

## Стимуляторы гемопоэза в лечении и профилактике реакции «трансплантат против хозяина»

А.Д. Ширин<sup>1</sup>, Р.Я. Власенко<sup>1</sup>, Н.Ю. Анисимова<sup>1,2</sup>, К.И. Киргизов<sup>1</sup>, Т.Т. Валиев<sup>1</sup>, Н.Г. Степанян<sup>1</sup>, Т.З. Алиев<sup>1</sup>, Г.Е. Морозевич<sup>3</sup>, О.А. Одарюк<sup>4</sup>, Д.В. Филоненко<sup>5</sup>, Н.Э. Нифантьев<sup>6</sup>, К.М. Новрузов<sup>1</sup>, И.О. Чикилева<sup>1</sup>, М.В. Киселевский<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, Каширское шоссе, 23;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский технологический университет «МИСИС»; Россия, 119049, Москва, Ленинский просп., 4;

<sup>3</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии имени В.Н. Ореховича»; Россия, 119435, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8;

<sup>4</sup>ГБУЗ «Городская поликлиника № 8 Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 119602, Москва, Мичуринский просп., 16;

<sup>5</sup>ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы»; Россия, 111123, Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

<sup>6</sup>ФГБУН «Институт органической химии имени Н.Д. Зелинского Российской академии наук», Россия, 119991, Москва, Ленинский просп., 47

**Контактные данные:** Керям Мурсали оглы Новрузов [nkeryam@gmail.com](mailto:nkeryam@gmail.com)

Режимы кондиционирования, предшествующие трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), часто сопровождаются периодом аплазии, характеризующимся тяжелой нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией. Длительная антибактериальная и иммуносупрессивная терапия больных с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ) усугубляет депрессию гемопоэза. Для коррекции гематологической дисфункции у данных пациентов используют колониестимулирующие факторы, эритропоэтины и агонисты рецепторов тромбопоэтина. Однако эти препараты обладают побочными эффектами, а их стимулирующее действие, как правило, ограничивается одним из ростков кроветворения. Вместе с тем у больных после ТГСК для профилактики и лечения нарушения гемопоэза на фоне РТПХ необходимо применение препаратов, способствующих восстановлению всех ростков гемопоэза. В качестве перспективных препаратов для этой категории больных могут рассматриваться индукторы Toll- и NOD-подобных рецепторов – стимуляторы экстренного гемопоэза. К таким соединениям относятся бактериальные дериваты и сульфатированные поли(олиго)сахариды, способные стимулировать кроветворение, что позволяет рассматривать их как перспективные стимуляторы гемопоэза для лечения и профилактики нарушений иммунного статуса и кроветворения при РТПХ.

**Ключевые слова:** реакция «трансплантат против хозяина», гемопоэз, индукторы Toll-подобных рецепторов, экстренный гемопоэз

**Для цитирования:** Ширин А.Д., Власенко Р.Я., Анисимова Н.Ю., Киргизов К.И., Валиев Т.Т., Степанян Н.Г., Алиев Т.З., Морозевич Г.Е., Одарюк О.А., Филоненко Д.В., Нифантьев Н.Э., Новрузов К.М., Чикилева И.О., Киселевский М.В. Стимуляторы гемопоэза в лечении и профилактике реакции «трансплантат против хозяина». Российский журнал детской гематологии и онкологии 2022;9(4):64–74.

### Информация об авторах

А.Д. Ширин: к.м.н., научный сотрудник лаборатории комбинированной терапии опухолей НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, email: [shirin-anton@mail.ru](mailto:shirin-anton@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-3244-7774>

Р.Я. Власенко: к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [vlasenko2002@bk.ru](mailto:vlasenko2002@bk.ru); <https://orcid.org/0000-0002-3560-001X>

Н.Ю. Анисимова: д.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [n\\_anisimova@list.ru](mailto:n_anisimova@list.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4370-6578>

К.И. Киргизов: к.м.н., заместитель директора по научной и образовательной работе НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [k.kirgizov@ronc.ru](mailto:k.kirgizov@ronc.ru); <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-код: 3803-6370

Т.Т. Валиев: д.м.н., заведующий отделением детской онкологии и гематологии (химиотерапия гемобластозов) № 1 НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [timurvaliev@mail.ru](mailto:timurvaliev@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

Н.Г. Степанян: врач-трансфузиолог отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [nara19922@yandex.ru](mailto:nara19922@yandex.ru); <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

Т.З. Алиев: врач-детский онколог отделения детской онкологии и гематологии с блоком трансплантации костного мозга НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [timaliev118@gmail.com](mailto:timaliev118@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

Г.Е. Морозевич: к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории биосинтеза белков НИИ биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича, e-mail: [galina.morozevich@inst.msk.ru](mailto:galina.morozevich@inst.msk.ru); ResearcherID: ABD-7858-2020

О.А. Одарюк: главный врач Городской поликлиники № 8 ДЗМ, e-mail: [odoxan@mail.ru](mailto:odoxan@mail.ru)

Д.В. Филоненко: к.м.н., старший научный сотрудник отдела общей онкологии МКНЦ им. А.С. Логинова, e-mail: [filonenkodima@mail.ru](mailto:filonenkodima@mail.ru)

Н.Э. Нифантьев: д.х.н., член-корреспондент РАН, профессор, заведующий лабораторией химии гликоконъюгатов ИОХ им. Н.Д. Зелинского, e-mail: [nen@ioc.ac.ru](mailto:nen@ioc.ac.ru); <https://orcid.org/0000-0002-0727-4050>

К.М. Новрузов: лаборант-исследователь лаборатории клеточного иммунитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: [nkeryam@gmail.com](mailto:nkeryam@gmail.com); <https://orcid.org/0000-0002-0773-255X>

И.О. Чикилева: к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории клеточного иммунитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: irinatchikileva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0769-1695>

М.В. Киселевский: д.м.н., профессор, заведующий лабораторией клеточного иммунитета НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, e-mail: kisele@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>

#### Вклад авторов

А.Д. Ширин, М.В. Киселевский, К.И. Киргизов: разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи

Р.Я. Власенко: обзор публикаций по теме статьи, получение данных для анализа

Н.Ю. Анисимова, О.А. Одарюк, Д.В. Филоненко: получение данных для анализа, анализ полученных данных

Т.Т. Валиев, Н.Г. Степанын, Т.З. Алиев, Г.Е. Морозевич, Н.Э. Нифантьев, К.М. Новрузов, И.О. Чикилева: формальный анализ, научное редактирование

## Hematopoietic stimulants in the treatment and prevention of graft-versus-host disease

**A.D. Shirin<sup>1</sup>, R.Ya. Vlasenko<sup>1</sup>, N.Yu. Anisimova<sup>1, 2</sup>, K.I. Kirgizov<sup>1</sup>, T.T. Valiev<sup>1</sup>, N.G. Stepanyan<sup>1</sup>, T.Z. Aliev<sup>1</sup>, G.E. Morozovich<sup>3</sup>, O.A. Odaryuk<sup>4</sup>, D.V. Filonenko<sup>5</sup>, N.E. Nifantiev<sup>6</sup>, K.M. Novruzov<sup>1</sup>, I.O. Chikileva<sup>1</sup>, M.V. Kiselevskiy<sup>1, 2</sup>**

<sup>1</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow, 115478, Russia; <sup>2</sup>National University of Science and Technology "MISIS"; 4 Leninsky Prosp., Moscow, 119049, Russia; <sup>3</sup>V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry; Bld. 8, 10 Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia; <sup>4</sup>City Polyclinic No. 8, Department of Health in Moscow; 16 Michurinsky Prosp., Moscow, 119602, Russia; <sup>5</sup>Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov, Department of Health in Moscow; 86 Shosse Entuziastov, Moscow, 111123, Russia; <sup>6</sup>N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prospect 47, Moscow, 119991, Russia

Conditioning regimens prior to hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) are often accompanied by a period of aplasia characterized by severe neutropenia, anemia, and thrombocytopenia. Long-term antibacterial and immunosuppressive therapy in patients with graft-versus-host disease (GVHD) exacerbates hematopoietic depression. Colony-stimulating factors, erythropoietins, and thrombopoietin receptor agonists are used to correct hematological dysfunction in these patients. However, these drugs have side effects, and their stimulating effect, as a rule, is limited to one of the hematopoietic lineages. At the same time, in patients after HSCT, for the prevention and treatment of hematopoietic disorders against the background of GVHD, it is necessary to use drugs that promote the restoration of all hematopoietic cell lines. Inducers of Toll- and NOD-like receptors, stimulators of emergency hematopoiesis, can be considered as promising drugs for this category of patients. These compounds include bacterial derivatives and sulfated poly(oligo)saccharides capable of stimulating hematopoiesis, which allows us to consider them as promising stimulants of hematopoiesis for the treatment and prevention of disorders of the immune status and hematopoiesis in GVHD.

