

ISSN 2311-4495  
ISSN 2410-5155 (Online)  
УДК 616.419-089.843 + 615.361  
<https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-550-561>

## Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток для трансплантации: обзор механизмов и современных препаратов

А. С. Стрильченко, П. А. Бутылин

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени  
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

### Контактная информация:

Бутылин Павел Андреевич,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккурадова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
E-mail: butylin\_pa@almazovcentre.ru

### Резюме

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — современный метод лечения онкогематологических и других тяжелых заболеваний крови. Для заготовки трансплантатов преимущественно применяют мобилизацию ГСК с последующим лейкоферезом и оценкой CD34+ клеток; минимально необходимое количество для надежной репопуляции составляет  $2 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг, тогда как повышение клеточности трансплантата  $> 5 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг ассоциируются с более позитивными клиническими исходами. В обзоре представлен наиболее актуальный для ГСК профиль поверхностных маркеров с описанием роли каждого из них в пролиферации и мобилизации CD34+ клеток. Были проанализированы биологические механизмы удержания и выхода ГСК из костномозговой ниши — в частности ось CXCR4/SDF-1 (CXCL12) и взаимодействие VLA-4 с VCAM-1/фибронектином. В работе представлены современные подходы к фармакологической мобилизации ГСК с подробным разбором механизмов. Классические агенты, такие как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор — Г-КСФ и плериксафор, демонстрируют эффективность у большинства пациентов, но связаны с побочными эффектами и неудачами мобилизации у ~10–15 % реципиентов. Обсуждаются перспективные препараты: селективные CXCR4-антагонисты (мотиксафортид, баликсафортид), агонисты CXCR2 (MGTA-145), а также подходы, направленные на микроокружение ГСК, такие как ингибирование синтеза гепарансульфатов, активация нейрогенной оси через стимуляцию ноцицептивных нейронов капсаицином с выделением CGRP, MMP-опосредованное ремоделирование матрикса. Анализируется соотношение преимуществ (быстрая и продуктивная мобилизация, потенциально более функциональные трансплантаты) и ограничений (безопасность, трансляция доклинических данных, необходимость клинической валидации). Оценивается перспективность использования новейших препаратов и альтернативных мишеней в практике. В заключение подчёркивается потребность в сравнительных клинических исследованиях, разработке биомаркеров и персонализированных алгоритмов мобилизации для оптимизации исходов ТГСК.

**Ключевые слова:** ГСК, стволовые клетки крови, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, CXCR4, SDF-1, ниша костного мозга, мобилизация ГСК, Г-КСФ, плериксафор, натализумаб, капсаицин, гепарансульфаты

**Для цитирования:** Стрильченко А.С., Бутылин П.А. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток для трансплантации: обзор механизмов и современных препаратов. *Трансляционная медицина*. 2025;12(6):550-561. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-550-561>; <https://elibrary.ru/OQNKUD>

## Mobilization of hematopoietic stem cells for transplantation: review of mechanisms and modern drugs

Aleksandr S. Strilchenko, Pavel A. Butylin

Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia

### Corresponding author:

Pavel A. Butylin,  
V.A. Almazov NMRC,  
2 Akkuratova str., St. Petersburg, Russia,  
197341.  
E-mail: butylin\_pa@almazovcentre.ru

### Abstract

Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) is a modern method of treatment for oncohematological and other severe blood diseases. To prepare transplants, HSC mobilization is mainly used, followed by leukapheresis and assessment of CD34+ cells; the minimum required number for reliable repopulation is  $2 \times 10^6$  CD34+ cells/kg, while an increase in the cellularity of the transplant  $>5 \times 10^6$  CD34+ cells/kg is associated with more positive clinical outcomes. The review presents the most relevant profile of surface markers for HSCs, describing the role of each marker in the proliferation and mobilization of CD34+ cells. The biological mechanisms of HSC retention and exit from the bone marrow niche, such as the CXCR4/SDF-1 (CXCL12) axis and interactions between VLA-4 and VCAM-1/fibronectin, have been analyzed. The review presents current approaches to pharmacological mobilization of HSCs, with a detailed discussion of the mechanisms involved. Classical agents, such as granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) and plerixafor, demonstrate effectiveness in most patients, but are associated with side effects and mobilization failures in ~10–15 % of donors. Promising drugs, including selective CXCR4 antagonists (motixafortide, balixafortide), CXCR2 agonists (MGTA-145), and approaches targeting the microenvironment of HSCs, such as inhibition of heparan sulfate synthesis, activation of the neurogenic axis through capsaicin-stimulated nociceptive neurons, and MMP-mediated matrix remodeling are discussed. The review analyzes the advantages (rapid and productive mobilization, potentially more functional transplants) and limitations (safety, translation of preclinical data, and requirement of clinical validation). The review addresses the potential of using the latest drugs and alternative targets in practice. Also emphasized the need for comparative clinical studies, development of biomarkers, and personalized mobilization algorithms to optimize the outcomes of HSC transplantation.

**Keywords:** HSC, blood stem cells, hematopoietic stem cell transplantation, CXCR4, SDF-1, bone marrow niche, mobilization of HSC, G-CSF, plerixafor, natalizumab, capsaicin, heparan sulfates

**For citation:** Strilchenko AS, Butylin PA. Mobilization of hematopoietic stem cells for transplantation: review of mechanisms and modern drugs. *Translational Medicine*. 2025;12(6):550-561. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-6-550-561>; <https://elibrary.ru/OQNKUD>

**Список сокращений:** ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, ГСК — гемопоэтические стволовые клетки, Г-КСФ — гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, ГСПГ — гепарансульфат протеогликаны.

### Введение

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — медицинская процедура, которая про-

водится при тяжелых заболеваниях крови и костного мозга. По данным Центра медицинской статистики ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», количество заболеваний крови в России составило 316,7 случая на 100 тыс. населения соответствующего возраста. Среди детей данный показатель в два раза выше [1]. ГСК для трансплантации могут быть получены из костного мозга, периферической крови или пуповинной крови. Сбор ГСК из периферической крови является

наименее травматичным и безболезненным способом, подходящим широкому кругу пациентов. В норме у взрослого человека в циркуляции в периферической крови встречаются лишь единичные стволовые гемопоэтические клетки, количество которых недостаточно для трансплантации. Поэтому необходима процедура мобилизации — это стимулирование выхода ГСК в периферическую кровь из костного мозга с помощью лекарственных препаратов.

