

ВЛИЯНИЕ ЦИТОКИНПРОДУЦИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

**Попонина Е.А., Пестрикова А.О., Назарова Е.Л., Исаева Н.В.,
Фокина Е.С., Эндакова А.И., Минаева Н.В.**

*ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального
медико-биологического агентства», г. Киров, Россия*

Резюме. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток применяется для лечения гемобластозов и некоторых других заболеваний. В зависимости от диагноза используют аутологичные клетки самого пациента, либо аллогенные, полученные от здорового родственного или неродственного донора. Для успешного проведения трансплантации необходимо достаточное количество заготовленных гемопоэтических клеток-предшественников. В настоящее время для их заготовки широко применяется стимуляция выхода в периферическую кровь гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (G-CSF) с последующим сбором методом лейкофереза. Гемопоэтические стволовые клетки покидают костномозговую нишу, образованную стромальным микроокружением, после разрыва удерживающих связей. Мезенхимальные стромальные клетки регулируют выход гемопоэтических предшественников, продуцируя различные цитокины и другие биологически активные вещества. Поэтому изучение функциональных свойств мезенхимальных клеток костного мозга может помочь в решении проблемы заготовки недостаточного числа гемопоэтических клеток, что встречается у пациентов с множественной миеломой.

Цель исследования — оценить зависимость результатов мобилизации гемопоэтических стволовых клеток от цитокинпродуцирующей способности мезенхимальных стромальных клеток костного мозга доноров и пациентов с множественной миеломой.

Результаты заготовки гемопоэтических предшественников изучили у 10 доноров (медиана возраста — 27 лет) и 18 пациентов с множественной миеломой (медиана возраста — 57 лет). У доноров выход гемопоэтических стволовых клеток в периферическую кровь стимулировали подкожным введением препарата G-CSF в дозе 10 мкг/кг/сут. Больным множественной миеломой назначали винорельбин в дозе 35 мг/м² поверхности тела с последующим введением препарата G-CSF (10 мкг/кг/сут подкожно). Из костного мозга, взятого до начала мобилизации, получали культуру мезенхимальных стромальных клеток и исследовали содержание интерлейкинов IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α и IFN γ в супернатантах методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов

Адрес для переписки:

Попонина Елена Александровна
ФГБУН «Кировский научно-исследовательский
институт гематологии и переливания крови
Федерального медико-биологического агентства»
610027, Россия, Кировская обл., г. Киров,
ул. Красноармейская, 72.
Тел.: 8 (8332) 67-33-87.
E-mail: poponinaea@niigpk.ru

Address for correspondence:

Elena A. Poponina
Kirov Research Institute of Hematology
and Blood Transfusion
72 Krasnoarmeyskaya St
Kirov
610027 Russian Federation
Phone: +7 (8332) 67-33-87.
E-mail: poponinaea@niigpk.ru

Образец цитирования:

Е.А. Попонина, А.О. Пестрикова, Е.Л. Назарова,
Н.В. Исаева, Е.С. Фокина, А.И. Эндакова,
Н.В. Минаева «Влияние цитокинпродуцирующей
активности мезенхимальных стромальных клеток
костного мозга на эффективность мобилизации
гемопоэтических стволовых клеток» // Медицинская
иммунология, 2024. Т. 26, № 1. С. 121-126.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-2618

© Попонина Е.А. и соавт., 2024
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

E.A. Poponina, A.O. Pestrikova, E.L. Nazarova, N.V. Isaeva,
E.S. Fokina, A.I. Endakova, N.V. Minaeva "Effect of the
bone marrow mesenchymal stromal cells cytokine-producing
activity on mobilization of hematopoietic stem cells", *Medical
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2024,
Vol. 26, no. 1, pp. 121-126.
doi: 10.15789/1563-0625-EOT-2618

© Poponina E.A. et al., 2024
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-EOT-2618

реагентов производства АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Пациенты с множественной миеломой в целом отличались высокой секрецией провоспалительного цитокина IL-2 (4,70 пг/мл vs 3,55 пг/мл у здоровых лиц, $p = 0,003$) и низкой IFN γ (0,41 пг/мл vs 2,14 пг/мл у здоровых лиц, $p < 0,001$). Настоящее исследование показало, что у больных с неэффективной заготовкой гемопоэтических предшественников низкая секреция стромальными клетками IL-8 (308,08 пг/мл vs 561,29 пг/мл у здоровых лиц, $p = 0,04$). Полученные результаты согласуются с литературными данными о важной роли IL-8 в мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, что позволяет рассматривать IL-8 как информативный маркер для прогнозирования неэффективности заготовки гемопоэтических предшественников.