**Key words:** graft-versus-host disease, hematopoiesis, Toll-like receptor inductors, emergency hematopoiesis

**For citation:** Shirin A.D., Vlasenko R.Ya., Anisimova N.Yu., Kirgizov K.I., Valiev T.T., Stepanyan N.G., Aliev T.Z., Morozovich G.E., Odaryuk O.A., Filonenko D.V., Nifantiev N.E., Novruzov K.M., Chikileva I.O., Kiselevskiy M.V. Hematopoietic stimulants in the treatment and prevention of graft-versus-host disease. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2022;9(4):64–74.

#### Information about the authors

A.D. Shirin: Cand. of Sci. (Med.), Researcher of the Laboratory of Combination Therapy of Tumors at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: shirin-anton@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3244-7774>

R.Ya. Vlasenko: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher of the Laboratory of Cellular Immunity at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: vlasenko2002@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3560-001X>

N.Yu. Anisimova: Dr. of Sci. (Biol.), Leading Researcher of the Laboratory of Cellular Immunity at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: n\_anisimova@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4370-6578>

K.I. Kirgizov: Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific and Educational Work of Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: k.kirgizov@ronc.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>, SPIN-code: 3803-6370

T.T. Valiev: Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pediatric Oncology and Hematology (Chemotherapy of Hemoblastosis) No. 1 of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timurvaliev@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>

N.G. Stepanyan: Transfusiologist of the Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nara19922@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7939-5129>

T.Z. Aliev: Pediatric Oncologist Department of Pediatric Oncology and Hematology with a Bone Marrow Transplant Unit of the Research Institute of Pediatric Oncology and Hematology at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: timaliev118@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1091-1521>

G.E. Morozovich: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Protein Biosynthesis at the V.N. Orekhovich Research Institute of Biomedical Chemistry, e-mail: galina.morozovich@inst.msk.ru; ResearcherID: ABD-7858-2020

O.A. Odaryuk: Head Doctor of City Polyclinic No. 8 Moscow Healthcare Department, e-mail: odoxan@mail.ru

D.V. Filonenko: Cand. of Sci. (Med.), Senior Researcher Department of General Oncology of Moscow Clinical Scientific Center named after A.S. Loginov of the Moscow City Healthcare Department, e-mail: filonenkodima@mail.ru

N.E. Nifantiev: Dr. of Sci. (Chem.), Associate Member of the Russian Academy of Sciences, Professor, Head of the Laboratory for the Chemistry of Glycoconjugates at the N.D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, e-mail: nen@ioc.ac.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0727-4050>

K.M. Novruzov: Laboratory Assistant-Researcher of the Laboratory of Cellular Immunity at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: nkeryam@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-0773-255X>

I.O. Chikileva: Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher of the Laboratory of Cellular Immunity at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: irinatchikileva@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0769-1695>



M.V. Kiselevskiy: Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Cellular Immunity at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia, e-mail: kiselev@inbox.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>

#### Authors' contributions

A.D. Shirin, M.V. Kiselevskiy, K.I. Kirgizov: research design development, review of publications on the topic of the article, data obtained for analysis, analysis of the data obtained, writing the text of the article

R.Ya. Vlasenko: review of publications on the topic of the article, analysis of data obtained

O.A. Odaryuk, N.Yu. Anisimova, D.V. Filonenko: data obtained for analysis, analysis of data obtained

T.T. Valiev, N.G. Stepanyan, T.Z. Aliev, G.E. Morozovich, N.E. Nifantiev, K.M. Novruzov, I.O. Chikileva: formal analysis, scientific editing

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. / **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант РФФИ-комфи: проекты № 17-00-00494, 17-00-00495 и 17-00-00496). / **Funding.** This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (RFBR-comfi grant: projects nos. 17-00-00494, 17-00-00495 and 17-00-00496).

## Введение

Аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) является лечебной опцией при различных заболеваниях, включая определенные иммунодефициты, врожденные нарушения метаболизма и гематологические злокачественные новообразования [1]. Перед трансплантацией реципиент получает режим кондиционирования, состоящий из химио- или химиолучевой терапии, чтобы элиминировать собственную систему кроветворения и создать пространство для донорских гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) и клеток-предшественников. Кроме того, пациентам для предотвращения отторжения донорских клеток иммунной системой хозяина назначаются иммуносупрессанты. После ТГСК восстановление кроветворной и иммунной систем представляет собой сложный процесс, который может занять от нескольких месяцев до нескольких лет [2]. После кондиционирования у реципиентов ГСК часто наступает апластический период, характеризующийся тяжелыми нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией, что приводит к высокому риску инфекционных и геморрагических осложнений [3]. Гемопоэтическая дисфункция, связанная с реакцией «трансплантат против хозяина» (РТПХ), обычно затрагивает не только нейтрофилы и лимфоциты, но и все линии кроветворения, включая эритропоэз и тромбоцитопоэз [4, 5].

Из-за высокого риска смертности от инфекционных осложнений пациенты с РТПХ получают длительную противовирусную, противогрибковую терапию и антибиотики широкого спектра действия [6]. Анемия, лейкопения и тромбоцитопения являются проявлениями токсичности некоторых противовирусных и противогрибковых препаратов [7]. Нарушения кроветворения также служат частым побочным эффектом лечения антибиотиками, независимо от типа используемого препарата [8]. Таким образом, у больных после ТГСК для профилактики и лечения нарушения гемопоэза на фоне РТПХ необходимо применение препаратов, способствующих восстановлению всех линий гемопоэза.

### Стимуляция эритропоэза

Рекомбинантный человеческий эритропоэтин (ЭПО) был признанным средством лечения анемии

при онкологических заболеваниях [9, 10]. Однако его применение после трансплантации стволовых клеток полностью не установлено. Некоторые исследования показали, что использование ЭПО у пациентов после трансплантации периферических ГСК было связано с более быстрым восстановлением гемоглобина и снижением потребности в трансфузиях эритроцит-содержащих сред [11].

Для стимуляции эритропоэза после использования химиопрепаратов и/или лучевой терапии применяют эритропоэзстимулирующие препараты (ЭСП), к которым относят эпоэтины: эпоэтин альфа (Эральфон, Эпрекс, Эпокрин), эпоэтин бета (Рекормон, Эпоэтин бета, Веро-Эпоэтин) и дарбэпоэтин альфа (Аранесп, Bionesp 40). Препараты этих групп могут использоваться при миелодиспластических синдромах (МДС) [12]. Кроме того, они рекомендованы при почечной недостаточности, сопровождающейся снижением продукции эндогенного ЭПО, и могут применяться для терапии симптоматической анемии у взрослых больных с немиелоидными злокачественными новообразованиями.

После ТГСК у большинства пациентов возникает длительная анемия [13]. Учитывая тесную связь между уровнем гемоглобина и качеством жизни, возникает необходимость в восстановлении эритропоэза у этих больных [9]. В нескольких проспективных исследованиях для лечения анемии после ТГСК использовали высокие дозы ЭПО внутривенно, начиная с 1-го дня и продолжая в течение 1–2 мес или до приживления эритроидного трансплантата. Эти исследования не показали значимой эффективности терапии ЭПО [14, 15]. Результаты же другого ретроспективного исследования продемонстрировали, что терапия ЭПО, начинающаяся на 28-й день после аутологичной ТГСК (ауто-ТГСК), была высокоэффективной для увеличения уровня гемоглобина, а внутривенное введение препаратов железа улучшало показатели крови у некоторых пациентов с низким уровнем насыщения трансферрина [16]. Многоцентровое проспективное рандомизированное исследование оценило влияние дарбэпоэтина альфа в сочетании с внутривенным введением препаратов железа на восстановление эритроцитов после ауто-ТГСК. Первый эффективно восстановил кроветворение эритроидного ростка после

ауто-ТГСК при начале введения на 28-й день после трансплантации. Внутривенное введение сахаратного комплекса железа дополнительно улучшало восстановление эритропоэза [17]. Хотя при непосредственном введении препарата и наблюдении за больными в течение нескольких дней параметры безопасности терапии были хорошими, требуется более длительное наблюдение за пациентами, поскольку некоторые метаанализы указывают на повышенную смертность в исследовании и ухудшение общей выживаемости у онкологических больных, получающих ЭСП, особенно при отсутствии сопутствующей химиотерапии (ХТ). С другой стороны, некоторые исследования *in vitro* и на животных моделях выявили возможное влияние железа на рост опухоли [18, 19]. Метаанализы продемонстрировали 1,6-кратное увеличение риска тромбоземболических осложнений при терапии ЭСП у онкологических больных [20].