Ежегодно в мире проводится более 68 000 ТГСК, при этом мобилизованная периферическая кровь (ПК) является преобладающим источником ГСК как для аутологичной, так и для аллогенной трансплантации [2]. Аллогенная ТГСК предполагает поиск донора, подходящего по составу лейкоцитарных антигенов (HLA), мобилизацию ГСК и их сбор. Аутологичная ТГСК предполагает забор стволовых клеток крови у пациента и хранение собранных клеток в замороженном виде до проведения процедуры трансплантации. Затем пациенту проводят предтрансплантационное кондиционирование в определенном режиме, с использованием химиопрепаратов или лучевой терапии. Для восстановления кроветворения стволовые клетки вводят внутривенно, откуда они мигрируют в костный мозг и возобновляют продукцию клеток крови [3].

### Процедура афереза

Необходимое количество стволовых клеток для трансплантации составляет  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клеток/кг. При этом известно, что повышение клеточности стволовых клеток в трансплантате до  $>5 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клеток/кг способствует более эффективной трансплантации [4]. Для стимуляции выхода ГСК в периферическую кровь проводят процедуру мобилизации. После мобилизации ГСК требуется собрать, оценить их количество и, по необходимости, концентрировать перед криоконсервированием и трансплантацией.

Для сбора ГСК проводится процедура афереза. Аферез — это метод, основанный на разделении плазмы и клеток крови под воздействием центробежной силы и выделении из крови фракции лейкоцитов [5]. Криоконсервирование клеток выполняется с применением криопротектора диметилсульфоксида с последующим хранением в жидком азоте [6].

Существует множество рекомендуемых схем по подсчету CD34<sup>+</sup> ГСК, наиболее известен ISHAGE-протокол (International Society of Hematotherapy and Graft Engineering) [7]. Для этого используются методы, основанные на физических и биохимических особенностях ГСК, а также оценке поверхностных антигенных профилей — кластеров дифференцировки (CD) [8]. Они маркируются моноклональными антителами и анализируются методами проточной цитометрии и FACS (fluorescence-activated cell sorting).

В настоящее время для мобилизации используются Г-КСФ и плериксафор. Несмотря на преимущества данных препаратов, а именно многолетний клинический опыт и эффективность у большинства пациентов (в том числе в комбинации Г-КСФ+плериксафор), их применение сопряжено с рядом проблем, таких как возможные побочные эффекты, необходимость проводить продолжительный курс инъекций донору ГСК и т. д. Поэтому поиск альтернативных механизмов мобилизации и совершенствование процедуры заготовки ГСК являются актуальными проблемами гематологии и трансплантологии.

### Поверхностные маркеры ГСК

Для идентификации ГСК наиболее современным является антигенный профиль Lin<sup>-</sup>CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD45RA<sup>-</sup>CD49f<sup>+</sup>EPCR<sup>+</sup> [9].

#### CD34:

CD34 — это однопроходный трансмембранный фосфогликопротеин, впервые идентифицированный в 1984 г. на гемопоэтических стволовых и прогениторных клетках [10]. CD34 является важнейшим маркером, используемым для подсчета стволовых клеток в донорской крови перед трансплантацией. Количество CD34 позитивных клеток представляет собой ключевой критерий, используемый для отбора доноров пуповинной крови с достаточным ( $\geq 2 \times 10^6$ /кг) количеством ГСК для трансплантации [11].

CD34 служит лигандом для E- и L-селектинов на эндотелии, обеспечивая адгезию ГСК к строме костного мозга [12]. Эксперименты *in vivo* подтверждают, что блокада CD34 нарушает миграцию ГСК [13]. Кроме этого, молекула CD34 играет важную роль в приживлении трансплантата: она скрывает поверхностные рецепторы от распознавания НК-клетками и макрофагами, снижая иммуногенность трансплантированных ГСК [12].

#### CD49f<sup>+</sup> (ITGA6):

CD49f был идентифицирован как биомаркер стволовых клеток в различных системах, включая эпителиальные ткани, сердечные, эмбриональные и нейрональные стволовые клетки [14]. CD49f может выступать в качестве рецептора для ламининов [15]. Наибольшее влияние на экспрессию ITGA6 оказывают факторы, индуцирующиеся гипоксией (HIFs). Гипоксия (1–3 % O<sub>2</sub>) активирует HIF-2 $\alpha$ , который усиливает экспрессию CD49f на ГСК. У мышей с нокаутом HIF-2 $\alpha$  нарушается адгезия ГСК к стромальным клеткам, что приводит к снижению количества долгоживущих ГСК на 40 % [16]. Это позволяет рассматривать CD49f как один из важнейших элементов, участвующих в правильной локализации ГСК в нише.

**EPCR<sup>+</sup> (Endothelial Protein C Receptor, CD201):**

EPCR (CD201) — трансмембранный гликопротеин, маркирующий долгоживущие ГСК (LT-HSC) с максимальным репопуляционным потенциалом [17]. EPCR играет двойную роль: он помогает удерживать ГСК в нише костного мозга или способствует их выходу в кровь. Когда активированный протеин С (аРС) связывается с EPCR, активируется RAR1, что приводит к усилению адгезии за счет уменьшения продукции NO и активации интегрина  $\alpha 4$ . Напротив, при воздействии тромбина EPCR может отсоединяться от поверхности клетки под действием фермента ADAM17, что снижает адгезию и позволяет ГСК мобилизоваться в периферическую кровь через активацию CXCR4 [18].

**Основные механизмы удержания ГСК в нише**

Ниша гемопоэтических стволовых клеток — микроокружение ГСК в костном мозге, обеспечивающее удержание, дифференцировку и самообновление; она имеет сложный многокомпонентный состав из клеточных и внеклеточных факторов. К клеточным компонентам относятся остеобласты, эндотелиальные клетки, адипоциты, мезенхимальные стромальные клетки, CAR-клетки и Lerp<sup>+</sup>-перциты, макрофаги и др. Внеклеточный компонент представлен межклеточным матриксом и секретируемыми факторами, которые участвуют в пролиферации и удержании ГСК в нише. Например, SDF-1 $\alpha$ , удерживающий ГСК за счет взаимодействия с CXCR4; SCF (stem cell factor), участвующий в пролиферации ГСК путем взаимодействия с c-Kit и последующей активации MAPK-сигнального пути; фибронектин и VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), взаимодействующие с интегринами на поверхности ГСК, препятствуют их выходу в периферическую кровь. Более подробно механизмы удержания описаны ранее [19]. Наибольшее терапевтическое значение для мобилизации имеют взаимодействия CXCR4 с SDF-1 $\alpha$  (CXCL12) и VLA-4 с фибронектином/VCAM-1, которые подробно обозреваются в этом разделе.