Ключевые слова: мезенхимальные стромальные клетки, гемопоэтические стволовые клетки, цитокины, костный мозг, стимуляция, нейтрофилы, множественная миелома

EFFECT OF THE BONE MARROW MESENCHYMAL STROMAL CELLS CYTOKINE-PRODUCING ACTIVITY ON MOBILIZATION OF HEMATOPOIETIC STEM CELLS

Poponina E.A., Pestrikova A.O., Nazarova E.L., Isaeva N.V., Fokina E.S., Endakova A.I., Minaeva N.V.

Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russian Federation

Abstract. Hematopoietic stem cell transplantation is used to treat hemoblastoses and other diseases. To this purpose, autologous cells, or allogeneic cells from a healthy related or unrelated donor are used, depending on the diagnosis. Sufficient amounts of harvested hematopoietic cells are required for successful transplantation. Their release from bone marrow to peripheral blood is commonly stimulated by granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) then followed by leukapheresis. Hematopoietic cells may leave the bone marrow niche formed by the cells of stromal microenvironment when the contact bonds become weaker. Mesenchymal stromal cells regulate the release of hematopoietic precursors by producing cytokines and other biologically active substances. Therefore, the study of functional properties of bone marrow mesenchymal cells may be helpful in resolving the problem of “poor mobilizers” among patients with multiple myeloma. The aim of our study was to estimate mobilization of hematopoietic stem cells depending on the mesenchymal stromal cell cytokine production in donors and patients with multiple myeloma.

The yields of hematopoietic progenitors were studied in 10 donors (median age 27 years) and 18 patients with multiple myeloma (median age 57 years). In donors, the release of hematopoietic stem cells into the blood was stimulated by subcutaneous administration of G-CSF at a dose of 10 $\mu\text{g/kg/day}$, in patients, with vinorelbine at a dose of 35 mg/m^2 , followed by administration of G-CSF (10 $\mu\text{g/kg/day}$ subcutaneously). Mesenchymal stromal cells were cultured from bone marrow taken before the mobilization. The content of interleukins IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α and IFN γ in the culture supernatants was studied by enzyme-linked immunosorbent assay (Vector-Best, Novosibirsk).

Patients with multiple myeloma were characterized by high secretion of the pro-inflammatory cytokine IL-2 (4.70 pg/mL vs 3.55 pg/mL in donors, $p = 0.003$) and low IFN γ (0.41 pg/mL vs 2.14 pg/mL in healthy, $p < 0.001$). However, no relationships were found between the cytokine levels and the yields of hematopoietic stem cells. The present study showed that the IL-8 secretion by stromal cells was lower in patients with ineffective harvesting of hematopoietic precursors (308.08 pg/mL vs 561.29 pg/mL in donors, $p = 0.04$).

Our results are consistent with the literature data on the important role of IL-8 in mobilization of hematopoietic stem cells, thus allowing us to consider IL-8 an informative marker to predict insufficient yields of hematopoietic precursors.

Keywords: mesenchymal stromal cells, hematopoietic stem cells, cytokines, bone marrow, mobilization, neutrophils, multiple myeloma

Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является важным этапом терапии больных гемобластозами. Аутологичная трансплантация ГСК (ТГСК) выполняется с использованием собственных гемопоэтических клеток

пациента после проведения высокодозной химиотерапии для восстановления функций костного мозга, преимущественно у пациентов с множественной миеломой (ММ), а также с лимфомами. При аллогенной ТГСК больному вводится материал, полученный от гистосовместимых нерод-

ственных доноров-добровольцев или родственных доноров [3].

Успех трансплантации зависит от многих факторов, в том числе от количества, качества и функциональной активности заготовленных ГСК [5]. Гемопоэтические предшественники собираются из периферической крови методом лейкофереза, для их выхода из костного мозга в сосудистое русло применяется гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF). В спокойном состоянии ГСК находятся в костномозговой нише, образованной стромальным микроокружением и регулирующей их рост, выживание, дифференцировку, а также способность к мобилизации в кровь.

