

**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.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский  
научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови  
Федерального медико-биологического агентства»

**AN EFFECT OF THE BONE MARROW MESENCHYMAL STROMAL  
CELL CYTOKINE-PRODUCING ACTIVITY ON HEMATOPOIETIC  
STEM CELLS YIELDS**

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

The Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of  
Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency

**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/м<sup>2</sup> 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 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$  в супернатантах методом твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов 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- $\gamma$  (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

**Abstract.** Hematopoietic stem cell transplantation is used to treat hemoblastoses and other diseases. Depending on the diagnosis, patient autologous cells or allogeneic cells from a healthy related or unrelated donor are used. A sufficient count of harvested hematopoietic cells is necessary for successful transplantation. Hematopoietic stem cell egress from bone marrow into peripheral

blood stimulated by granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) followed by leukapheresis is widely used. Hematopoietic cells leave the bone marrow niche formed by the stromal microenvironment after disrupting holding ties. 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 help in solving an issue of “poor” mobilization in some patients with multiple myeloma.

The aim of the 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 hematopoietic progenitor yield was examined 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 subcutaneously administered G-CSF at a dose of 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$ , in patients - vinorelbine at a dose of 35  $\text{mg}/\text{m}^2$  followed by administered G-CSF (10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{day}$  subcutaneously). Bone marrow-derived mesenchymal stromal cells were cultured prior to mobilization. The level of supernatant interleukins IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  assessed 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  $\text{pg}/\text{ml}$  vs 3.55  $\text{pg}/\text{ml}$  in donors,  $p=0.003$ ) and low IFN- $\gamma$  (0.41  $\text{pg}/\text{ml}$  vs 2.14  $\text{pg}/\text{ml}$  in healthy,  $p<0.001$ ), but no relationship was found between these cytokines and the hematopoietic stem cell yield. Thus, we showed that patients with ineffective hematopoietic precursors harvesting had low stromal cell IL-8 secretion (308.08  $\text{pg}/\text{ml}$  vs 561.29  $\text{pg}/\text{ml}$  in donors,  $p=0.04$ ).

Our results are consistent with the literature data regarding a crucial role of IL-8 in mobilization of hematopoietic stem cells allowing to consider IL-8 as an informative marker for predicting insufficient hematopoietic precursor cell yields.

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

1           **Введение.**

2           Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) является  
3           важным этапом терапии больных гемобластозами. Аутологичная  
4           трансплантация ГСК (ТГСК) выполняется с использованием собственных  
5           гемопоэтических клеток пациента после проведения высокодозной  
6           химиотерапии для восстановления функций костного мозга, преимущественно  
7           у пациентов с множественной миеломой (ММ), а также с лимфомами. При  
8           аллогенной ТГСК больному вводится материал, полученный от  
9           гистосовместимых неродственных доноров-добровольцев или родственных  
10          доноров [3].

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

20          Известно, что заготовка аутологичных ГСК у пациентов с ММ не всегда  
21          происходит в количестве, достаточном для проведения последующей  
22          трансплантации. Согласно литературным данным, частота «неудачных»  
23          мобилизаций у больных ММ варьирует от 5 до 40% [1]. В качестве  
24          предикторов неэффективности сбора ГСК выступают возраст старше 60 лет,  
25          наличие сопутствующей патологии, активная стадия заболевания, состав и  
26          объем ранее проведенной химиотерапии [8]. Учитывая, что за выход  
27          гемопоэтических предшественников в кровь отвечает стромальное

28 микроокружение костного мозга, представляет интерес исследовать  
29 особенности функционального состояния клеток стромы у больных ММ и  
30 доноров ГСК.

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

35

36 Материалы и методы

37 Заготовка ГСК выполнена у 10 доноров и 18 пациентов с ММ. Возраст  
38 доноров составил от 14 до 48 лет (медиана – 27 лет), больных – от 41 до 68 лет  
39 (медиана – 57 лет). У доноров ГСК выход гемопоэтических предшественников  
40 в периферическую кровь стимулировали подкожным введением препарата G-  
41 CSF в дозе 10 мкг/кг/сут. Больные ММ получали винорельбин в дозе 35 мг/м<sup>2</sup>  
42 поверхности тела с последующим назначением препарата G-CSF (10  
43 мкг/кг/сут подкожно). До заготовки ГСК пациенты с ММ прошли от 4 до 10  
44 курсов терапии по схеме VCD, либо до 4 курсов по схеме PAD. Мониторинг  
45 уровня ГСК в периферической крови выполняли ежедневно, при достижении  
46 количества 10 и более клеток в мкл проводили аппаратный лейкоцитаферез с  
47 применением клеточного сепаратора Spectra Optia (Terumo BCT, США). ГСК  
48 идентифицировали и подсчитывали по протоколу ISHAGE на основании  
49 экспрессии маркера CD34 методом лазерной проточной цитофлуориметрии  
50 (BD FACS Canto II, Becton Dickinson and Company, США).