*Взаимодействие CXCR4 и SDF-1 $\alpha$  (CXCL12)*

Основной мишенью для мобилизации ГСК служит взаимодействие CXCR4/SDF-1 $\alpha$ . CXCR4 — хемокиновый рецептор на поверхности ГСК, с помощью которого они удерживаются в нише костного мозга посредством взаимодействия с SDF-1 $\alpha$  (Stromal cell-derived factor-1, он же CXCL12 (C-X-C motif ligand 12)), синтезируемым несколькими типами клеток, включая остеобласты, нестин-положительные (Nes<sup>+</sup>) мезенхимные стромальные клетки (МСК), CXCL12 обильные ретикулярные (CAR) клетки, эндотелиальные клетки, лептин-рецептор-положительные (Lerp<sup>+</sup>) периваскулярные клетки и т. д. [19, 20].

Активация CXCR4 через G $\alpha$ -i-сигналы усиливает адгезию клеток, в том числе за счет дополнительной активации интегринов. Блокада этого взаимодействия (например, антагонистом CXCR4 — плериксафором) резко увеличивает число циркулирующих CD34<sup>+</sup> клеток. Современные исследования подчеркивают вклад изоформы CXCL12 $\gamma$ : ее длинный С-концевой «хвост» богат положительно заряженными аминокислотными остатками и придает CXCL12 $\gamma$  примерно 10-кратную аффинность к гепарансульфат протеогликанам (ГСПГ) на поверхности стромальных и эндотелиальных клеток. В результате CXCL12 $\gamma$  надежно фиксируется на клеточной поверхности, стабильно активируя CXCR4 без быстрой десенситизации [21]. Повышенная концентрация CXCL12 $\gamma$  на ГСПГ усиливает удержание ГСК, тогда как снижение экспрессии CXCL12 $\alpha$  или разрушение связей с ГСПГ ослабляют адгезионные сигналы и способствуют мобилизации.

*Взаимодействие VLA-4 и фибронектин/VCAM-1*

В костном мозге гемопоэтические стволовые клетки также экспрессируют интегрин  $\alpha 4\beta 1$  (VLA-4); он является одним из ключевых адгезионных рецепторов ниши [22, 23]. Его основные лиганды — VCAM-1 на стромальных и эндотелиальных клетках, а также фибриллярный фибронектин периваскулярного матрикса. Связывание с VCAM-1 опосредовано Ig-подобным доменом 1, что обеспечивает высокую аффинность адгезии [24]. Фибронектин формирует основной каркас внеклеточного матрикса костномозговой ниши. Кроме этого, на нем представлены участки связывания с  $\alpha 4\beta 1$ , что способствует адгезии ГСК [24, 25]. Взаимодействие VLA-4–VCAM-1/фибронектин обеспечивает удержание и локализацию ГСК в нише; при его блокаде наблюдается повышение числа циркулирующих CD34<sup>+</sup> клеток, что подтверждает ключевую роль модуляции этого взаимодействия в мобилизации ГСК [22, 23].

**Препараты, используемые для мобилизации ГСК в клинике**

Мобилизация ГСК является ключевым этапом сбора стволовых клеток из периферической крови для последующей аутологичной или аллогенной трансплантации, обеспечивая восстановление кроветворной системы при гематологических заболеваниях. Основным агентом мобилизации является гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ). Он опосредованно влияет на взаимодействие CXCR4/SDF-1 $\alpha$ . Г-КСФ часто используется самостоятельно или в комбинации с химиотерапией или плериксафором для пациентов с плохой мобилизацией [26]. Однако до 15 % больных сталкиваются с недостаточной мобилизацией (менее  $2 \times 10^6$  CD34<sup>+</sup> клеток/кг), что приводит к задержкам или неудачам в трансплантации

[26]. Побочные эффекты Г-КСФ, включая боль в костях, головные боли и гриппоподобные симптомы, способны ухудшить качество жизни пациентов [26]. Также существует потребность в улучшении методов мониторинга и прогнозирования мобилизации для идентификации пациентов с высоким риском неудачи [26]. Новые антагонисты CXCR4, такие как мотиксафортид, демонстрируют высокую эффективность, позволяя собирать более  $6 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг за меньшее число процедур афереза [27]. Текущие исследования направлены как на разработку новых агентов и мишеней для мобилизации ГСК с большей эффективностью и меньшими побочными действиями, так и на проведения метаанализов с целью выявления наиболее эффективных групп доноров [28].

### Г-КСФ

Рекомбинантный гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ; филграстим/ленограстим) является основным агентом мобилизации. Он вводится ежедневно в течение 5 или более дней либо самостоятельно (Г-КСФ в монорежиме), либо в сочетании с предшествующей химиотерапией (ХТ + Г-КСФ) [26]. Доза Г-КСФ составляет обычно 10 мкг/кг/сут. При мобилизации в монорежиме лейкоферез начинают на 3-й или 4-й день, а при схеме ХТ + Г-КСФ — после повышения уровня лейкоцитов, обычно на 10–12-й день [6]. Впервые гранулоцитарный колониестимулирующий фактор был описан как агент, вызывающий мобилизацию ГСК, в 1988 г. и с тех пор является основным для мобилизации ГСК в клинике. Механизмы действия Г-КСФ на мобилизацию ГСК опосредованы нишей и продолжают изучаться [29]. На самих ГСК рецептор к Г-КСФ не представлен, его экспрессируют клетки миеломоноцитарного ряда, включая макрофаги, которые и являются звеном, запускающим реакцию ниши костного мозга, приводящую к выходу ГСК в периферический кровоток. Основной предполагаемый механизм заключается в том, что макрофаги, вырабатывающие хемокин SDF-1 (который является основной молекулой, удерживающей ГСК в нише костного мозга), экспрессируют рецептор к Г-КСФ (G-CSFR), что позволяет Г-КСФ напрямую взаимодействовать с ними [30, 31]. Г-КСФ приводит к снижению количества макрофагов костного мозга, в то время как в других тканях, таких как селезенка, подобного снижения не происходит [32]. Конкретные пути, такие как индукция апоптоза или изменение адгезии, требуют дальнейших исследований, но известно, что снижение количества макрофагов наблюдается уже на 1–2-й день после введения Г-КСФ [33]. Это приводит к уменьшению адгезии ГСК и способствует их мобилизации в периферическую кровь.

Таким образом, уменьшение количества макрофагов в костном мозге способствует мобилизации ГСК, что согласуется с наблюдениями, согласно которым использование клондронат-нагруженных липосом (Clod-lip) для селективного разрушения макрофагов значительно усиливает мобилизацию ГСК под действием Г-КСФ [34]. Участие макрофагов в удержании ГСК в нише костного мозга подтверждается исследованием на моделях, таких как мыши с нокаутом Csf3r (гена G-CSFR), на которых показали, что действие Г-КСФ через макрофаги достаточно для мобилизации ГСК, несмотря на выраженную нейтропению [35]. Это подтверждает, что основной путь мобилизации Г-КСФ действует напрямую через макрофаги, а не через нейтрофилы, а также то, что деплеция макрофагов не опосредована гранулоцитарными протеазами, такими как нейтрофильная эстераза или катепсин G [33].

