Oncological Outcomes of Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Treatment in Gastrointestinal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2025; 17(8): 1313. <https://doi.org/10.3390/cancers17081313>.
20. Cutino-Moguel M.T., Eades C., Rezvani K., Armstrong-James D. Immunotherapy for infectious diseases in haematological immunocompromise. *British journal of haematology*. 2017; 177(3): 348-356. <https://doi.org/10.1111/bjh.14595>.
21. Madanchi R, Engel NW, Alsdorf W, et al. Approaches of stem cell mobilization in a large cohort of metastatic germ cell cancer patients. *Bone Marrow Transplantation*. 2022; 57(5): 729-733. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01614-9>.
22. Cheng S.B., Lee P.P.W., Ku T.L., Li C.H. Case Report: A Chinese Girl with ELANE-related Severe Congenital Neutropenia. *HK J Paediatr (new series)*. 2021; 26(4): 240-244.
23. Acar B., Cagdas D., Tan Ç., et al. Evaluation of periodontal status and cytokine/chemokine profile of GCF in patients with severe congenital neutropenia. *Odontology*. 2021; 109(2): 474-482. <https://doi.org/10.1007/s10266-020-00565-1>.
24. Malahayati S., Audina M., Suhariyanto F., Farida N. A Review On: Novel Drug Delivery Technology Of Pegfilgrastim. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2020; 9(15): 1218-1228. <http://doi.org/10.20959/wjpr202015-19272>.
25. Andrès E., Terrade J.E., Jannot X., Lorenzo-Villalba N. Factors Influencing the Use of G-CSF in Drug-Induced Agranulocytosis. *Hematology reports*. 2026; 18(1): 14. <https://doi.org/10.3390/hematolrep18010014>.
26. Pappu F.C., Shaji H., Bennis S., Alex S.M., Madhu C.S. A study to assess the management of febrile neutropenia in oncology patients in a tertiary care hospital.

Saudi Journal of Medical and Pharmaceutical Sciences. 2022; 8(7): 343–354.
<https://doi.org/10.36348/sjmps.2022.v08i07.005>.

27. Salukhov, V.V. Experimental studying of influence of tpo receptor agonist on haemostimulating properties of granulocyte- colony-stimulating factor at the marrowy syndrome of the radial etiology / V.V. Salukhov, V.I. Legeza, V.A. Pershko // *Medline.ru*. – 2012. – Т. 13. – С. 1011-1016.
<https://medline.ru/public/art/tom14/art1.html>. (In Russian).

28. Bumbăcea R.S., Udrea M.R., Ali S., Bojincă V.C. Balancing Benefits and Risks: A Literature Review on Hypersensitivity Reactions to Human G-CSF (Granulocyte Colony-Stimulating Factor). *International journal of molecular sciences*. 2024; 25(9): 4807. <https://doi.org/10.3390/ijms25094807>.

29. Krykbaeva I., Rupani K.V., Liu J.M. Recruitment of neutrophils by granulocyte colony-stimulating factor in cancer patients undergoing immunotherapy: the good, the bad, and the unknown. *Frontiers in immunology*. 2026; 17: 1718838. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2026.1718838>.

30. de Carvalho J.F., Caldas C.A.M. From Aortitis to Sweet's: The Immune Spectrum of G-CSF Adverse Events. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2026. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2026.152939>.

31. Nayak N.R., Madhumeetha T., Hegde M.G., Aravind A.C., Sharma A.R., Balla I.K.S. Retrospective analysis of intrauterine granulocyte colony-stimulating factor in controlled ovarian stimulation with intrauterine insemination cycle. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*. 2020; 9(5): 1794–1800.

32. Tapil'skaia, N. I. Granulocyte colony-stimulating factor as a key regulator of embryo invasive potential and endometrial receptivity / N. I. Tapil'skaia, A. M. Gzgizian, I. Iu. Kogan // *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei*.. – 2019 – Т. 68 – № 1 – С. 83-926 (In Russian).