51 МСК получали из костного мозга, взятого путем пункции задней оси  
52 подвздошной кости под местной анестезией согласно общепринятой методике  
53 до начала мобилизации ГСК. Миелокарициты изолировали  
54 центрифугированием на градиенте плотности Lympholite ( $\rho=1,077$  «Cedarlane»,



55 Канада), при 400 g 20 мин, при температуре  $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ . Культивирование  
56 прикрепившихся к пластиковой поверхности клеток осуществляли в среде  
57  $\alpha$ MEM (StemCells, Канада), содержащей богатую тромбоцитами плазму (4%),  
58 гепарин (Sigma, США, 2 Ед/мл), L-глутамин 2 мМ (StemCells, Канада) в  
59 стандартных условиях 5% углекислого газа и температуре  $37^{\circ}\text{C}$  до покрытия  
60 порядка 80 – 90% культуральной поверхности. Далее клетки открепляли от  
61 поверхности пластика, добавляя в культуральные флаконы 0,25 % раствор  
62 трипсина с последующим сбором содержимого.

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

68 Уровни интерлейкинов IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$  и IFN-  
69  $\gamma$  оценивали методом твердофазного иммуноферментного анализа в  
70 питательной среде культур МСК. Для определения концентраций указанных  
71 цитокинов использовали наборы реагентов производства АО «Вектор-Бест»  
72 (г. Новосибирск), с регистрацией результатов с помощью  
73 полуавтоматического анализатора «Тесан» (Австрия).

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

78

79 Результаты и обсуждение

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

82

83           **ТАБЛИЦА           1.           ПРОДУКЦИЯ           ЦИТОКИНОВ**  
84 **МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ ДОНОРОВ**  
85 **И БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**

86

87           Как у доноров, так и у пациентов отмечались высокие уровни IL-6 и IL-  
88 8, концентрации остальных цитокинов были значительно ниже. Сравнение  
89 показателей продукции цитокинов в группах здоровых лиц и больных ММ  
90 продемонстрировало повышенную секрецию провоспалительного цитокина  
91 IL-2 у пациентов (4,70 пг/мл vs 3,55 пг/мл у здоровых лиц,  $p=0,003$ ). Помимо  
92 этого, у больных выявлена тенденция к снижению продукции IL-10,  
93 обладающего противовоспалительной активностью (4,54 пг/мл vs 10,16 пг/мл,  
94  $p=0,200$ ). Таким образом, в супернатантах МСК у пациентов с ММ отмечался  
95 сдвиг баланса цитокинов в провоспалительную сторону.

96           Несмотря на характерные изменения в продукции цитокинов  
97 стромальными клетками костного мозга, неэффективная мобилизация  
98 наблюдалась только у 22,2% (4 из 18) пациентов. У данных лиц за 3 афереза  
99 не заготовлено оптимальное для проведения трансплантации количество ГСК  
100 ( $Me=3,25 \cdot 10^6$  CD34+клеток/кг). Оптимальным числом CD34+ для  
101 трансплантации считается  $4-5 \cdot 10^6$  клеток/кг [5]. У остальных 14 больных  
102 (78,8%) успешно получено достаточное количество ГСК ( $Me=12,25 \cdot 10^6$   
103 CD34+клеток/кг за 2 афереза), что сопоставимо с результатами заготовки у  
104 здоровых лиц ( $Me=9,20 \cdot 10^6$  CD34+клеток/кг за 1-2 афереза).

105           Результаты продукции цитокинов клетками стромы при различной  
106 эффективности мобилизации ГСК у пациентов с ММ представлены в таблице  
107 2.