При введении Г-КСФ примерно 10–15 % пациентов не достигают минимального порога в  $2 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг, необходимого для успешного сбора ГСК [26]. Побочные эффекты встречаются в 30 % случаев, как у пациентов, так и у здоровых доноров. Наиболее частые осложнения: боли в костях, головные боли, общая слабость, спленомегалия [6]. Реже встречаются миалгии, тревога, бессонница, гипергидроз, лихорадка, тошнота, кожные реакции в месте введения [36].

Таким образом, механизм Г-КСФ-индуцированной мобилизации ГСК является непрямым, многофакторным и, вероятно, включает в себя множество стромальных компонентов [37].

### Плериксафор

Плериксафор (Mozobil) — селективный ингибитор рецептора CXCR4, который регулирует удержание ГСК в нише костного мозга через взаимодействие с лигандом CXCL12 (SDF-1). Блокируя CXCR4, плериксафор нарушает эту связь, способствуя высвобождению ГСК в периферическую кровь [38]. В клинической практике плериксафор применяется в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) для усиления мобилизации ГСК у пациентов с неходжкинской лимфомой (НЛ) и множественной миеломой (ММ), значительно увеличивая сбор CD34+ клеток и сокращая количество процедур афереза [38]. Метаанализ 2024 г. показал, что комбинация Г-КСФ и плериксафора позволяет 64,9 % пациентов достичь целевого количества CD34+ клеток ( $\geq 5-6 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг) по сравнению с 33,8 % — при использовании только Г-КСФ [38]. В качестве монотерапии плериксафор применяется нечасто [39].

В экспериментальном исследовании 2021 г. изучалась эффективность плериксафора у пациентов

с серповидно-клеточной анемией (SCD). В рамках фазы I исследования 23 пациента прошли мобилизацию с последующим аферезом. Медианное количество собранных CD34+ клеток составило  $4,0 \times 10^6/\text{кг}$  (диапазон 1,5–12,0) после двух или меньшего числа циклов. Эффективность зависела от возраста, базового уровня CD34+ клеток и тяжести заболевания [39]. Это исследование подтвердило безопасность и потенциал плериксафора для терапии гематологических заболеваний. Плериксафор демонстрирует минимальные побочные эффекты, такие как легкие желудочно-кишечные расстройства и реакции в месте инъекции [38]. Его использование особенно важно для пациентов с неходжкинской лимфомой (НЛ) и множественной миеломой (ММ).

Несмотря на перечисленные преимущества, мобилизация плериксафором имеет особенность: использование плериксафора в монорежиме имеет низкую эффективность, что вынуждает использовать его совместно с Г-КСФ. Поэтому в последнее время исследуются альтернативные методы мобилизации ГСК в периферическую кровь [6].

#### **Перспективные методы мобилизации ГСК Мотиксафортид (BL-8040)**

Мотиксафортид (BL-8040) — циклический пептидный антагонист CXCR4 с пролонгированным действием [27]. Его механизм — блокада взаимодействия SDF-1 (CXCL12) с CXCR4, что нарушает удержание ГСК в нише. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы, при сочетании мотиксафортида с Г-КСФ, у 92,5 % пациентов собрали  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг за  $\leq 2$  сеанса афереза. При использовании Г-КСФ + плацебо только у 26,2 % удалось достичь целевого количества ( $\geq 6 \times 10^6$ ) CD34+ клеток [27]. При этом 88,8 % пациентов, принимавших комбинацию Г-КСФ + мотиксафортид, достигли этого значения уже после одного сеанса афереза, тогда как в группе лиц, принимавших Г-КСФ в монорежиме, доля составила 9,5 % [27]. Наиболее частыми побочными эффектами, возникающими в результате лечения, были реакции в месте инъекции (боль — 50 %; эритема — 27,5 %; зуд — 21,3 %). Таким образом, комбинация мотиксафортид + Г-КСФ мобилизовала значительно большее количество CD34+ клеток в течение двух процедур афереза по сравнению с плацебо + Г-КСФ, при этом преимущественно были мобилизованы примитивные ГСК, что увеличивает эффективность трансплантации и снижает вероятность реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ) [27].

#### **Баликсафортид**

Баликсафортид (POL6326) — макроциклический пептид, ингибитор рецептора CXCR4. Эффективность

баликсафортида была продемонстрирована на мышах и людях при использовании в качестве монотерапии [41]. В фазе клинических исследований Ia у здоровых доноров он обеспечивал мобилизацию  $36,9 \pm 2,4$  кл/мкл ( $\sim 30$  % от эффекта Г-КСФ) CD34+ клеток при дозе  $\geq 1500$  мкг/кг. Было установлено, что максимальная мобилизация при внутривенном введении наблюдается примерно через 6–8 ч. У добровольцев результирующий уровень CD34+ клеток позволял прогнозировать сбор стандартной дозы ( $4 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг) при одной аферезной процедуре. Побочных эффектов при мобилизации баликсафортидом было обнаружено гораздо меньше, чем при мобилизации Г-КСФ; в основном они включают легкие кожные реакции, которые могут быть купированы антигистаминными средствами [42]. Эти исследования позволили сделать вывод, что минимальный порог CD34+ клеток может быть достигнут после введения всего одной дозы препарата и может быть полезен для пациентов и доноров с противопоказаниями к использованию Г-КСФ.

#### **MGTA-145 (GROβT)**

MGTA-145 (GROβT) — синтетический агонист хемокинового рецептора CXCR2 (аналог GROβ) [43]. GROβ (CXCL2) активирует CXCR2, экспрессированный на гранулоцитах (нейтрофилах), а не на самих ГСК. Это вызывает высвобождение из гранулоцитов про-MMP-9. Повышенная активность MMP-9 разрушает матрикс и ослабляет удерживающие связи ГСК в нише, облегчая их выход в периферическую кровь. При этом инъекция антител против MMP-9 полностью блокирует мобилизацию, вызванную GROβ [44]. Во II фазе открытого исследования у 25 больных миеломой MGTA-145 вводили внутривенно через 2 ч. после плериксафора. Медианный совокупный выход CD34+ клеток составил  $5,0 \times 10^6/\text{кг}$  (диапазон 1,1–16,2). Минимальный порог в  $\geq 2 \times 10^6$  CD34+ клеток/кг был достигнут за  $\leq 2$  дня у 88 % больных (68 % — за 1 день), при этом у 68 % пациентов удалось собрать  $\geq 4 \times 10^6$ , а у 40 % —  $\geq 6 \times 10^6$  CD34+ на кг веса. Терапия оказалась безопасной: в 60 % случаев наблюдались только легкие побочные эффекты [43].