33. Würfel W. Approaches to a better implantation. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2000; 17(8): 473. <https://doi.org/https://doi.org/10.1023/A:1017399518757>.
34. Tapil'skaia, N. I. Combined use of granulocyte colony-stimulating factor in patients with repeated implantation failures / N.I. Tapil'skaia, L.Kh. Dzhemlikhanova, I.O. Krikheli, I.D. Mekina, E.A. Lesik, E.M. Komarova, A.M. Gzgzian, I.Iu. Kogan // Problemy reproduktiv. – 2020 – №26(2). – С. 62-68 (In Russian).
35. Voros C., Chatzinikolaou F., Papadimas G., et al. The Role of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Endometrial Preparation for Embryo Implantation in In Vitro Fertilization. *Life (Basel)*. 2026; 16(2): 351. <https://doi.org/10.3390/life16020351>.
36. Li Y., Lan P., Tang J., Wang W., Chen H. The efficacy of immunotherapies for pregnancy outcomes of patients with recurrent implantation failure as defined by ESHRE guidelines: A systematic review and network meta-analysis. *Journal of reproductive immunology*. 2026; 173: 104825. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2025.104825>.
37. Jia C. Advances in the regulation of liver regeneration. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2011; 5(1): 105-121. <https://doi.org/10.1586/egh.10.87>.
38. Mishra A.K., Goel A. Stratification and selection of therapies to improve survival in severe alcoholic hepatitis. *World journal of hepatology*. 2025; 17(9): 109118. <https://doi.org/10.4254/wjh.v17.i9.109118>.
39. Li N., Zhang L., Li H., Fang B. Human CD34+ cells mobilized by granulocyte colony-stimulating factor ameliorate radiation-induced liver damage in mice. *Stem cell research & therapy*. 2010; 1(3): 22. <https://doi.org/10.1186/scrt22>
40. Li N., Zhang L., Li H., Fang B. Administration of granulocyte colony-stimulating factor ameliorates radiation-induced hepatic fibrosis in mice. *Transplantation proceedings*. 2010; 42(9): 3833-3839. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2010.09.010>.

41. Spahr L., Lambert J.F., Rubbia-Brandt L., et al. Granulocyte-colony stimulating factor induces proliferation of hepatic progenitors in alcoholic steatohepatitis: a randomized trial. *Hepatology*. 2008; 48(1): 221-229. <https://doi.org/10.1002/hep.22317>.
42. Tayek J.A., Stolz A.A., Nguyen D.V., et al. A phase II, multicenter, open-label, randomized trial of pegfilgrastim for patients with alcohol-associated hepatitis. *EClinicalMedicine*. 2022; 54: 101689. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101689>.
43. Díaz L.A., Arab J.P., Leggio L. Granulocyte-colony stimulating factor use in alcohol-associated hepatitis: is it time to promote liver regeneration?. *The American journal of drug and alcohol abuse*. 2024; 50(2): 128-131. <https://doi.org/10.1080/00952990.2024.2308789>.
44. Mishra A.K., Pandey S., Sharma S., et al. Granulocyte Colony Stimulating Factor and Its Combinations With Anti-inflammatory Therapies in Severe Alcoholic Hepatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2026; 16(2): 103415. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2025.103415>.
45. Islam A.H., Alvizuri C., Desalegn H., et al. Pharmacological Strategies for the Management of Severe Alcohol-associated Hepatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinical gastroenterology and hepatology*. 2026; 24(3): 606-620. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2025.05.016>.
46. Rutledge S., Brown R.S. Jr. Acute Alcoholic Hepatitis: New and Experimental Medications. *Clinics in liver disease*. 2026; 30(1): 71-92. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2025.09.005>.
47. Lee H.D., Lee B.P. Medical Treatments and Outcomes in Acute Alcohol-Related Hepatitis. *Clinics in liver disease*. 2026; 30(1): 55-69. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2025.08.006>.
48. Colli A., Fraquelli M., Prati D., Casazza G. Granulocyte colony-stimulating factor with or without stem or progenitor cell or growth factors infusion for people with

compensated or decompensated advanced chronic liver disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2023; 6(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013532.pub2>.

49. Dimachkie R., Hamadi R., Alameddine Z., et al. Granulocyte-colony stimulating factor in decompensated liver cirrhosis: a meta-analysis of four randomized controlled trials. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2023; 35(12): 1382-1388. <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000002637>.

50. Heard S.O., Fink M.P., Gamelli R.L., et al. Effect of prophylactic administration of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) on the frequency of nosocomial infections in patients with acute traumatic brain injury or cerebral hemorrhage. The Filgrastim Study Group. *Critical care medicine*. 1998; 26(4): 748-754. <https://doi.org/10.1097/00003246-199804000-00027>.

51. Wiedermann F.J., Mittermayr M., Hoffmann G., Schobersberger W. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in infectious diseases: still a debate. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2001; 113(3-4): 90-96.

52. Butovsky O., Talpalar A.E., Ben-Yaakov K., Schwartz M. Activation of microglia by aggregated beta-amyloid or lipopolysaccharide impairs MHC-II expression and renders them cytotoxic whereas IFN-gamma and IL-4 render them protective. *Molecular and cellular neurosciences*. 2005; 29(3): 381-393. <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2005.03.005>.

53. Kigerl K.A., Gensel J.C., Ankeny D.P., et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord. *The Journal of neuroscience*. 2009; 29(43): 13435-13444. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3257-09.2009>.

54. Saito M., Kiyokawa N., Taguchi T., et al. Granulocyte colony-stimulating factor directly affects human monocytes and modulates cytokine secretion. *Experimental hematology*. 2002; 30(10): 1115-1123. [https://doi.org/10.1016/s0301-472x\(02\)00889-5](https://doi.org/10.1016/s0301-472x(02)00889-5).