Однако при высокой концентрации эндогенного ЭПО ( $\geq 500$  ЕД/л) при МДС вероятность ответа на лечение эпоэтинами и дарбэпоэтином незначительная. В этих ситуациях рекомендован к использованию препарат луспатерцепт (Реблосил), который зарегистрирован для лечения больных с бета-талассемией и МДС. Он стимулирует эритропоэз не за счет взаимодействия с рецептором ЭПО (ЕпоR), а путем связывания с эндогенными лигандами суперсемейства трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ), регулирующими эритропоэз на поздней стадии. Считается, что луспатерцепт работает как лигандная ловушка, сдерживающая патологическую сигнализацию Smad2/3, ответственную за неэффективный эритропоэз. Снижение передачи сигналов SMAD приводит к ускоренному созреванию эритроцитов [21]. Наиболее важными нежелательными явлениями, зарегистрированными при применении ЭПО, являются: артериальная гипертензия; церебральные судороги/гипертоническая энцефалопатия; тромбоземболия; дефицит железа; гриппоподобный синдром [22].

#### Стимуляция гранулоцитопоэза

Для стимуляции выработки гранулоцитов в клинической практике используют препараты гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ): филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ), а также препараты гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ) (саргамостим, молграмостим) и пэгфилграстим (филграстим, соединенный с полиэтиленгликолем) и их аналоги. Однако ГМ-КСФ не рекомендуются использовать для профилактики и лечения фебрильной нейтропении, так как это сопровождается более высокой частотой побочных эффектов [23].

Г-КСФ применяется после алло-ТГСК для профилактики и лечения нейтропении [24–26]. Несколько исследований показали, что Г-КСФ укорачивает

фазу нейтропении по сравнению с контрольной группой, не получавшей лечения. На этом основании Американское общество клинической онкологии рекомендовало использовать Г-КСФ после ТГСК в качестве профилактики [27]. Вместе с тем высказываются противоречивые мнения о влиянии Г-КСФ на выраженность РТПХ. В некоторых исследованиях был обнаружен повышенный риск РТПХ и снижение показателей выживаемости при применении Г-КСФ, тогда как другие авторы подобного эффекта не отмечали. На мышинной модели РТПХ было показано, что Г-КСФ может индуцировать аллореактивность посредством активации Т-клеток и натуральных киллеров, и таким образом усугублять РТПХ после трансплантации костного мозга (КМ) [28–30]. Проведенный метаанализ 7 рандомизированных клинических исследований показал, что профилактическое применение Г-КСФ снижало риск инфекций и время восстановления абсолютного числа нейтрофилов у пациентов после кондиционирования и ТГСК. Тем не менее не было различий между группой, получавшей Г-КСФ, и группой плацебо в отношении смертности, в том числе связанной с инфекционными осложнениями и острой РТПХ II–IV степени, а также эпизодов лихорадки [31].

Таким образом, профилактика нейтропении Г-КСФ продемонстрировала высокую эффективность, однако применение этого колониестимулирующего фактора сопряжено с вероятностью повышения риска развития острой и хронической РТПХ. Этот эффект является особенно значимым у пациентов, которые получают ХТ в качестве кондиционирования перед трансплантацией [32]. В целом ростовые факторы позволяют снизить летальность, связанную с лечением, и улучшить соблюдение терапевтических режимов с точки зрения соблюдения сроков проведения курсового лечения и доз препаратов [33].

В клинической практике следует учитывать, что после курса ХТ на фоне применения Г-КСФ в общем клиническом анализе крови возможно наличие бластных клеток, что может имитировать отсутствие ответа на лечение при остром лейкозе или МДС. Вместе с тем Г-КСФ может оказывать стимулирующее действие на трансформированные клетки, способствуя увеличению продолжительности их жизни, пролиферации и миграции [34].

#### Стимуляция тромбоцитопоэза

До применения в клинической практике агонистов рецепторов тромбопоэтина (ТПО-РА) для пациентов с иммунной тромбоцитопенией использовали ритуксимаб и спленэктомия. Оба варианта были эффективными, однако долгосрочный ответ наблюдался у 2/3 пациентов после спленэктомии и только у 20–30% после применения ритуксимаба [35]. Кроме того, после спленэктомии отмечался повышенный риск инфекций и тромбоземболии и некоторое повышение частоты инфекций после терапии ритуксимабом [36, 37].

ТПО-РА (ромиплостим и элтромбопаг) представляют собой другой подход к терапии тромбоцитопении, поскольку могут поддерживать количество тромбоцитов длительное время. Ромиплостим и элтромбопаг связываются с рецептором тромбопоэтина (ТПО), вызывая конформационные изменения рецептора ТПО, активацию пути JAK2/STAT5 и, как следствие, усиление пролиферации предшественников мегакариоцитов и увеличение продукции тромбоцитов. Ромиплостим представляет собой пептидное антитело, которое напрямую и конкурентно соединяется с сайтом связывания ТПО, тогда как элтромбопаг – это небольшая молекула, которая связывается с трансмембранным сайтом [38, 39]. Недавний мета-анализ, в который были включены 1126 пациентов с тромбоцитопенией, показал, что ТПО-РА значительно увеличивали содержание тромбоцитов и частоту устойчивого ответа по сравнению с плацебо [40].

Тромбоцитопения после алло-ТГСК является обычным осложнением и часто может увеличить заболеваемость и смертность [41]. Пролонгированная изолированная тромбоцитопения была описана в 5–20 % случаев и определяется как персистирующая тромбоцитопения ( $< 20 \times 10^9/\text{л}$ ), связанная с нормальным числом клеток крови других линий или необходимостью переливания тромбоцитов. Это может быть вызвано антителами, спленомегалией или задержкой продукции, связанной со снижением дифференцировки мегакариоцитов. Тромбоцитопения на 60-й день после алло-ТГСК является независимым фактором неблагоприятного прогноза [42]. Варианты лечения тромбоцитопении после алло-ТГСК неясны и обычно основаны на заместительной терапии тромбоконцентратом. Тем не менее трансфузионная поддержка связана с несколькими побочными эффектами, такими как выработка антител к тромбоцитам (аллоиммунизация), т. е. рефрактерность к трансфузиям тромбоцитов, инфузионные реакции, острые повреждения легких и сердца, а также тяжелым финансовым бременем. Пороговый уровень для профилактического переливания тромбоцитов установлен на границе  $10 \times 10^9/\text{л}$ . Проспективное рандомизированное исследование триггерного уровня профилактического переливания тромбоцитов  $10 \times 10^9/\text{л}$  по сравнению с  $30 \times 10^9/\text{л}$  у реципиентов после алло-ТГСК подтвердило, что триггерный уровень менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  значительно снижает количество переливаний тромбоцитов и стоимость, не увеличивая частоту или тяжесть геморрагических явлений [43].

Два ТПО-РА, ромиплостим и элтромбопаг, при иммунной тромбоцитопенической пурпуре (ИТП) имеют очень высокий потенциал поддерживать количество тромбоцитов при ежедневном или еженедельном введении. Их цель – поддерживать количество тромбоцитов у пациента до тех пор, пока не будет достигнут адекватный уровень и лечение больше не потребуется. ТПО-РА были лицензированы в США для лечения ИТП в 2008 г., и с тех пор их использова-

ние во всем мире постепенно увеличивается; в настоящее время они зарегистрированы более чем в 100 мировых странах. Для стимуляции тромбоцитопоэза при ИТП зарегистрированы препараты ТПО-РА – ромиплостим (Энплейт) и элтромбопаг (Револейд).