#### **Натализумаб**

Натализумаб, препарат против рассеянного склероза и болезни Крона, ингибирует  $\alpha 4$ -субъединицу, которая составляет часть интегринов  $\alpha 4\beta 1$  (VLA-4) и  $\alpha 4\beta 7$  — рецепторов к фибронектину и VCAM-1 [45]. Это нарушает удержание ГСК в нише костного мозга, способствуя их мобилизации в периферическую кровь. Использование натализумаба в комбинации с Г-КСФ эффективно мобилизовало ГСК на мышах и макаках-резусах [46]. Согласно клиническим исследованиям натализумаб увеличивает количество циркулирующих

CD34+ клеток с 3,3 кл/мкл до 10,4 кл/мкл через 72 ч. после инфузии, что свидетельствует об успешной мобилизации CD34+ клеток у людей [47, 48]. Однако его ассоциация с развитием потенциально смертельного заболевания — прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) — не позволяет использовать его в клинической мобилизации [49]. Дальнейшие исследования этой мишени предоставляют возможность открыть более перспективные препараты.

### Капсаицин и форсколин

Недавние исследования показали, что капсаицин, вещество, содержащееся в перце чили, способствует Г-КСФ-индуцированной мобилизации ГСК посредством ноцицептивных нейронов [50]. Ноцицептивные нейроны участвуют в восприятии боли в тканях, подверженных воздействию внешней среды, таких как кожа, легкие и кишечник. Известно, что острые специи вызывают ноцицептивный нервный ответ.

В недавнем исследовании мобилизация ГСК с помощью Г-КСФ у мышей, которых кормили пищей с высоким содержанием капсаицина, была в 2 раза эффективнее (1200 кл/мл), чем у мышей, которые не получали капсаицин с пищей (600 кл/мл). При его воздействии на ноцицептивные нейроны, окончания, находящиеся в костном мозге, выделяют кальцитонин ген-родственный пептид (Calcitonin gene-related peptide, CGRP). CGRP связывается с рецепторами на ГСК и мобилизует их выход из ниши [50]. В качестве рецептора к CGRP выступает CALCRL (calcitonin-receptor-like receptor) в сочетании с белком RAMP1 (Receptor activity modifying protein 1) [51]. Он необходим для транспортировки CALCRL к плазматической мембране [52]. CGRP активирует в клетке аденилатциклазный сигнальный путь, который, по неизвестному на момент написания статьи механизму, стимулирует мобилизацию ГСК [53]. Этот факт подтверждается еще и тем, что при введении форсколина — diterпеноида, способного активировать аденилатциклазу и повышать уровень циклического АМФ в клетке, минуя рецепторы на клеточной поверхности, — увеличился выход ГСК из ниши в периферическую кровь [50]. Таким образом, капсаицин и форсколин в будущем могут использоваться для увеличения выхода ГСК при Г-КСФ-индуцированной мобилизации или, возможно, стать самостоятельными агентами мобилизации.

### Ингибирование синтеза гепарансульфат протеогликанов (ГСПГ)

Предполагается, что в кроветворении гепарансульфат протеогликанов (ГСПГ) играют потенциальную роль в компартиментализации костного мозга, формируя

матрицы, которые удерживают нужные цитокины и морфогены вблизи ГСК. Была выдвинута гипотеза, что градиенты цитокинов и морфогенов необходимы для удержания ГСК в нише. Действительно, делеция гена *Ext1*, который кодирует гликозилтрансферазу, необходимую для синтеза гепарансульфата, в стромальных клетках Mx1+ костного мозга, повлияла на локализацию и удержание ГСК в нише. ГСПГ, синтезируемые стромальными клетками костного мозга, химически удерживают CXCL12 $\gamma$  на поверхности ниши, обеспечивая стабильную активацию оси CXCL12–CXCR4 и удержание ГСК [54]. Удаление ГСПГ (химически или за счет делеции гена *EXT1*) уменьшает мембранно-связанный CXCL12 $\gamma$ , а также снижает VCAM-1 — лиганд к интегрину  $\alpha$ 4 $\beta$ 1 (VLA-4) — через активацию АКТ–FOXO1 и ослабляет взаимодействие ГСК с нишей, приводя к усиленному их выходу в кровь и селезенку у мышей [55]. Кроме того, было показано, что ГСК, мобилизованные с помощью ингибирования гепарансульфата, обладают лучшей способностью к восстановлению кроветворения в первичных и вторичных трансплантатах мышей по сравнению с ГСК, мобилизованными с помощью Г-КСФ [37]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ингибирование синтеза гепарансульфата или гликозилтрансферазы снижает адгезию ГСК к нише костного мозга и в будущем может быть использовано, как альтернативный метод мобилизации ГСК.

### Заключение

Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток — важнейший этап для успешной заготовки клеток при аутологичной и аллогенной трансплантации. Модернизация и персонализация этого этапа напрямую повышают доступность и безопасность ТГСК.

Классические подходы к мобилизации — ежедневная инъекционная схема Г-КСФ и блокада взаимодействия CXCR4/SDF-1 плексафором — остаются клиническим стандартом, однако имеют заметные ограничения: у значимой доли пациентов мобилизация оказывается недостаточной, а сами схемы связаны с некоторыми побочными эффектами. Это стимулирует поиск альтернативных механизмов мобилизации ГСК, повышающих выход CD34+ клеток и уменьшающих негативные последствия.

Современные стратегии мобилизации демонстрируют две важные тенденции (табл.). Во-первых, развитие селективных антагонистов CXCR4 (мотиксафортид/BL-8040, баликсафортид/POL6326 и др.) позволяет получить более быстрый и более продуктивный выход истинных ГСК с меньшим числом процедур афереза и незначительными побочными эффектами; эти агенты перспективны для пациентов с недостаточной мобилизацией и тех, у кого