55. D'Aveni M., Rossignol J., Coman T., et al. G-CSF mobilizes CD34+ regulatory monocytes that inhibit graft-versus-host disease. *Science translational medicine*. 2015; 7(281): 281ra42. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010435>.
56. Guo Y., Zhang H., Yang J., et al. Granulocyte colony-stimulating factor improves alternative activation of microglia under microenvironment of spinal cord injury. *Neuroscience*. 2013; 238: 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.01.047>.
57. Kadota R., Koda M., Kawabe J., et al. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) protects oligodendrocyte and promotes hindlimb functional recovery after spinal cord injury in rats. *PLoS One*. 2012; 7(11): e50391. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050391>.
58. Heard S.O., Fink M.P. Counterregulatory control of the acute inflammatory response: granulocyte colony-stimulating factor has anti-inflammatory properties. *Critical care medicine*. 1999; 27(5): 1019-1021. <https://doi.org/10.1097/00003246-199905000-00051>.
59. Chung J., Kim M.H., Yoon Y.J., Kim K.H., Park S.R., Choi B.H. Effects of granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on glial scar formation after spinal cord injury in rats. *J Neurosurg Spine*. 2014; 21(6): 966-973. <https://doi.org/10.3171/2014.8.SPINE131090>.
60. Imai M, Watanabe M, Suyama K, et al. Delayed accumulation of activated macrophages and inhibition of remyelination after spinal cord injury in an adult rodent model. *Journal of neurosurgery. Spine*. 2008; 8(1): 58-66. <https://doi.org/10.3171/SPI-08/01/058>.
61. Chen W.F., Chen C.H., Chen N.F., Sung C.S., Wen Z.H. Neuroprotective Effects of Direct Intrathecal Administration of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Rats with Spinal Cord Injury. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2015; 21(9): 698-707. <https://doi.org/10.1111/cns.12429>.
62. Urdziková L., Likavčanová-Mašíňová K., Vaněček V., et al. Flt3 ligand synergizes with granulocyte-colony-stimulating factor in bone marrow mobilization to

- improve functional outcome after spinal cord injury in the rat. *Cytotherapy*. 2011; 13(9): 1090-1104. <https://doi.org/10.3109/14653249.2011.575355>.
63. Weiss J.B., Phillips C.J., Malin E.W., Gorantla V.S., Harding J.W., Salgar S.K. Stem cell, Granulocyte-Colony Stimulating Factor and/or Dihexa to promote limb function recovery in a rat sciatic nerve damage-repair model: Experimental animal studies. *Annals of medicine and surgery*. 2021; 71: 102917. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102917>.
64. Shevela E.Ia., Sakhno L.V. i dr. A method for obtaining a conditioned medium with regenerative potential for intranasal administration in the treatment of diseases of the central nervous system. PatentNo. 2637407; 2016 (inRussian)
65. Briukhovetskii, A.S., Abashin, I.M. Biomedical cell product, method of its production and use. PatentNo 2741769; 2018 (inRussian).
66. Li Y.G., Liu X.L., Zheng C.B. Granulocyte colony-stimulating factor regulates JNK pathway to alleviate damage after cerebral ischemia reperfusion. *Chinese medical journal. (Engl)*. 2013; 126(21): 4088-92.
67. Doycheva D., Shih G., Chen H., et al. Granulocyte-colony stimulating factor in combination with stem cell factor confers greater neuroprotection after hypoxic-ischemic brain damage in the neonatal rats than a solitary treatment. *Translational Stroke Research*. 2013; 4(2): 171-178. <https://doi.org/10.1007/s12975-012-0225-2>.
68. Mendonce K.C., Palani N., Monisha P., Surya P., Rajadesingu S. Signalling molecules and microenvironment modulation in skin regeneration of chronic wound repair: A cellular perspective. *Cells & development*. 2025. <https://doi.org/10.1016/j.cdev.2025.204053>.
69. Simões G.F., Benitez S.U., Oliveira A.L. Granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) positive effects on muscle fiber degeneration and gait recovery after nerve lesion in MDX mice. *Brain and behavior*. 2014; 4(5): 738-753. <https://doi.org/10.1002/brb3.250>.

70. Simões G.F., de Oliveira A.L. Granulocyte-colony stimulating factor improves MDX mouse response to peripheral nerve injury. *PLoS One*. 2012; 7(8): e42803. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0042803>.

71. Tian J., Yao G., Tian T., et al. Comparison of the efficacy and safety of different growth factors in the treatment of diabetic foot ulcers: an updated network meta-analysis. *Frontiers in endocrinology. (Lausanne)*. 2025; 16: 1614597. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1614597>..