Недавно было исследовано использование мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в качестве потенциальной альтернативы ГСК. МСК отличаются от ГСК тем, что их не нужно собирать у первичного донора аллогенных ГСК, а вместо этого их можно собирать у третьего лица. X. Liu et al. представили данные о 20 пациентах, получавших МСК: у 17 наблюдалось восстановление кроветворения, но у 13 развились инфекции, в том числе у 7 – вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), у 3 из которых наблюдалось связанное с ВЭБ посттрансплантационное лимфопролиферативное заболевание [44]. В клиническом рандомизированном исследовании фазы II, включавшем 60 пациентов со стойкой тромбоцитопенией или нейтропенией после ТГСК (53 – аллогенных и 7 – аутологичных), частота ответов составила в лечебной группе 36 % и достоверно не отличалась от данного показателя в контрольной группе – 28 %. Однако по сравнению с группой плацебо, лечение элтромбопагом приводило к более высокой доле пациентов со стойкой тромбоцитопенией после ТГСК, достигших уровня тромбоцитов  $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ . Частота рецидивов и смертность были одинаковыми в обеих группах [45].

Элтромбопаг, одобренный для лечения рефрактерной идиопатической тромбоцитопенической пурпуры [46, 47] и тромбоцитопении, вторичной по отношению к инфекции гепатита С [48], также использован у пациентов с рефрактерной апластической анемией с многолинейными ответами, поддерживающими прямую стимуляцию выживших ГСК [49]. Элтромбопаг индуцирует дифференцировку клеток  $\text{CD}34^+$  в клетки-предшественники мегакариоцитов  $\text{CD}41^+$  [50]. Кроме того, этот препарат стимулирует рецептор с-MPL и может улучшать гемопоэз клеток эритроидной, тромбоцитарной и нейтрофильной линий [51]. У больных после алло-ТГСК, получавших элтромбопаг, частота общего ответа превысила 60 %. Во время лечения примерно у 15 % пациентов развились изменения функции печени (повышение трансаминаз более чем в 2,5 раза или уровень билирубина был в 2 раза выше нормы), но ни один больной не прекратил лечение из-за побочных эффектов или непереносимости [52–54]. Ромиплостим одобрен для лечения рефрактерной хронической ИТП. Как ромиплостим, так и элтромбопаг демонстрируют многообещающие эффекты при лечении тромбоцитопении, связанной с МДС [55].

В ряде небольших клинических наблюдений, включавших от 1 до 7 пациентов, клиническая эффективность ромиплостима у больных с тромбоцитопенией после алло-ТГСК достигала 86–100 % [56–59]. M.E. Hartranft et al. показали, что среди 13 из 93 пациентов, получавших ромиплостим после алло-ТГСК,



у 54 % количество тромбоцитов достигло или превысило  $50 \times 10^9/\text{л}$  через 14–46 сут после начала применения ромиплостима [60]. Недавнее исследование фазы I безопасности и переносимости ромиплостима, включавшее 20 пациентов с тромбоцитопенией после трансплантации стволовых клеток пуповинной крови, продемонстрировало, что доза 10 мкг/кг является максимально переносимой в этих условиях. У 90 % больных, получавших ромиплостим, было достигнуто восстановление тромбоцитов до  $50 \times 10^9/\text{л}$  при медиане 48 дней по сравнению с 75 % контрольной группы при медиане 52 дня ( $p = 0,09$ ) [57].

В связи с обнадеживающими результатами использования этих препаратов при ИТП проводятся их клинические исследования при МДС. Например, при исследовании фазы I/II у больных низкого риска ответ на лечение по мегакариоцитарному росту составил 46–65 % [61, 62].

Однако ТПО-РА могут вызывать специфические нежелательные явления, такие как головная боль, инфекции верхних дыхательных путей, назофарингит, диарея, повышение уровня трансаминаз и билирубина [63]. Клинически значимые побочные эффекты в обоих работах были редкими. В доклинических исследованиях было установлено, что при использовании ТПО-РА в дозах, превышающих терапевтические, у крыс развиваются катаракта и фиброз КМ. Предполагается, что образование фиброза КМ обусловлено высвобождением стимулированными ТПО-РА мегакариоцитами TGF- $\beta$  и других цитокинов, способствующих синтезу коллагена фибробластами [64]. Клинические исследования ТПО-РА при тромбоцитопении после алло-ТГСК подтверждают их эффективность и небольшое количество побочных эффектов. Однако необходим дальнейший проспективный анализ для определения предикторов ответа и повышения уровня доказательности [65].

Ранее высказывались опасения по поводу потенциальной пролиферации лейкоэмических бластов в ответ на экзогенный тромбопоэтин в исследованиях *in vitro*, особенно при МДС высокого риска [66, 67]. Следует отметить, что ни ромиплостим, ни элтромбопаг в настоящее время не одобрены для применения у пациентов с МДС [12].

#### Перспективные стимуляторы экстренного гемопоэза

Бактериальные дериваты – лиганды патогенраспознающих (Толл-подобных – ТПР и NOD-подобных) рецепторов фагоцитов, характеризуются способностью к быстрой мобилизации нейтрофилов из КМ, индуцируя экстренный миелопоэз. Параллельно увеличивается частота гранулоцитарных предшественников в КМ и ускоряется клеточный цикл для пополнения пула зрелых нейтрофилов. Экстренный миелопоэз необходим для борьбы с инфекцией, восстановления количества иммунных клеток за пределами КМ. В ответ на действие бактериальных дериватов происходит пролиферация ГСК в КМ и селезенке,

формируя общие миелоидные и гранулоцитарно-макрофагальные прогениторные колониеобразующие единицы, которые позже дифференцируются в более зрелые миелоидные популяции [68].

Продукты бактериального происхождения, в частности бактериальный липополисахарид, активируют дифференцировку ГСК в сторону миелоидного роста, индуцируя продукцию цитокинов и ростовых факторов, которые нацелены не только на ГСК, но и на гемопозитические ниши [69]. ТПР экспрессируются как на зрелых гемопозитических клетках, таких как макрофаги и дендритные клетки, так и на ГСК. Лиганды ТПР могут стимулировать пролиферацию ГСК на фоне миелоаблативных режимов, которые часто сопровождаются глубокой лейкопенией [70, 71]. Эта активация гемопозитических предшественников приводит к увеличению продукции клеток-предшественников, которые дифференцируются в нейтрофилы, способствуя экстренному миелопоэзу [72–74].

Мурамилпептиды – фрагменты пептидогликана клеточной стенки бактерий рассматриваются как средства коррекции иммунных и гематологических расстройств, вызванных ХТ злокачественных новообразований [75]. В экспериментальных условиях было показано, что комбинация мурамилпептидов грамотрицательных бактерий (полимурамил) корригирует нарушения гемопоэза и клеточного состава селезенки, вызванные циклофосфамидом (ЦФ), у мышей с привитой опухолью. Инъекции ЦФ мышам приводили к резкому снижению количества лейкоцитов преимущественно за счет нейтрофилов. После введения полимурамила (860 нг/мышь) было отмечено быстрое и выраженное увеличение относительного числа палочкоядерных нейтрофилов, превышающее эффект Г-КСФ. Полимурамил индуцировал выработку колониестимулирующих факторов, увеличивал число моноцитов и палочкоядерных нейтрофилов в крови здоровых добровольцев посредством стимуляции цитозольных рецепторов NOD1 и NOD2 [76]. Таким образом, иммуностропные препараты бактериального происхождения могут рассматриваться как активаторы кроветворения [77].

В качестве стимуляторов кроветворения определенный интерес представляют сульфатированные полисахариды (фукоиданы, хондроитин сульфат, фукозилированный хондроитин), обладающие гемостимулирующей активностью, противовоспалительным, иммуномодулирующим и антикоагулянтным действиями [78, 79]. Фукоиданы подобно препаратам бактериального происхождения, очевидно, опосредуют свое стимулирующее действие на гемопоэз через активацию ТПР [80]. На модели угнетения гемопоэза ЦФ неоднократно была продемонстрирована гемостимулирующая активность сульфатированных поли(олиго)сахаридов [78, 81, 82]. В частности, было показано, что фукоиданы и хондроитин сульфат стимулируют экстренный гемопоэз у мышей на фоне панцитопении, индуцированной ЦФ, воздействуя на все

гемопоэтические линии [83]. В отличие от препаратов бактериального происхождения сульфатированные поли(олиго)сахариды не обладают реактогенностью.