Известно, что заготовка аутологичных ГСК у пациентов с ММ не всегда происходит в количестве, достаточном для проведения последующей трансплантации. Согласно литературным данным, частота «неудачных» мобилизаций у больных ММ варьирует от 5 до 40% [1]. В качестве предикторов неэффективности сбора ГСК выступают возраст старше 60 лет, наличие сопутствующей патологии, активная стадия заболевания, состав и объем ранее проведенной химиотерапии [8]. Учитывая, что за выход гемопоэтических предшественников в кровь отвечает стромальное микроокружение костного мозга, представляет интерес исследовать особенности функционального состояния клеток стромы у больных ММ и доноров ГСК.

Цель — оценить эффективность мобилизации гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в зависимости от цитокинпродуцирующей способности мезенхимальных стромальных клеток (МСК) костного мозга у доноров и пациентов с ММ.

Материалы и методы

Заготовка ГСК выполнена у 10 доноров и 18 пациентов с ММ. Возраст доноров составил от 14 до 48 лет (медиана — 27 лет), больных — от 41 до 68 лет (медиана — 57 лет). У доноров ГСК выход гемопоэтических предшественников в периферическую кровь стимулировали подкожным введением препарата G-CSF в дозе 10 мкг/кг/сут. Больные ММ получали винорельбин в дозе 35 мг/м² поверхности тела с последующим назначением препарата G-CSF (10 мкг/кг/сут подкожно). До заготовки ГСК пациенты с ММ прошли от 4 до 10 курсов терапии по схеме VCD, либо до 4 курсов по схеме PAD. Мониторинг уровня ГСК в периферической крови выполняли ежедневно, при достижении количества 10 и более клеток в мкл проводили аппаратный лейкоцитаферез с применением клеточного сепаратора Spectra Optia (Terumo BCT, США). ГСК идентифицировали и подсчитывали по протоколу ISHAGE на основании экспрессии маркера CD34 методом

лазерной проточной цитофлуориметрии (BD FACS Canto II, Becton Dickinson, США).

МСК получали из костного мозга, взятого путем пункции задней ости подвздошной кости под местной анестезией согласно общепринятой методике до начала мобилизации ГСК. Миелокариоциты изолировали центрифугированием на градиенте плотности Lympholite ($\rho = 1,077$) (Cedarlane, Канада), при 400 g 20 мин, при температуре 22 ± 1 °C. Культивирование прикрепившихся к пластиковой поверхности клеток осуществляли в среде α MEM (StemCells, Канада), содержащей богатую тромбоцитами плазму (4%), гепарин (Sigma, США, 2 Ед/мл), L-глутамин 2 мМ (StemCells, Канада) в стандартных условиях 5% углекислого газа и температуре 37 °C до покрытия порядка 80-90% культуральной поверхности. Далее клетки открепляли от поверхности пластика, добавляя в культуральные флаконы 0,25%-ный раствор трипсина с последующим сбором содержимого.

Полученные клетки имели веретеновидную форму и обладали адгезией к пластику, характерным было наличие поверхностных маркеров CD44, CD105, CD73, CD90, отсутствие CD34, CD45, CD31, CD54, CD117, CD133 и HLA-DR. Иммунофенотип МСК определяли методом лазерной проточной цитофлуориметрии (BD FACS Canto II, Becton Dickinson, США).

Уровни интерлейкинов IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α и IFN γ оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа в питательной среде культур МСК. Для определения концентраций указанных цитокинов использовали наборы реагентов производства АО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск), с регистрацией результатов с помощью полуавтоматического анализатора Тесан (Австрия).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы Microsoft Office Excel. Количественные различия показателей в группах оценивали, используя непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия считали значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты спонтанной продукции цитокинов в супернатантах культур МСК доноров и больных ММ представлены в таблице 1.