108            **ТАБЛИЦА            2.            ПРОДУКЦИЯ            ЦИТОКИНОВ**  
109 **МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ            СТРОМАЛЬНЫМИ            КЛЕТКАМИ            ПРИ**  
110 **ЭФФЕКТИВНЫХ            И            НЕЭФФЕКТИВНЫХ            ЗАГОТОВКАХ**  
111 **ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК**

112

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

116            G-CSF стимулирует мобилизацию ГСК не путем прямого воздействия, а  
117 опосредованно, через микроокружение [4]. Чтобы произошел выход ГСК в  
118 кровотоки, их контакт с мезенхимальной нишей должен быть нарушен. За  
119 последние два десятилетия был идентифицирован ряд удерживающих  
120 факторов, наиболее значимыми из которых являются механизм молекулярной  
121 адгезии (VLA)-4/VCAM1 и хемоаттрактивное взаимодействие  
122 CXCL12/CXCR4 [2]. Введение G-CSF вызывает экспансию нейтрофилов и их  
123 предшественников, стимуляцию макрофагов костного мозга, периферической  
124 симпатической нервной системы, остеоцитов. В результате действия  
125 протеолитических ферментов нейтрофилов разрываются удерживающие  
126 связи, уменьшается выработка мезенхимальными клетками CXCL12.  
127 Экспрессия молекул адгезии МСК регулируется в том числе путем секреции  
128 ими различных биологически активных веществ, цитокинов. В совокупности  
129 всё это приводит к изменению ниши костного мозга и последующему выходу  
130 ГСК в периферическую кровь. Настоящее исследование показало, что у  
131 больных ММ с неэффективной заготовкой гемопоэтических  
132 предшественников снижена секреция стромальными клетками IL-8.  
133 Полученные результаты согласуются с литературными данными о важной  
134 роли IL-8 в мобилизации ГСК. Он представляет собой цитокин, участвующий

135 в хемотаксисе и активации нейтрофилов, вызывает индукцию высвобождения  
136 ферментов и продукцию токсичных метаболитов в нейтрофилах. IL-8 ранее  
137 был известен как белок, активирующий нейтрофилы (NAP-1), он  
138 продуцируется различными клетками (моноцитами, нейтрофилами,  
139 фибробластами, эпителиальными и эндотелиальными клетками и другими) в  
140 ответ на стимуляцию липополисахаридами,  $TNF\alpha$ , GM-CSF [7]. Исследования  
141 на животных подтвердили мобилизующие свойства IL-8, даже однократное  
142 введение данного цитокина приводило к выходу гемопоэтических  
143 предшественников в кровотоки [6].

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

ТАБЛИЦЫ

**ТАБЛИЦА 1. ПРОДУКЦИЯ ЦИТОКИНОВ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫМИ СТРОМАЛЬНЫМИ КЛЕТКАМИ ДОНОРОВ И БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ**  
**TABLE 1. DONOR- AND MULTIPLE MYELOMA PATIENT- DERIVED MESENCHYMAL STROMAL CELL CYTOKINE PRODUCTION**

Цитокин Cytokine	Концентрация в супернатанте, пг/мл Supernatant level, pg/ml		p
	Доноры Donors n = 10	Больные ММ Patients with ММ n=18	
	Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	
IL-1 $\beta$	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- $\alpha$	4,09 (2,87; 4,34)	4,19 (4,10; 4,25)	0,487
IFN- $\gamma$	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**

**TABLE 2. CYTOKINE PRODUCTION BY MESENCHYMAL STROMAL CELLS IN EFFECTIVE AND INEFFECTIVE HEMATOPOIETIC STEM CELLS YIELDS**

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*
	Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )		Me (Q <sub>0,25</sub> -Q <sub>0,75</sub> )	
IL-1 $\beta$	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; 3,85)	0,056
TNF- $\alpha$	4,09 (2,87; 4,34)	4,23 (4,13; 4,27)	0,365	4,09 (4,04; 4,11)	0,944
IFN- $\gamma$	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

Comments: p-value – showed to compare parameters between donors and patients with sufficient/in sufficient yields.

## ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ\_МЕТАДААННЫЕ

### Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

**Попонина Елена Александровна**, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией клеточных технологий, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России). Адрес для переписки: Россия, 610027, Кировская область, г. Киров, ул. Красноармейская, д.72. Телефон: +7(8332) 67-33-87; моб. +7 (922) 947-07-42; e-mail: [poponinaea@niiigpk.ru](mailto:poponinaea@niiigpk.ru)

**Poponina Elena**, MD, PhD, The Head of Laboratory of Cell Technologies, The Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency (KRIHBT); Russian Federation, 610027, Kirov region, Kirov, Krasnoarmeyskaya str., 72; Телефон: +7(8332) 67-33-87; моб. +7 (922) 947-07-42; e-mail: [poponinaea@niiigpk.ru](mailto:poponinaea@niiigpk.ru)

### Блок 2. Информация об авторах

**Пестрикова Анастасия Олеговна**, лаборант-исследователь лаборатории клеточных технологий, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России).