Таблица. Сравнение препаратов, используемых для мобилизации ГСК

Table. Comparison of drugs used for HSC mobilization

Вещество	Механизм	Использование в клинике	Преимущества	Недостатки	Литература
Г-КСФ (G-CSF)	Снижает количество макрофагов, продуцирующих SDF-1 (CXCL12), ослабляя удержание HSC в нише.	Применяется в клинической практике	Клинический стандарт, широкая доступность и отработанная практика.	10–15 % пациентов не достигают порога мобилизации; частые тяжелые побочные эффекты.	[26–36]
Плериксафор (AMD3100, Mozobil)	Селективный антагонист рецептора CXCR4, блокирует взаимодействие CXCR4–CXCL12 и способствует высвобождению ГСК.	Применяется в клинической практике в комбинации с Г-КСФ	Увеличивает выход CD34+ и сокращает число процедур афереза при комбинации с Г-КСФ.	Низкая эффективность в монотерапии; чаще всего используется совместно с Г-КСФ.	[38–40]
Мотиксафортид (BL-8040)	Селективный антагонист рецептора CXCR4 с пролонгированным действием, блокирует взаимодействие CXCR4–CXCL12 и способствует высвобождению ГСК.	Клинические исследования	Увеличивает выход CD34+ и сокращает число процедур афереза.	Реакции в месте инъекции (боль, эритема, зуд) и другие локальные реакции.	[27]
Баликсафортид (POL6326)	Селективный антагонист рецептора CXCR4, блокирует взаимодействие CXCR4–CXCL12 и способствует высвобождению ГСК.	Клинические исследования	Выход CD34+ может достигать пороговых уровней уже после одной дозы; значительно меньше побочных эффектов по сравнению с Г-КСФ.	Мобилизационный эффект по абсолютным числам ниже, чем у Г-КСФ (~30 %); требует дальнейшей оценки в клинике.	[41, 42]
MGTA-145 (GROβT)	Агонист CXCR2 на гранулоцитах, которые высвобождают MMP-9, что приводит к разрушению матрикса и ослаблению удерживающих ГСК связей.	Клинические исследования	Действует на альтернативную мишень, увеличивает выход CD34+ и сокращает число процедур афереза.	Побочные эффекты в основном легкие (~60 % случаев); требуется дополнительная оценка безопасности.	[43, 44]
Натализумаб	Моноклональное антитело к α4-субъединице интегринов (α4β1/VLA-4 и α4β7).	Клинические исследования	Действует на альтернативную мишень, увеличивает выход CD34+ и сокращает число процедур афереза.	Ассоциирован с риском ПМЛ — ограничивает применение в клинике.	[45–49]

Капсаицин / Форсколин	Активируют ноцицептивные нейроны → выделение CGRP.	Доклинические исследования	Альтернативный путь мобилизации через нейрогенную ось; может усиливать эффект Г-КСФ.	Доклинические данные; вопросы безопасности и трансляции на человека требуют изучения.	[50–51]
Ингибирование синтеза ГСПГ	Уменьшение мембранно-связанного CXCL12 $\gamma$ и снижение VCAM-1 через АКТ–FOXO1.	Доклинические исследования	Действует на альтернативную мишень, улучшая репопуляцию и приживаемость трансплантированных клеток.	Экспериментальная стадия; требуется разработка безопасных агентов и клинические исследования	[54, 55]

имеются противопоказания к многодневному курсу Г-КСФ. Во-вторых, появляются подходы, нацеленные не на сам рецептор CXCR4, а на микросреду ниши: активация нейрогенной оси (капсаицин → CGRP), модуляция MMP-зависимого разрушения матрикса (через CXCR2/GRO $\beta$ -миметики) и ингибирование синтеза гепарансульфат протеогликанов (ГСПГ). Данные подходы показали способность усиливать выход ГСК в кровь и при этом сохранять высокую репопулирующую активность мобилизованных клеток.

Особо важно, что терапия, нацеленная на компоненты ниши (например, ГСПГ), не только облегчает мобилизацию, но и может улучшать качество трансплантата. Мобилизованные таким образом ГСК в доклинических моделях демонстрировали лучшую способность к восстановлению гемопоэза при первичных и повторных трансплантациях по сравнению с Г-КСФ-мобилизованными клетками (табл.). Это открывает перспективу получения более функциональных трансплантатов при меньшей нагрузке на донора.

Необходимо проводить сравнительные клинические исследования новых агентов и комбинаций, развивать биомаркеры и алгоритмы прогнозирования недостаточной мобилизации, а также оценивать долгосрочную функцию и риск осложнений у реципиентов при использовании альтернативных методов. В перспективе мультитаргетные схемы и персонализированный выбор протокола мобилизации позволят уменьшить число неудачных заборов, снизить побочные эффекты и расширить группу пациентов и доноров, пригодных для ТГСК.

Таким образом, интеграция различных подходов к мобилизации, подкрепленная надежными клиническими исследованиями, способна сделать процедуру заготовки ГСК более эффективной, безопасной и доступной — что имеет прямое клиническое значение для практики трансплантологии.

### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

### Соответствие нормам этики / Compliance with ethical principles

Авторы заявляют об отсутствии использования генеративного искусственного интеллекта. / The authors declare no use of Generative AI in the preparation of this manuscript.

### Благодарности / Acknowledgement

Авторы выражают чрезвычайную признательность заведующему отделом трансплантации РосНИИГТ ФМБА к.м.н. Моторину Дмитрию Васильевичу за консультации по клиническим вопросам. Работа была инициирована в рамках научного марафона студентов ИМО ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России. / The authors express their sincere gratitude to Dmitry Vasilyevich Motorin, M.D., Head of the Transplantation Department at the Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology of the FMBA, for his consultations on clinical issues. This work was initiated within the framework of the scientific marathon of students from the Institute of Medical Education of the Federal State Budgetary Institution "V.A. Almazov National Medical Research Centre" of the Ministry of Health of the Russian Federation.

### Список литературы / Reference

1. Болезни крови и кроветворных органов [Интернет]. Центр медицинской статистики ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2023 [цитировано 13 сентября 2025]. Доступно по ссылке: <https://niioz.ru/news/bolezni-krovi-i-krovotvornykh-organov/>  
Diseases of the blood and blood-forming organs [Internet]. Center for Medical Statistics NIIOZ; 2023 [cited 2025 Sep 13]. Available from: <https://niioz.ru/news/bolezni-krovi-i-krovotvornykh-organov/>