Как у доноров, так и у пациентов отмечались высокие уровни IL-6 и IL-8, концентрации остальных цитокинов были значительно ниже. Сравнение показателей продукции цитокинов в группах здоровых лиц и больных ММ продемонстрировало повышенную секрецию провоспалительного цитокина IL-2 у пациентов (4,70 пг/мл vs 3,55 пг/мл у здоровых лиц, $p = 0,003$). Помимо этого, у больных выявлена тенденция к снижению

продукции IL-10, обладающего противовоспалительной активностью (4,54 пг/мл vs 10,16 пг/мл, $p = 0,200$). Таким образом, в супернатантах МСК у пациентов с ММ отмечался сдвиг баланса цитокинов в провоспалительную сторону.

Несмотря на характерные изменения в продукции цитокинов стромальными клетками костного мозга, неэффективная мобилизация наблюдалась только у 22,2% (4 из 18) пациентов. У данных лиц за 3 афереза не заготовлено оптимальное для проведения трансплантации количество ГСК ($Me = 3,25 \times 10^6$ CD34⁺ клеток/кг). Оптимальным числом CD34⁺ для трансплантации считается $4-5 \times 10^6$ клеток/кг [5]. У остальных 14 больных (78,8%) успешно получено достаточное количество ГСК ($Me = 12,25 \times 10^6$ CD34⁺ клеток/кг за 2 афереза), что сопоставимо с результатами заготовки у здоровых лиц ($Me = 9,20 \times 10^6$ CD34⁺ клеток/кг за 1-2 афереза).

Результаты продукции цитокинов клетками стромы при различной эффективности мобилизации ГСК у пациентов с ММ представлены в таблице 2.

При изучении показателей в группе больных ММ с неэффективной заготовкой ГСК выявлено статистически значимое снижение продукции культурой МСК IL-8 (308,08 пг/мл vs 561,29 пг/мл у доноров, $p = 0,04$).

G-CSF стимулирует мобилизацию ГСК не путем прямого воздействия, а опосредованно, через микроокружение [4]. Чтобы произошел выход

ГСК в кровоток, их контакт с мезенхимальной нишей должен быть нарушен. За последние два десятилетия был идентифицирован ряд удерживающих факторов, наиболее значимыми из которых являются механизм молекулярной адгезии (VLA)-4/VCAM1 и хемоаттрактивное взаимодействие CXCL12/CXCR4 [2]. Введение G-CSF вызывает экспансию нейтрофилов и их предшественников, стимуляцию макрофагов костного мозга, периферической симпатической нервной системы, остеоцитов. В результате действия протеолитических ферментов нейтрофилов разрываются удерживающие связи, уменьшается выработка мезенхимальными клетками CXCL12. Экспрессия молекул адгезии МСК регулируется в том числе путем секреции ими различных биологически активных веществ, цитокинов. В совокупности все это приводит к изменению ниши костного мозга и последующему выходу ГСК в периферическую кровь. Настоящее исследование показало, что у больных ММ с неэффективной заготовкой гемопоэтических предшественников снижена секреция стромальными клетками IL-8. Полученные результаты согласуются с литературными данными о важной роли IL-8 в мобилизации ГСК. Он представляет собой цитокин, участвующий в хемотаксисе и активации нейтрофилов, вызывает индукцию высвобождения ферментов и продукцию токсичных метаболитов в нейтрофилах. IL-8 ранее был известен как белок, активирующий нейтрофилы (NAP-1), он

ТАБЛИЦА 1. ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ ДОНОРОВ И БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, Me ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$)

TABLE 1. CYTOKINE PRODUCTION BY DONOR'S AND MULTIPLE MYELOMA PATIENT'S MESENCHYMAL STROMAL CELLS, Me ($Q_{0,25}-Q_{0,75}$)

Цитокин Cytokine	Концентрация в супернатанте, пг/мл Supernatant level, pg/mL		p
	Доноры Donors n = 10	Больные ММ Patients with MM n = 18	
IL-1 β	2,88 (1,84-3,28)	1,94 (1,91-2,44)	0,195
IL-2	3,55 (1,88-4,45)	4,70 (4,55-4,95)	0,003
IL-4	3,61 (2,89-4,69)	3,96 (3,39-4,79)	0,792
IL-6	709,09 (653,73-762,73)	730,16 (717,80-739,65)	0,564
IL-8	561,29 (473,84-633,95)	459,44 (341,03-555,20)	0,119
IL-10	10,16 (4,13-17,44)	4,54 (1,34-7,26)	0,157
TNF α	4,09 (2,87-4,34)	4,19 (4,10-4,25)	0,487
IFN γ	2,14 (1,60-3,81)	0,41 (0,03-1,01)	< 0,001