Pestrikova Anastasiya, Laboratory Assistant Researcher of Laboratory of Cell Technologies, The Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency (KRIHBT);

**Назарова Елена Львовна**, кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией клеточной и молекулярной иммунологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России).

Nazarova Elena, MD, PhD, The Head of Laboratory of Cell and Molecular Immunology, The Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency (KRIHBT);

**Исаева Наталья Васильевна**, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной иммунологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России).

Isaeva Natalia, PhD, Senior Researcher of Laboratory of Cell and Molecular Immunology, The Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency (KRIHBT);



**Фокина Елена Сергеевна**, кандидат медицинских наук, врач-гематолог взрослого отделения гематологии и химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России).

Fokina Elena, MD, PhD, Hematologist of the Adult Department of Hematology and Chemotherapy, The Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency (KRINBT);

**Эндакова Анастасия Игоревна**, врач-гематолог взрослого отделения гематологии и химиотерапии, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России).

Endakova Anastasiya, Hematologist of the Adult Department of Hematology and Chemotherapy, The Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency (KRINBT);

**Минаева Наталья Викторовна**, кандидат медицинских наук, заместитель директора по лечебной работе, Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России).

Minaeva Natalia, MD, PhD, deputy director for medical work, The Federal State-Financed Scientific Institution Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion under the Federal Medical Biological Agency (KRIHBT).

### **Блок 3. Метаданные статьи**

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

AN EFFECT OF THE BONE MARROW MESENCHYMAL STROMAL CELL  
CYTOKINE-PRODUCING ACTIVITY ON HEMATOPOIETIC STEM CELLS  
YIELDS

#### **Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:**

ЦИТОКИНЫ СТРОМЫ КМ И ЗАГОТОВКА ГСК  
CYTOKINES OF BONE MARROW STROMA AND HSC YIELD

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

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

#### **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ**

Количество страниц текста – 5, количество таблиц – 2, количество рисунков –  
0.

28.11.2022

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер ссылки	Авторы, название публикации и источника, где она опубликована, выходные данные	ФИО, название публикации и источника на английском	Полный интернет-адрес (URL) цитируемой статьи или её doi
1	Кострома И.И., Жернякова А.А., Чубукина Ж.В., Запреева 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	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. Clinical oncohematology, 2018, Vol.11, no.2, pp.192–197	DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-2-192-197

	онкогематология. - 2018. - Т.11, №2. - С. 192-197		
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., Eukashvili N.I., Chubar A.V., Ivolgin D.A. Characteristics of bone marrow microenvironment in multiple myeloma before and after treatment. Siberian Scientific Medical Journal, 2019, Vol.39, no.1, pp. 112-118	<a href="https://doi.org/10.15372/SSMJ20190116">https://doi.org/10.15372/SSMJ20190116</a>
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	Fedyk O.V., Sarzhevskij 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	DOI: 10.25881/BPNMSC.2018.23.56.014

	<p>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</p>	<p>manage to get a sufficient number of peripheral hematopoietic stem cells? Vestnik Nacional'nogo mediko-hirurgicheskogo Centra im. N.I. Pirogova – Bulletin of Pirogov National Medical &amp; Surgical Center, 2018, Vol.13, no.3, pp.67–71</p>	
4	<p>Bendall L.J., Bradstock K.F. G-CSF: From granulopoietic stimulant to bone marrow stem cell mobilizing agent. Cytokine &amp; Growth Factor Reviews, 2014, Vol. 25, no. 4, pp. 355-367</p>	-	<p><a href="https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.011">https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.011</a></p>
5	<p>Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, editors. The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular</p>	-	<p>DOI: 10.1007/978-3-030-02278-5</p>

	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, Issue 8, pp. 2269-2275	-	<a href="https://doi.org/10.1182/blood.V85.8.2269.bloodjournal8582269">https://doi.org/10.1182/blood.V85.8.2269.bloodjournal8582269</a>
7	Matsushima K., Yang D., Oppenheim J.J. Interleukin-8: An evolving chemokine. Cytokine, 2022, Vol. 153, p. 155828	-	<a href="https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155828">https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155828</a>
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	-	doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04107.x.

	myeloma: influence of age, prior therapy, platelet count and mobilization regimen. British journal of haematology. 2003, Vol. 120, pp. 413-423		
--	---	--	--