2. Niederwieser D, Baldomero H, Szer J, et al. Hematopoietic stem cell transplantation activity worldwide in 2012 and a SWOT analysis of the Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation Group including the global survey. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51(6):778–785. <https://doi.org/10.1038/bmt.2016.18>
3. Takami A. Hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol.* 2018;107(5):513–518. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-2412-8>
4. To LB, Levesque JP, Herbert KE, et al. Mobilisation strategies for normal and malignant cells. *Pathology.* 2011; 43(6): 547–565. <https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e32834a9eb8>
5. Афанасьева О. И., Воинов В. А., Гольдфарб Ю. С. Экстракорпоральная гемокоррекция: терминология, языковые соответствия. СПб; 2016. С. 7–15.  
Afanasyeva OI, Voinov VA, Goldfarb YS. Extracorporeal hemocorrection: terminology, linguistic correspondences. SPb; 2016. Pp. 7–15. (In Russ.)
6. Протоколы трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток / Под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика; 2020. 320 с.  
Protocols for the transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells / Ed. by VG Savchenko. Moscow: Praktika; 2020. 320 p. (In Russ.)
7. Sutherland DR, Anderson L, Keeney M, et al. The ISHAGE guidelines for CD34+ cell determination by flow cytometry. International Society of Hematotherapy and Graft Engineering. *J Hematother.* 1996;5(3):213–226. <https://doi.org/10.1089/scd.1.1996.5.213>
8. Eaves CJ. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions, and the new reality. *Blood.* 2015;125(17):2605–2613. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-12-570200>
9. Rix B, Maduro AH, Bridge KS, Grey W. Markers for human haematopoietic stem cells: The disconnect between an identification marker and its function. *Front Physiol.* 2022;13:1009160. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1009160>
10. Civin CI, Strauss LC, Brovall C, et al. Antigenic analysis of hematopoiesis. III. A hematopoietic progenitor cell surface antigen defined by a monoclonal antibody raised against KG-1a cells. *J Immunol.* 1984;133(1):157–165.
11. Chabannon C, Kuball J, Bondanza A, et al. Hematopoietic stem cell transplantation in its 60s: A platform for cellular therapies. *Sci Transl Med.* 2018;10(436):eaap9630. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aap9630>
12. Rodrigues CR, Moga S, Singh B, et al. CD34 Protein: Its expression and function in inflammation. *Cell Tissue Res.* 2023;393(3):443–454. <https://doi.org/10.1007/s00441-023-03811-4>
13. Hughes MR, Canals Hernaez D, Cait J, et al. A sticky wicket: Defining molecular functions for CD34 in hematopoietic cells. *Exp Hematol.* 2020;86:1–14. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2020.05.004>
14. Krebsbach PH, Villa-Diaz LG. The role of integrin  $\alpha 6$  (CD49f) in stem cells: more than a conserved biomarker. *Stem Cells Dev.* 2017;26(15):1090–1099. <https://doi.org/10.1089/scd.2016.0319>
15. Goel HL, Gritsko T, Pursell B, et al. Regulated splicing of the  $\alpha 6$  integrin cytoplasmic domain determines the fate of breast cancer stem cells. *Cell Rep.* 2014;7(3):747–761. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2014.03.059>
16. Anjos-Afonso F, Currie E, Palmer HG, et al. CD34(-) cells at the apex of the human hematopoietic stem cell hierarchy have distinctive cellular and molecular signatures. *Cell Stem Cell.* 2013;13(2):161–174. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2013.05.025>
17. Fares I, Chagraoui J, Lehnertz B, et al. EPCR expression marks UM171-expanded CD34+ cord blood stem cells. *Blood.* 2017;129(25):3344–3351. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-750729>
18. Gur-Cohen S, Itkin T, Chakrabarty S, et al. PAR1 signaling regulates the retention and recruitment of EPCR-expressing bone marrow hematopoietic stem cells. *Nat Med.* 2015;21(11):1307–1317. <https://doi.org/10.1038/nm.3960>
19. Протасов Д. А., Бутылин П. А. Хоуминг стволовых клеток крови: биология и клинические перспективы. *Трансляционная медицина.* 2025;12(4):373–386. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-4-373-386>; <https://elibrary.ru/KZFHHA>
20. Protasov DA, Butylin PA. Hematopoietic stem cell homing: biology and clinical perspectives. *Translational Medicine.* 2025;12(4):373–386. (In Russ.) <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2025-12-4-373-386>; <https://elibrary.ru/KZFHHA>
21. Janssens R, Struyf S, Proost P. The unique structural and functional features of CXCL12. *Cell Mol Immunol.* 2018;15(4):299–311. <https://doi.org/10.1038/cmi.2017.107>
22. Lantermans HC, Ma F, Kuil A, et al. Presentation of CXCL12 $\gamma$  by heparan sulfate proteoglycans activates CXCR4 without desensitization in normal and malignant B cells. *Blood Adv.* 2025;9(9):2307–2320. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2024014396>
23. Grenier JMP, Testut C, Fauriat C, et al. Adhesion molecules involved in stem cell niche retention during normal hematopoiesis and in acute myeloid leukaemia. *Front Immunol.* 2021;12:756231. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.756231>
24. Li D, Xue W, Li M, et al. VCAM-1+ macrophages guide the homing of HSPCs to a vascular niche. *Nature.* 2018;564(7734):119–124. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0709-7>
25. Pickett JR, Wu Y, Ta HT. VCAM-1 as a common biomarker in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: unveiling the dual anti-inflammatory and anti-cancer capacities of anti-VCAM-1 therapies. *Cancer Metastasis Rev.* 2025;44(2):40. <https://doi.org/10.1007/s10555-025-10258-2>
26. Wirth F, Lubosch A, Hamelmann S, et al. Fibronectin and its receptors in hematopoiesis. *Cells.* 2020;9(12):2717. <https://doi.org/10.3390/cells9122717>
27. Prisciandaro M, Santinelli E, Tomarchio V, et al. Stem cells collection and mobilization in adult autologous/allogeneic transplantation: critical points and future challenges. *Cells.* 2024;13(7):586. <https://doi.org/10.3390/cells13070586>