Кроме того, установлено, что при пероральном введении фукоиданы способствуют нормализации кишечной микробиоты. Как известно, противинфекционная терапия может вызывать дисбактериоз, в то время как кишечный состав и разнообразие кишечной микробиоты жизненно важны для нормального кроветворения [84]. Установлено, что комменсальная микробиота обеспечивает непрерывную передачу воспалительных сигналов низкого уровня, положительно влияя на функцию ГСК, стимулируя выработку цитокинов негемопоэтическими клетками [85]. Было показано, что при ТГСК наличие специфических микробных сигналов важно для приживания ГСК [86], а присутствие специфических видов микробиоты после ТГСК, по некоторым данным, коррелирует со снижением смертности от РТПХ [87]. Эти результаты иллюстрируют значение микробиома для восстановления кроветворения после ТГСК. Применение фукоиданов способствовало сбалансированному составу кишечной микробиоты, а также значительно снижало антигенную нагрузку и воспалительную реакцию за счет снижения уровня липополисахарид-связывающего белка в сыворотке [88]. Эти результаты показывают, что фукоидан можно использовать в качестве модулятора микробиоты кишечника при алло-ТГСК. Способность сульфатированных поли(олиго)сахаридов стимулировать кроветворение расширяет спектр их биологической актив-

ности и позволяет рассматривать их как стимуляторы кроветворения для лечения и профилактики нарушений иммунного статуса и кроветворения, вызванных иммунодепрессантами и ХТ, при лечении и профилактике РТПХ [89–91].

### Заключение

Препараты бактериального происхождения и сульфатированные поли(олиго)сахариды могут использоваться для ускорения восстановления кроветворения в комбинации с известными стимуляторами кроветворения. Возможно, что эритропоэстимулирующий эффект фукоиданов может быть реализован при терапии анемии в условиях высокой концентрации ЭПО, что может наблюдаться при МДС. Результаты применения ЭСП и Г-КСФ могут быть улучшены гипотетической комбинацией этих препаратов с мурамилпептидами, хондроитином сульфатом и фукоиданом. Гранулоцитостимулирующий эффект хондроитина сульфата и фукозилированного хондроитина может быть использован для мобилизации CD34<sup>+</sup>-клеток при ауто-ТГСК. Вероятна перспектива применения фукоиданов совместно с антиангиогенными препаратами (талидомид, леналидомид) при множественной миеломе и в сочетании с ТПО-РА при терапии ИТП.

Таким образом, препараты, обладающие полифункциональной активностью (от стимуляции кроветворения до противоопухолевого действия), могут найти свою нишу в терапии целого ряда заболеваний, что требует проведения доклинических и клинических исследований.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Passweg J.R., Baldomero H., Bader P., Bonini C., Cesaro S., Dreger P., Duarte R.F., Dufour C., Kuball J., Farge-Bancel D., Gennery A., Kröger N., Lanza F., Nagler A., Sureda A., Mohty M. Hematopoietic stem cell transplantation in Europe 2014: More than 40 000 transplants annually. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(6):786–92. doi: 10.1038/bmt.2016.20.
2. Lee K.H., Lee J.H., Choi S.J. Failure of trilineage blood cell reconstitution after initial neutrophil engraftment in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation—frequency and outcomes. *Bone Marrow Transplant.* 2004;33(7):729–34. doi: 10.1038/sj.bmt.1704428.
3. Lin Y., Hu X., Cheng H. Graft-versus-host disease causes broad suppression of hematopoietic primitive cells and blocks megakaryocyte differentiation in a murine model. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(9):1290–300. doi: 10.1016/j.bbmt.2014.05.009.
4. Kuzmina Z., Eder S., Bohm A. Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: Results of a prospective study. *Leukemia.* 2011;26(4):746–56. doi: 10.1038/leu.2011.257.
5. Müskens K.F., Lindemans C.A., Belderbos M.E. Hematopoietic Dysfunction during Graft-Versus-Host Disease: A Self-Destructive Process? *Cells.* 2021;10(8):2051. doi: 10.3390/cells10082051.
6. Ferrara J.L., Levine J.E., Reddy P., Holler E. Graft-versus-host disease. *Lancet.* 2009;373(9674):1550–61. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60237-3.
7. Danziger-Isakov L., Baillie M.G. Hematologic complications of anti-CMV therapy in solid organ transplant recipients. *Clin Transplant.* 2009;23(3):295–304. doi: 10.1111/j.1399-0012.2008.00942.x.
8. Andersohn F., Konzen C., Garbe E. Systematic review: Agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med.* 2007;146(9):657–65. doi: 10.7326/0003-4819-146-9-200705010-00009.
9. Rizzo J.D., Somerfield M.R., Hagerty K.L., Seidenfeld J., Bohlius J., Bennett C.L., Cella D.F., Djulbegovic B., Goode M.J., Jakubowski A.A., Rarick M.U., Regan D.H., Lichtin A.E. Use of epoetin and darbepoetin in patients with cancer: 2007 American Society of Hematology/ American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Blood.* 2008;111(1):25–41. doi: 10.1182/blood-2007-08-109488.