ТАБЛИЦА 2. ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ ПРИ ЭФФЕКТИВНЫХ И НЕЭФФЕКТИВНЫХ ЗАГОТОВКАХ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

TABLE 2. CYTOKINE PRODUCTION BY MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN EFFECTIVE AND INEFFECTIVE HEMATOPOIETIC STEM CELLS YIELDS, Me ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$)

Цитокин Cytokine	Концентрация в супернатанте, пг/мл Supernatant level, pg/mL				
	Доноры Donors n = 10	Эффективная мобилизация Sufficient yields n = 14	p*	Неэффективная мобилизация Insufficient yields n = 4	p*
IL-1 β	2,88 (1,84-3,28)	1,95 (1,93-2,45)	0,138	1,83 (1,68-2,06)	0,349
IL-2	3,55 (1,88-4,45)	4,77 (4,39-4,95)	0,005	4,61 (4,56-4,74)	0,040
IL-4	3,61 (2,89-4,69)	4,12 (3,68-4,93)	0,482	3,19 (2,62-3,91)	0,396
IL-6	709,09 (653,73-762,73)	731,29 (722,99-738,74)	0,933	716,83 (706,23-730,54)	0,539
IL-8	561,29 (473,84-633,95)	525,15 (371,58-557,05)	0,306	308,08 (125,43-453,17)	0,040
IL-10	10,16 (4,13-17,44)	5,37 (3,20-9,54)	0,364	1,73 (0,00-3,85)	0,056
TNF α	4,09 (2,87-4,34)	4,23 (4,13-4,27)	0,365	4,09 (4,04-4,11)	0,944
IFN γ	2,14 (1,60-3,81)	0,41 (0,03-1,01)	< 0,001	0,44 (0,16-1,07)	0,007

Примечание. p – между показателями группы доноров и пациентов с эффективной / неэффективной мобилизацией.

Note. p, between indicators of the group of donors and patients with sufficient / insufficient yields.

продуцируется различными клетками (моноцитами, нейтрофилами, фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками и другими) в ответ на стимуляцию липополисахаридами, TNF α , GM-CSF [7]. Исследования на животных подтвердили мобилизующие свойства IL-8, даже однократное введение данного цитокина приводило к выходу гемопоэтических предшественников в кровотоки [6].

Заключение

Таким образом, IL-8 можно рассматривать как информативный предиктор возможности получения оптимального количества заготавливаемых ГСК у больных ММ. Низкий уровень его секреции клетками мезенхимы костного мозга ассоциируется с неэффективной мобилизацией ГСК.

Список литературы / References

1. Кострома И.И., Жернякова А.А., Чубукина Ж.В., Запорева И.М., Тиранова С.А., Сельцер А.В., Семенова Н.Ю., Бессмельцев С.С., Чечеткин А.В., Грицаев С.В. Заготовка гемопоэтических стволовых клеток у больных множественной миеломой: влияние предшествующей аутоТГСК терапии леналидомидом и режима мобилизации // Клиническая онкогематология, 2018. Т. 11, № 2. С. 192-197. [Kostroma I.I., Zhernyakova A.A., Chubukina Zh.V., Zapreeva I.M., Tiranova S.A., Seltser A.V., Semenova N.Yu., Bessmeltsev S.S., Chechetkin A.V., Gritsaev S.V. Hematopoietic stem cell collection in multiple myeloma patients: influence of the lenalidomide-based therapy and mobilization regimen prior to auto-HSCT. *Klinicheskaya onkogematologiya = Clinical Oncohematology*, 2018, Vol. 11, no. 2, pp. 192-197. (In Russ.)]
2. Ругаль В.И., Бессмельцев С.С., Семенова Н.Ю., Грицаев С.В., Кострома И.И., Енукашвили Н.И., Чубарь А.В., Иволгин Д.А. Характеристика микроокружения костного мозга при множественной миеломе до и после терапии // Сибирский научный медицинский журнал, 2019. Т. 39, № 1. С. 112-118. [Rugal V.I., Bessmeltsev S.S., Semenova N.Yu., Gritsaev S.V., Kostroma I.I., Enukashvili N.I., Chubar A.V., Ivogin D.A. Characteristics of bone marrow microenvironment in multiple myeloma before and after treatment. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*, 2019, Vol. 39, no. 1, pp. 112-118. (In Russ.)]