27. Crees ZD, Rettig MP, Jayasinghe RG, et al. Motixafortide and G-CSF to mobilize hematopoietic stem cells for autologous transplantation in multiple myeloma: a randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2023;29(4):869–879. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02273-z>
28. Shi C, Zeng X, Ge J, et al. Machine learning-based prediction of G-CSF-induced hematopoietic stem cell mobilization outcomes in healthy volunteers. *Bone Marrow Transplant.* 2025;60(10):1316–1324. <https://doi.org/10.1038/s41409-025-02666-3>
29. Greenbaum A, Link D. Mechanisms of G-CSF-mediated hematopoietic stem and progenitor mobilization. *Leukemia.* 2011;25(2):211–217. <https://doi.org/10.1038/leu.2010.248>
30. Seyfried AN, Maloney JM, MacNamara KC. Macrophages orchestrate hematopoietic programs and regulate HSC function during inflammatory stress. *Front Immunol.* 2020;11:1499. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01499>
31. Christopher MJ, Rao M, Liu F, et al. Expression of the G-CSF receptor in monocytic cells is sufficient to mediate hematopoietic progenitor mobilization by G-CSF in mice. *J Exp Med.* 2011;208(2):251–260. <https://doi.org/10.1084/jem.20101700>
32. Winkler IG, Pettit AR, Raggatt LJ, et al. Hematopoietic stem cell mobilizing agents G-CSF, cyclophosphamide or AMD3100 have distinct mechanisms of action on bone marrow HSC niches and bone formation. *Leukemia.* 2012;26(7):1594–1601. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.17>
33. Winkler IG, Sims NA, Pettit AR, et al. Bone marrow macrophages maintain hematopoietic stem cell (HSC) niches and their depletion mobilizes HSCs. *Blood.* 2010;116(23):4815–4828. <https://doi.org/10.1182/blood-2009-11-253534>
34. Chow A, Lucas D, Hidalgo A, et al. Bone marrow CD169+ macrophages promote the retention of hematopoietic stem and progenitor cells in the mesenchymal stem cell niche. *J Exp Med.* 2011;208(2):261–271. <https://doi.org/10.1084/jem.20101688>
35. Tay J, Levesque JP, Winkler IG. Cellular players of hematopoietic stem cell mobilization in the bone marrow niche. *Int J Hematol.* 2017;105(2):129–140. <https://doi.org/10.1007/s12185-016-2162-4>
36. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the Use of WBC growth factors: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3199–3212. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.62.3488>
37. Yu VW, Scadden DT. Hematopoietic stem cell and its bone marrow niche. *Curr Top Dev Biol.* 2016;118:21–44. <https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2016.01.009>
38. Li Y, Qiu X, Lei Y, Zhou R. G-CSF + plerixafor versus G-CSF alone mobilized hematopoietic stem cells in patients with multiple myeloma and lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med.* 2024;56(1):2329140. <https://doi.org/10.1080/07853890.2024.2329140>
39. Chen YB, Le-Rademacher J, Brazauskas R, et al. Plerixafor alone for the mobilization and transplantation of HLA-matched sibling donor hematopoietic stem cells. *Blood Adv.* 2019;3(6):875–883. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018027599>
40. Leonard A, Sharma A, Uchida N, et al. Disease severity impacts plerixafor-mobilized stem cell collection in patients with sickle cell disease. *Blood Adv.* 2021;5(9):2403–2411. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2021004232>
41. Bilgin YM. Use of plerixafor for stem cell mobilization in the setting of autologous and allogeneic stem cell transplantations: an update. *J Blood Med.* 2021;12:403–412. <https://doi.org/10.2147/JBM.S307520>
42. Karpova D, Bräuninger S, Wiercinska E, et al. Mobilization of hematopoietic stem cells with the novel CXCR4 antagonist POL6326 (balixafortide) in healthy volunteers—results of a dose escalation trial. *J Transl Med.* 2017;15(1):2. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-1107-2>
43. Sidana S, Bankova AK, Hosoya H, et al. Phase II study of novel CXCR2 agonist and Plerixafor for rapid stem cell mobilization in patients with multiple myeloma. *Blood Cancer J.* 2024;14(1):173. <https://doi.org/10.1038/s41408-024-01152-1>
44. Pelus LM, Fukuda S. Peripheral blood stem cell mobilization: the CXCR2 ligand GRObeta rapidly mobilizes hematopoietic stem cells with enhanced engraftment properties. *Exp Hematol.* 2006;34(8):1010–1020. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2006.04.004>
45. Ashok D, Polcik L, Dannewitz Prosseda S, et al. Insights into bone marrow niche stability: an adhesion and metabolism route. *Front Cell Dev Biol.* 2022;9:798604. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.798604>
46. Craddock CF, Nakamoto B, Andrews RG, et al. Antibodies to VLA4 integrin mobilize long-term repopulating cells and augment cytokine-induced mobilization in primates and mice. *Blood.* 1997;90(12):4779–4788.
47. Zohren F, Toutzaris D, Klärner V, et al. The monoclonal anti-VLA-4 antibody natalizumab mobilizes CD34+ hematopoietic progenitor cells in humans. *Blood.* 2008;111(7):3893–3895. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-10-120329>
48. Jing D, Oelschlaegel U, Ordemann R, et al. CD49d blockade by natalizumab in patients with multiple sclerosis affects steady-state hematopoiesis and mobilizes progenitors with a distinct phenotype and function. *Bone Marrow Transplant.* 2010;45(10):1489–1496. <https://doi.org/10.1038/bmt.2009.381>
49. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2012;366(20):1870–1880. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1107829>
50. Gao X, Zhang D, Xu C, et al. Nociceptive nerves regulate haematopoietic stem cell mobilization. *Nature.* 2021;589(7843):591–596. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-03057-y>
51. McLatchie LM, Fraser NJ, Main MJ, et al. RAMPs regulate the transport and ligand specificity of the calcitonin-receptor-like receptor. *Nature.* 1998;393(6683):333–339. <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/30666>

52. Suekane A, Saito Y, Nakahata S, et al. CGRP-CRLR/RAMP1 signal is important for stress-induced hematopoiesis. *Sci Rep.* 2019;9(1):429. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36796-0>

53. Adams GB, Alley IR, Chung UI, et al. Haematopoietic stem cells depend on Galpha(s)-mediated signalling to engraft bone marrow. *Nature.* 2009;459(7243):103–107. <https://doi.org/10.1038/nature07859>

54. Ren Z, Lantermans H, Kuil A, et al. The CXCL-12gamma chemokine immobilized by heparan sulfate on stromal niche cells controls adhesion and mediates drug resistance in multiple myeloma. *J Hematol Oncol.* 2021;14(1):11. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01031-3>

55. Saez B, Ferraro F, Yusuf RZ, et al. Inhibiting stromal cell heparan sulfate synthesis improves stem cell mobilization and enables engraftment without cytotoxic conditioning. *Blood.* 2014;124(19):2937–2947. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-593426>

#### **Информация об авторах:**

Стрильченко Александр Сергеевич — студент Института медицинского образования ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0009-0008-6248-1731>;

Бутылин Павел Андреевич — кандидат биологических наук, доцент кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии лечебного факультета Института медицинского образования, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия, [butylin\\_pa@almazovcentre.ru](mailto:butylin_pa@almazovcentre.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0859-7732>.

#### **Вклад авторов:**

Стрильченко А. С. — сбор и анализ данных, подготовка текста публикации; Бутылин П. А. — разработка концепции исследования, подготовка и написание текста.

#### **Authors information:**

Aleksandr S. Strilchenko, student, Institute of Medical Education, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0009-0008-6248-1731>;

Pavel A. Butylin, PhD of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Histology, Cytology and Embryology, Medical faculty of the Institute of Medical Education, V.A. Almazov NMRC, St. Petersburg, Russia, [butylin\\_pa@almazovcentre.ru](mailto:butylin_pa@almazovcentre.ru), <https://orcid.org/0000-0002-0859-7732>.

#### **Contribution of the authors:**

Strilchenko A. S. — data collection and analysis, preparation of the publication text; Butylin P. A. — development of the research concept, preparation and writing of the text.

---

Поступила в редакцию / Received: 27.11.2025

Принята к публикации / Accepted: 14.01.2026

---