10. Bokemeyer C., Aapro M.S., Courdi A., Foubert J., Link H., Osterborg A., Repetto L., Soubeyran P. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly. EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. *Eur J Cancer*. 2007;43(2):258–70. doi: 10.1016/j.ejca.2006.10.014.
11. Ivanov V., Faucher C., Mohty M., Bilger K., Ladaique P., Sainty D., Arnoulet C., Chabannon C., Vey N., Camerlo J., Bouabdallah R., Maraninchi D., Bardou V.J., Blaise D. Decreased RBCs after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation: predictive value of prior Hb level. *Transfusion*. 2004;44(4):501–8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2004.03317.x.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Myelodysplastic Syndromes Version 3.2022 – January 13, 2022. [Electronic resource]: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1446> (appeal date 02.07.2022).
13. Beguin Y., Baron F., Fillet G. Influence of marrow erythropoietic activity on serum erythropoietin levels after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*. 1998;83(12):1076–81. doi: 10.3324/haematol.1998.83.12.1076.
14. Pene R., Appelbaum F.R., Fisher L., Lilleby K., Nemunaitis J., Storb R., Buckner C.D. Use of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and erythropoietin in combination after autologous marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1993;11(3):219–22. PMID: 8467286.
15. Vannucchi A.M., Bosi A., Ieri A., Guidi S., Saccardi R., Lombardini L., Linari S., Laszlo D., Longo G., Rossi-Ferrini P. Combination therapy with G-CSF and erythropoietin after autologous bone marrow transplantation for lymphoid malignancies: A randomized trial. *Bone Marrow Transplant*. 1996;17(4):327–31. PMID: 8722349.
16. Baron F., Frere P., Fillet G., Beguin Y. Recombinant human erythropoietin therapy is very effective after an autologous peripheral blood stem cell transplant when started soon after engraftment. *Clin Cancer Res*. 2003;9(15):5566–72. PMID: 14654537.
17. Beguin Y., Maertens J., De Prieck B., Schots R., Seidel L., Bonnet C., Hafraoui K., Willems E., Vanstraelen G., Servais S., Jaspers A., Fillet G., Baron F. Darbepoetin-alfa and intravenous iron administration after autologous hematopoietic stem cell transplantation: A prospective multicenter randomized trial. *Am J Hematol*. 2013;88(12):990–6. doi: 10.1002/ajh.23552.
18. Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C., Schwarzer G., Trelle S., Seidenfeld J., Zwahlen M., Clarke M., Weingart O., Kluge S., Piper M., Rades D., Steensma D.P., Djulbegovic B., Fey M.F., Ray-Coquard I., Machtay M., Moebus V., Thomas G., Untch M., Schumacher M., Egger M., Engert A. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: A meta-analysis of randomised trials. *Lancet*. 2009;373(9674):1532–42. doi: 10.1016/s0140-6736(09)60502-x.
19. Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B., Samaras A.T., Blau C.A., Gleason K.J., Barnato S.E., Elverman K.M., Courtney D.M., McKoy J.M., Edwards B.J., Tigue C.C., Raisch D.W., Yarnold P.R., Dorr D.A., Kuzel T.M., Tallman M.S., Trifilio S.M., West D.P., Lai S.Y., Henke M. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA*. 2008;299(8):914–24. doi: 10.1001/jama.299.8.914.
20. Demetri G.D., Kris M., Wade J., Degos L., Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: Results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16(10):3412–25. doi: 10.1200/jco.1998.16.10.3412.
21. Taher A.T., Musallam K.M., Cappellini M.D.  $\beta$ -Thalassemias. *N Engl J Med*. 2021;384(8):727–43. doi:10.1056/NEJMra2021838.
22. Singbart G. Adverse events of erythropoietin in long-term and in acute/short-term treatment. *Clin Investig*. 1994;72(6 Suppl):S36–43. PMID: 7950171.
23. Снеговой А.В., Когония Л.М., Кононенко И.Б., Копп М.В., Королева И.А., Ларионова В.В. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2015;4(5):342–9. doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s-342-349. [Snegovoy A.V., Kogoniya L.M., Kononenko I.B., Kopp M.V., Koroleva I.A., Larionova V.B. Practical recommendations for the appointment of colony-stimulating factors to prevent the development of febrile neutropenia in cancer patients. *Zlokachestvennyye opukholy = Malignant tumors*. 2015;4(5):342–9. (In Russ.)].
24. Ernst P., Bacigalupo A., Ringden O., Ruutu T., Kolb H.J., Lawrinson S., Skacel T. A phase 3, randomized, placebo-controlled trial of filgrastim in patients with haematological malignancies undergoing matched-related allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Drug Inf*. 2008;1(3):89–96. doi: 10.1111/j.1753-5174.2008.00013.x.
25. Bishop M.R., Tarantolo S.R., Geller R.B., Lynch J.C., Bierman P.J., Pavletic Z.S., Vose J.M., Kruse S., Dix S.P., Morris M.E., Armitage J.O., Kessinger A. A randomized, double-blind trial of filgrastim (granulocyte colony-stimulating factor) versus placebo following allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood*. 2000;96(1):80–5. doi: 10.1182/blood.v96.1.80.013k35\_80\_85.
26. Ringden O.T., Le Blanc K., Remberger M. Granulocyte and granulocyte-macrophage colony-stimulating factors in allografts: Uses, misuses, misconceptions, and future applications. *Exp Hematol*. 2005;33(5):505–12. doi: 10.1016/j.exphem.2005.01.009.
27. Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based clinical practice guidelines. *American Society of Clinical Oncology J Clin Oncol*. 1996;14(4):1957–60. doi: 10.1200/jco.1996.14.6.1957.
28. Khoury H.J., Loberiza F.R. Jr., Ringden O., Barrett A.J., Bolwell B.J., Cahn J.Y., Champlin R.E., Gale R.P., Hale G.A., Urbano-Ispizua A., Martino R., McCarthy P.L., Tiberghien P., Verdonck L.F., Horowitz M.M. Impact of posttransplantation G-CSF on outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2006;107(4):1712–6. doi: 10.1182/blood-2005-07-2661.
29. Ringden O., Labopin M., Gorin N.C. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor after allogeneic bone marrow transplantation for acute leukemia increases the risk of graft-versus-host disease and death: A study from the Acute Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation *J Clin Oncol*. 2004;22(3):416–23. doi: 10.1200/jco.2004.06.102.
30. Morris E.S., MacDonald K.P., Kuns R.D., Morris H.M., Banovic T., Don A.L., Rowe V., Wilson Y.A., Raffelt N.C., Engwerda C.R., Burman A.C., Markey K.A., Godfrey D.I., Smyth M.J., Hill G.R. Induction of natural killer T cell-dependent alloreactivity by administration of granulocyte colony-stimulating factor after bone marrow transplantation *Nat Med*. 2009;15(4):436–41. doi: 10.1038/nm.1948.
31. Kim S., Baek J., Min H. Effects of prophylactic hematopoietic colony stimulating factors on stem cell transplantations: meta-analysis. *Arch Pharm Res*. 2012;35(11):2013–20. doi: 10.1007/s12272-012-1119-2.
32. Ringden O., Hassan Z., Karlsson H., Olsson R., Omazic B., Mattsson J., Remberger M. Granulocyte colony-stimulating factor induced acute and chronic graft-versus-host disease. *Transplantation*. 2010;90(9):1022–9. doi: 10.1097/TP.0b013e3181f585c7.
33. Büchner T. Hematopoietic growth factors in cancer treatment. *Stem Cells*. 1994;12(3):241–52. doi: 10.1002/stem.5530120301.
34. Karagiannidis I., Salataj E., Said Abu Egal E., Beswick E.J. G-CSF in tumors: aggressiveness, tumor microenvironment and immune cell regulation. *Cytokine*. 2021;142:155479. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155479.