3. Федык О.В., Саржевский В.О., Мельниченко В.Я., Дубинина Ю.Н., Мочкин Н.Е., Смирнова Е.Г., Колесникова Д.С., Банникова А.Е. Высокодозная химиотерапия и аутологичная трансплантация у пациентов с лимфомами и множественной миеломой: всем ли удастся получить достаточное количество периферических стволовых кроветворных клеток? // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова. Онкогематология, 2018. Т. 13, № 3. С. 67-71. [Fedyk O.V., Sarzhevskiy V.O., Melnichenko V.Ya., Dubinina Yu.N., Mochkin N.E., Smirnova E.G., Kolesnikova D.S., Bannikova A.E. Autologous transplantation in patients with lymphoproliferative diseases: does everyone manage to get a sufficient number of peripheral hematopoietic stem cells? *Vestnik Natsionalnogo mediko-khirurgicheskogo Tsentra im. N.I. Pirogova. Onkogematologiya = Bulletin of Pirogov National Medical and Surgical Center*, 2018, Vol. 13, no. 3, pp. 67-71. (In Russ.)]
4. Bendall L.J., Bradstock K.F. G-CSF: From granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent. *Cytokine Growth Factor Rev.*, 2014, Vol. 25, no. 4, pp. 355-367.
5. Carreras E., Dufour C., Mohty M., Kröger N., editors. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies* [Internet]. 7th ed. Cham (CH): Springer; 2019.
6. Laterveer L., Lindley I.J.D., Hamilton M.S., Willemze R., Fibbe W.E. Interleukin-8 induces rapid mobilization of hematopoietic stem cells with radioprotective capacity and long-term myelolymphoid repopulating ability. *Blood*, 1995, Vol. 85, Iss. 8, pp. 2269-2275.
7. Matsushima K., Yang D., Oppenheim J.J. Interleukin-8: An evolving chemokine. *Cytokine*, 2022, Vol. 153, 155828. doi: 10.1016/j.cyt.2022.155828.
8. Morris C.L., Siegel E., Barlogie B., Cottler-Fox M., Lin P., Fassas A., Zangari M., Anaissie E., Tricot G. Mobilization of CD34⁺ cells in elderly patients (>= 70 years) with multiple myeloma: influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regimen. *Br. J. Haematol.*, 2003, Vol. 120, pp. 413-423.

Авторы:

Попонина Е.А. — к.м.н., заведующая лабораторией клеточных технологий ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров, Россия

Пестрикова А.О. — лаборант-исследователь лаборатории клеточных технологий ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров, Россия

Назарова Е.Л. — к.м.н., заведующая лабораторией клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров, Россия

Исаева Н.В. — к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров, Россия

Фокина Е.С. — к.м.н., врач-гематолог взрослого отделения гематологии и химиотерапии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров, Россия

Эндакова А.И. — врач-гематолог взрослого отделения гематологии и химиотерапии ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров, Россия

Минаева Н.В. — к.м.н., заместитель директора по лечебной работе ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», г. Киров, Россия

Authors:

Poponina E.A., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Cell Technologies, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russian Federation

Pestrikova A.O., Laboratory Assistant Researcher, Laboratory of Cell Technologies, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russian Federation

Nazarova E.L., PhD (Medicine), Head, Laboratory of Cell and Molecular Immunology, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russian Federation

Isaeva N.V., PhD (Biology), Senior Research Associate, Laboratory of Cell and Molecular Immunology, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russian Federation

Fokina E.S., PhD (Medicine), Hematologist, Adult Department of Hematology and Chemotherapy, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russian Federation

Endakova A.I., Hematologist, Adult Department of Hematology and Chemotherapy, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russian Federation

Minaeva N.V., PhD (Medicine), Deputy Director for Clinics, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Kirov, Russian Federation.

Поступила 28.11.2022
Отправлена на доработку 16.12.2022
Принята к печати 16.02.2023

Received 28.11.2022
Revision received 16.12.2022
Accepted 16.02.2023