35. Rodeghiero F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP. *Br J Haematol.* 2018;181(2):183–95. doi: 10.1111/bjh.15090.
36. Ghanima W., Godeau B., Cines D.B., Bussel J.B. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood.* 2012;120(5):960–9. doi: 10.1182/blood-2011-12-309153.
37. Will B., Kawahara M., Luciano J.P., Bruns I., Parekh S., Erickson-Miller C.L., Aivado M.A., Verma A., Steidl U. Effect of the nonpeptide thrombopoietin receptor agonist Eltrombopag on bone marrow cells from patients with acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome. *Blood.* 2009;114(18):3899–908. doi: 10.1182/blood-2009-04-219493.
38. Di Buduo C.A., Currao M., Pecci A., Kaplan D.L., Balduini C.L., Balduini A. Revealing eltrombopag's promotion of human megakaryopoiesis through AKT/ERK-dependent pathway activation. *Haematologica.* 2016;101(12):1479–88. doi: 10.3324/haematol.2016.146746.
39. Bussel J.B., Buchanan G.R., Nugent D.J. A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2011;118(1):28–36. doi: 10.1182/blood-2010-10-313908.
40. Wang L., Gao Z., Chen X.P., Zhang H.Y., Yang N., Wang F.Y., Guan L.X., Gu Z.Y., Zhao S.S., Luo L., Wei H.P., Gao C.J. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016;6:39003. doi: 10.1038/srep39003.
41. Kuzmina Z., Eder S., Böhm A., Pernicka E., Vormittag L., Kalhs P., Petkov V., Stary G., Nepp J., Knobler R., Just U., Krenn K., Worel N., Greinix H.T. Significantly worse survival of patients with NIH-defined chronic graft-versus-host disease and thrombocytopenia or progressive onset type: Results of a prospective study. *Leukemia.* 2012;26(4):746–56. doi: 10.1038/leu.2011.257.
42. Kim D.H., Sohn S.K., Baek J.H., Kim J.G., Lee N.Y., Won D.I., Suh J.S., Lee K.B. Clinical significance of platelet count at day +60 after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *J Korean Med Sci.* 2006;21(1):46–51. doi: 10.3346/jkms.2006.21.1.46.
43. Diedrich B., Remberger M., Shanwell A., Svahn B.M., Ringden O. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of  $10 \times 10^9$  per L versus  $30 \times 10^9$  per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients. *Transfusion.* 2005;45(7):1064–72. doi: 10.1111/j.1537-2995.2005.04157.x.
44. Liu X., Wu M., Peng Y., Chen X., Sun J., Huang F., Fan Z., Zhou H., Wu X., Yu G., Zhang X., Li Y., Xiao Y., Song C., Xiang A.P., Liu Q. Improvement in poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation upon administration of mesenchymal stem cells from third-party donors: A pilot prospective study. *Cell Transplant.* 2014;23(9):1087–98. doi: 10.3727/096368912X661319.
45. Ahmed S., Bashir Q., Bassett R., Poon M.C., Valdez B., Konoplev S., Alousi A.M., Andersson B.S., Ciurea S., Hosing C., Jones R., Kebriaei P., Khouri I., Kim S., Nieto Y., Olson A., Oran B., Parmar S., Qazilbash M.H., Rezvani K., Shah N., Shpall E.J., Champlin R., Papat U. Eltrombopag for Post-Transplantation Thrombocytopenia: Results of Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(5):430.e1–430.e7. doi: 10.1016/j.jtct.2021.02.004.
46. Kim T.O., Despotovic J., Lambert M.P. Eltrombopag for use in children with immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2018;2(4):454–61. doi: 10.1182/bloodadvances.2017010660.
47. Gonzalez-Porras J.R., Bastida J.M. Eltrombopag in immune thrombocytopenia: Efficacy review and update on drug safety. *Ther Adv Drug Saf.* 2018;9(6):263–85. doi: 10.1177/2042098618769587.
48. McHutchison J.G., Dusheiko G., Shiffman M.L., Rodriguez-Torres M., Sigal S., Bourliere M., Berg T., Gordon S.C., Campbell F.M., Theodore D., Blackman N., Jenkins J., Afdhal N.H. TPL102357 Study Group. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med.* 2007;357(22):2227–36. doi: 10.1056/NEJMoa073255.
49. Marsh J.C.W., Mufti G.J. Eltrombopag: A stem cell cookie? *Blood.* 2014;123(12):1774–5. doi: 10.1182/blood-2014-02-553404.
50. Erickson-Miller C.L., Delorme E., Tian S.S., Hopson C.B., Landis A.J., Valoret E.I., Sellers T.S., Rosen J., Miller S.G., Luengo J.I., Duffy K.J., Jenkins J.M. Preclinical Activity of Eltrombopag (SB-497115), an Oral, Nonpeptide Thrombopoietin Receptor Agonist. *Stem Cells.* 2009;27(2):424–30. doi: 10.1634/stemcells.2008-0366.
51. Alvarado L.J., Huntsman H.D., Cheng H., Townsley D.M., Winkler T., Feng X., Dunbar C.E., Young N.S., Larochelle A. Eltrombopag maintains human hematopoietic stem and progenitor cells under inflammatory conditions mediated by IFN $\gamma$ . *Blood.* 2019;133(19):2043–55. doi: 10.1182/blood-2018-11-884486.
52. Yaman Y., Elli M., Şahin Ş., Özdilli K., Bilgen H., Bayram N., Nepesov S., Anak S. Eltrombopag for treatment of thrombocytopenia after allogeneic hematopoietic cell transplantation in children: Single-centre experience. *Pediatr Transplant.* 2021;25(5):e13962. doi: 10.1111/ptr.13962.
53. Fu H., Zhang X., Han T., Mo X., Wang Y., Chen H., Han W., Wang J., Wang F., Yan C., Zhang Y., Sun Y., Liu K., Huang X., Xu L. Eltrombopag is an effective and safe therapy for refractory thrombocytopenia after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2019;54(8):1310–8. doi: 10.1038/s41409-019-0435-2.
54. Bento L., Bastida J.M., García-Cadenas I., García-Torres E., Rivera D., Bosch-Vilaseca A., De Miguel C., Martínez-Muñoz M.E., Fernández-Avilés F., Roldán E., Chinea A., Yañez L., Zudaire T., Vaz C.P., Espigado I., López J., Valcárcel D., Duarte R., Cabrera R., Herrera C., González-Porras J.R., Gutiérrez A., Solano C., Sampol A. Grupo Español de Trasplante Hematopoyético (GETH). Thrombopoietin Receptor Agonists for Severe Thrombocytopenia after Allogeneic Stem Cell Transplantation: Experience of the Spanish Group of Hematopoietic Stem Cell Transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2019;25(9):1825–31. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.05.023.
55. Mittelman M., Platzbecker U., Afanasyev B., Grosicki S., Wong R.S.M., Anagnostopoulos A., Brenner B., Denzlinger C., Rossi G., Nagler A., Garcia-Delgado R., Portella M.S.O., Zhu Z., Selleslag D. Eltrombopag for advanced myelodysplastic syndromes or acute myeloid leukaemia and severe thrombocytopenia (ASPIRE): A randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Haematol.* 2018;5(1):e34–e43. doi: 10.1016/S2352-3026(17)30228-4.
56. Christakopoulos G.E., DeFor T.E., Hage S., Wagner J.E., Linden M.A., Brunstein C., Bejanyan N., Verneris M.R., Smith A.R. Phase I dose-finding, safety and tolerability trial of Romiplostim to Improve Platelet Recovery after UCB Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(6):497.e1–497.e6. doi: 10.1016/j.jtct.2021.02.033.
57. Calmettes C., Vigouroux S., Tabrizi R., Milpied N. Romiplostim (AMG531, Nplate) for secondary failure of platelet recovery after allo-SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2011;46(12):1587–9. doi: 10.1038/bmt.2011.179.
58. Battipaglia G., Ruggeri A., Brissot E., Mamez A.C., Malard F., Belhocine R., Vekhoff A., Giannotti F., Ledraa T., Labopin M., Rubio M.T., Mohty M. Safety and feasibility of romiplostim treatment for patients with persistent thrombocytopenia after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2015;50(12):1574–7. doi: 10.1038/bmt.2015.182.
59. Maximova N., Zanon D., Rovere F., Maestro A., Schillani G., Pappazzo R. Romiplostim for secondary thrombocytopenia following allogeneic stem cell transplantation in children. *Int J Hematol.* 2015;102(5):626–32. doi: 10.1007/s12185-015-1821-1.
60. Hartranft M.E., Clemmons A.B., Deremer D.L., Kota V. Evaluation of romiplostim for the treatment of secondary failure of platelet recovery

- among allogeneic hematopoietic stem cell transplant patients. *J Oncol Pharm Pract.* 2017;23(1):10–7. doi: 10.1177/1078155215612240.
61. Kantarjian H., Fenaux P., Sekeres M.A., Becker P.S., Boruchov A., Bowen D., Hellstrom-Lindberg E., Larson R.A., Lyons R.M., Muus P., Shammo J., Siegel R., Hu K., Franklin J., Berger D.P. Safety and efficacy of romiplostim in patients with lower-risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):437–44. doi: 10.1200/jco.2009.24.
  62. Sekeres M.A., Kantarjian H., Fenaux P., Becker P., Boruchov A., Guerci-Bresler A., Hu K., Franklin J., Wang Y.M., Berger D. Subcutaneous or intravenous administration of romiplostim in thrombocytopenic patients with lower risk myelodysplastic syndromes. *Cancer.* 2011;117(5):992–1000. doi: 10.1002/cncr.25545.
  63. Grainger J.D., Locatelli F., Chotsampancharoen T. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015;386(10004):1649–58. doi: 10.1016/s0140-6736(15)61107-2.
  64. Cuker A., Chiang E.Y., Cines D.B. Safety of the thrombopoiesis-stimulating agents for the treatment of immune thrombocytopenia. *Curr Drug Saf.* 2010;5(2):171–81. doi: 10.2174/157488610790936196.
  65. Bento L., Canaro M., Bastida J.M., Sampol A. Thrombocytopenia and Therapeutic Strategies after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *J Clin Med.* 2022;11(5):1364. doi: 10.3390/jcm11051364.
  66. Luo S.S., Ogata K., Yokose N., Kato T., Dan K. Effect of thrombopoietin on proliferation of blasts from patients with myelodysplastic syndromes. *Stem Cells.* 2000;18(2):112–9. doi: 10.1634/stemcells.18-2-112.
  67. Hashimoto S., Toba K., Fuse I. Thrombopoietin activates the growth of megakaryoblasts in patients with chronic myeloproliferative disorders and myelodysplastic syndrome. *Eur J Haematol.* 2000;64(4):225–30. doi: 10.1034/j.1600-0609.2000.90001.x.
  68. O'Driscoll D.N. Emergency myelopoiesis in critical illness: lessons from the COVID-19 pandemic. *Ir J Med Sci.* 2022;16:1–2. doi: 10.1007/s11845-022-03068-w.
  69. Mitroulis I., Kalafati L., Hajishengallis G., Chavakis T. Myelopoiesis in the Context of Innate Immunity. *J Innate Immun.* 2018;10(5–6):365–72. doi: 10.1159/000489406.
  70. Trumpp A., Essers M., Wilson A. Awakening dormant haematopoietic stem cells. *Nat Rev Immunol.* 2010;10(3):201–9. doi: 10.1038/nri2726.
  71. Kuderer N.M., Dale D.C., Crawford J., Cosler L.E., Lyman G.H. Mortality, morbidity, and cost associated with febrile neutropenia in adult cancer patients. *Cancer.* 2006;106(10):2258–66. doi: 10.1002/cncr.21847.
  72. Héroult A., Binnewies M., Leong S., Calero-Nieto F.J., Zhang S.Y., Kang Y.A., Wang X., Pietras E.M., Chu S.H., Barry-Holton K., Armstrong S., Göttgens B., Passegué E. Myeloid progenitor cluster formation drives emergency and leukaemic myelopoiesis. *Nature.* 2017;544(7648):53–8. doi: 10.1038/nature21693.
  73. Nagai Y., Garrett K.P., Ohta S., Bahrun U., Kouro T., Akira S., Takatsu K., Kincaid P.W. Toll-like receptors on hematopoietic progenitor cells stimulate innate immune system replenishment. *Immunity.* 2006;24(6):801–12. doi: 10.1016/j.immuni.2006.04.008.
  74. Boettcher S., Ziegler P., Schmid M.A., Takizawa H., van Rooijen N., Kopf M., Heikenwalder M., Manz M.G. Cutting Edge: LPS-Induced Emergency Myelopoiesis Depends on TLR4-Expressing Nonhematopoietic Cells. *J Immunol.* 2012;188(12):5824–8. doi: 10.4049/jimmunol.1103253.
  75. Калюжин О.В. Мурамилпептиды в эксперименте и клинике. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 1998;1:104–8. [Kalyuzhin O.V. Muramylpeptides in experiment and clinic. *Zhurnal mikrobiologii epidemiologii i immunologii* = *Journal of Microbiology Epidemiology and Immunobiology.* 1998;1:104–8. (In Russ.)].
  76. Львов В.Л., Пинегин Б.В., Хаитов Р.М., Пашенков М.В. Применение композиции, состоящей из низкомолекулярных фрагментов пептидогликана грамотрицательных бактерий, для лечения и профилактики заболеваний человека. Патент РФ. RU2441906C2, 2012. [Lvov V.L., Pinegin B.V., Khaïtov R.M., Pashchenkov M.V. The use of a composition consisting of low molecular weight fragments of peptidoglycan of gram-negative bacteria for the treatment and prevention of human diseases. RF patent. RU2441906C2, 2012. (In Russ.)].
  77. Маркова Т.П., Чувиров Д.Г., Ярилина Л.Г., Кожина Е.В. Мурамилпептиды: механизмы действия, клиническая эффективность и перспективы применения в медицине. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(1):31–7. doi: 10.32364/2587-6821-2020-4-1-31-37. [Markova T.P., Chuvirov D.G., Yarinina L.G., Kozhinova E.V. Muramylpeptides: mechanisms of action, clinical efficacy and prospects for use in medicine. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Meditsinskoye obozreniye* = *Russian medical journal. Medical review.* 2020;4(1):31–7. (In Russ.)].
  78. Ustyuzhanina N.E., Anisimova N.Y., Bilan M.I., Donenko F.V., Morozevich G.E., Yashunskiy D.V., Usov A.I., Siminyan N.G., Kirgisov K.I., Varfolomeeva S.R., Kiselevskiy M.V., Nifantiev N.E. Chondroitin Sulfate and Fucosylated Chondroitin Sulfate as Stimulators of Hematopoiesis in Cyclophosphamide-Induced Mice. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(11):1074. doi: 10.3390/ph14111074.
  79. Киселевский М.В., Анисимова Н.Ю., Ситдикова С.М., Доненко Ф.В., Львов В.Л., Калюжин О.В., Нуртазина А.Ю., Караулов А.В. Комбинация мурамилпептидов грамотрицательных бактерий корригирует нарушения гемопоэза и клеточного состава селезенки, вызванные циклофосфамидом, у мышей с меланомой В16. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020;170(12):772–7. doi: 10.47056/0365-9615-2020-170-12-772-777. [Kiselevsky M.V., Anisimova N.Yu., Sitdikova S.M., Donenko F.V., Lvov V.L., Kalyuzhin O.V., Nurtazina A.Yu., Karaulov A.V. A combination of muramyl peptides from gram-negative bacteria corrects cyclophosphamide-induced hematopoiesis and splenic cell composition disorders in mice with B16 melanoma. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny* = *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2020;170(12):772–7. (In Russ.)].
  80. Hsu H.Y., Lin T.Y., Lu M.K., Leng P.J., Tsao S.M., Wu Y.C. Fucoidan induces Toll-like receptor 4-regulated reactive oxygen species and promotes endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis in lung cancer. *Sci Rep.* 2017;7:44990. doi: 10.1038/srep44990.
  81. Frenette P.S., Weiss L. Sulfated glycans induce rapid hematopoietic progenitor cell mobilization: Evidence for selectin-dependent and independent mechanisms. *Blood.* 2000;96(7):2460–8. doi: 10.1182/blood.v96.7.2460.h8002460\_2460\_2468.
  82. Kubonishi S., Kikuchi T., Yamaguchi S., Tamamura H., Fujii N., Watanabe T., Arenzana-Seisdedos F., Ikeda K., Matsui T., Tanimoto M., Katayama Y. Rapid hematopoietic progenitor mobilization by sulfated colominic acid. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;355(4):970–5. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.02.069.
  83. Anisimova N.Y., Ustyuzhanina N.E., Bilan M.I., Donenko F.V., Ushakova N.A., Usov A.I., Kiselevskiy M.V., Nifantiev N.E. Influence of modified fucoidan and related sulfated oligosaccharides on hematopoiesis in cyclophosphamide-induced mice. *Mar Drugs.* 2018;16(9):333. doi: 10.3390/md16090333.
  84. Yan H., Baldrige M.T., King K.Y. Hematopoiesis and the bacterial microbiome. *Blood.* 2018;132(6):559–64. doi: 10.1182/blood-2018-02-832519.
  85. Iwamura C., Bouladoux N., Belkaid Y., Sher A., Jankovic D. Sensing of the microbiota by NOD1 in mesenchymal stromal cells regulates murine hematopoiesis. *Blood.* 2017;129(2):171–6. doi: 10.1182/blood-2016-06-723742.
  86. Staffas A., Burgos da Silva M., Slingerland A.E., Lazrak A., Bare C.J., Holman C.D., Docampo M.D., Shono Y., Durham B., Pickard A.J., Cross J.R., Stein-Thoeringer C., Velardi E., Tsai J.J., Jahn L., Jay H.,

- Lieberman S., Smith O.M., Pamer E.G., Peled J.U., Cohen D.E., Jenq R.R., van den Brink M.R.M. Nutritional support from the intestinal microbiota improves hematopoietic reconstitution after bone marrow transplantation in mice. *Cell Host Microbe*. 2018;23(4):447–57.e4. doi: 10.1016/j.chom.2018.03.002.
87. Peled J.U., Devlin S.M., Staffas A., Lumish M., Khanin R., Littmann E.R., Ling L., Kosuri S., Maloy M., Slingerland J.B., Ahr K.F., Porosnicu Rodriguez K.A., Shono Y., Slingerland A.E., Docampo M.D., Sung A.D., Weber D., Alousi A.M., Gyurkocza B., Ponce D.M., Barker J.N., Perales M.A., Giralt S.A., Taur Y., Pamer E.G., Jenq R.R., van den Brink M.R.M. Intestinal microbiota and relapse after hematopoietic-cell transplantation. *J Clin Oncol*. 2017;35(15):1650–9. doi: 10.1200/JCO.2016.70.3348.
88. Shang Q., Shan X., Cai C. Dietary fucoidan modulates the gut microbiota in mice by increasing the abundance of *Lactobacillus* and *Ruminococcaceae*. *Food Funct*. 2016;7(7):3224–32. doi: 10.1039/c6fo00309e7.
89. Cumashi A., Ushakova N.A., Preobrazhenskaya M.E., D'Incecco A., Piccoli A., Totani L., Tinari N., Morozevich G.E., Berman A.E., Bilan M.I., Usov A.I., Ustyuzhanina N.E., Grachev A.A., Sanderson C.J., Kelly M., Rabinovich G.A., Iacobelli S., Nifantiev N.E. Consorzio Interuniversitario Nazionale per la Bio-Oncologia, Italy. Comparative study of the anti-inflammatory, anticoagulant, antiangiogenic, and antiadhesive activities of nine different fucoidans from brown seaweeds. *Glycobiology*. 2007;17(5):541–52. doi: 10.1093/glycob/cwm014.
90. Pomin V.H. Holothurian fucosylated chondroitin sulfates. *Mar Drugs*. 2014;12(1):232–54. doi: 10.3390/md12010232.
91. Ustyuzhanina N.E., Ushakova N.A., Zyuzina K.A., Bilan M.I., Elizarova A.L., Somonova O.V., Madzhuga A.V., Krylov V.B., Preobrazhenskaya M.E., Usov A.I., Kiselevskiy M.V., Nifantiev N.E. Influence of fucoidans on hemostatic system. *Mar Drugs*. 2013;11(7):2444–58. doi: 10.3390/md11072444.

Статья поступила в редакцию: 01.08.2022. Принята в печать: 17.10.2022.

Article was received by the editorial staff: 01.08.2022. Accepted for publication: 17.10.2022.