

УДК 547.9, 615.31

DOI: 10.15372/ChUR2020239

## Модуляторы нарушения гемопоэза (обзор)

Н. Ф. САЛАХУТДИНОВ<sup>1,2</sup>, С. С. ЛАЕВ<sup>1</sup>, Д. С. СЕРГЕЕВИЧЕВ<sup>3</sup><sup>1</sup>Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,  
Новосибирск (Россия)

E-mail: anvar@nioch.nsc.ru

<sup>2</sup>Новосибирский государственный университет,  
Новосибирск (Россия)<sup>3</sup>Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е. Н. Мешалкина,  
Новосибирск (Россия)

(Поступила 27.01.20; после доработки 13.05.20)

### Аннотация

Нарушения гемопоэза (кроветворения), вызванные действием различных факторов (гемотоксичных веществ, лекарственных и цитостатических препаратов, радиации) приводят к отклонению от нормы и развитию заболеваний различной сложности. Восстановление кроветворения в экстремальных условиях жизненно необходимо, а поиск препаратов, стимулирующих гемопоэз, крайне актуален. Среди низкомолекулярных химических соединений, влияющих на кроветворение, наибольший интерес представляют те, которые способны стимулировать гемопоэз при его нарушениях. В представленном обзоре рассмотрены различные факторы, приводящие к нарушениям гемопоэза, и препараты, проявившие достаточную эффективность в устранении этих нарушений, в частности при цитостатической терапии и лечении гемолитических патологий. Обзор может быть полезен при поиске средств, стимулирующих гемопоэз, и адресован не только медицинским работникам и химикам, но и широкому кругу читателей.

**Ключевые слова:** гемопоэз, костный мозг, цитостатический препарат, гемостимулирующая активность, анемия, лейкоз

### Оглавление

Введение . . . . .	343
Вещества, токсичные для системы кроветворения . . . . .	344
Трансплантация костного мозга . . . . .	345
Соединения, проявляющие гемопоэтическую активность . . . . .	347
Восстановление гемопоэза после приема лекарственных препаратов . . . . .	348
Восстановление гемопоэза после цитостатической терапии . . . . .	350
Восстановление гемопоэза после действия радиации . . . . .	353
Лечение патологии гемопоэза . . . . .	356
Заключение . . . . .	361

### ВВЕДЕНИЕ

Кровь – исключительно реактогенная система, которая характеризуется разнообразными изменениями клеточного состава и компонентов

в ответ на действие патогенных факторов. Система крови включает следующие основные компоненты: кровь и лимфу, органы кроветворения и иммунопоэза, а также клетки крови, обладающие способностью к миграции в пара-

вазальные соединительные ткани. Органам кроветворения, особенно костному мозгу, в котором в условиях нормы сохраняется динамическое равновесие между процессами гемопоэза и распада клеток, отводится чрезвычайно важная роль в регуляции гомеостаза периферической крови.

В последнее время получены достоверные данные о характере и механизмах процессов гемопоэза в костном мозге, роли цитокинов в гистогенезе элементов крови. С рождения человека развитие первичных полипотентных стволовых клеток и миелопоэз происходят в костном мозге, а лимфопоэз – в тимусе, селезенке и лимфатических узлах. У взрослого человека миелопоэз в условиях патологии может возобновиться в селезенке и печени. Костномозговое кроветворение, клеточный состав периферической крови, гормональный баланс организма и цитокиновый профиль крови в условиях нормы и патологии характеризуются различными динамическими сдвигами, обеспечивая развитие реакций адаптации или дезадаптации при действии физиологических или патологических раздражителей [1].

#### ВЕЩЕСТВА, ТОКСИЧНЫЕ ДЛЯ СИСТЕМЫ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Гематотоксичность – способность химических веществ при действии на организм избирательно нарушать функции клеток крови и ее клеточный состав, уменьшая или увеличивая число форменных элементов. В качестве важнейших функций клеток крови следует отметить гемостатическую, кислородтранспортную, а также функцию обеспечения иммунитета. Нарушение числа форменных элементов может быть результатом непосредственного разрушения клеток в кровяном русле, повреждения процессов деления и созревания клеток крови в органах кроветворения, поступления зрелых элементов в кровь. Проявлениями гематотоксичности обычно являются нарушение свойств гемоглобина (карбоксигемоглобинемия и метгемоглобинемия), анемии (включая гемолитические), тромбоцитопении, лейкопении и лейкозы. Обычно клеточные аномалии, вызванные токсичными соединениями, обратимы и исчезают после прекращения действия вещества. Однако встречаются и персистирующие формы, которые могут закончиться смертельным исходом в случае тяжелого повреждения костного мозга [2].

Известно много химических соединений, токсичных для системы кроветворения, напри-

мер: анилин, 4-аминобифенил, гидразин, арсин, фенилгидразин, бензол, соединения свинца и др. Так, в последнее время у людей наблюдается миелотоксичность, вызванная попадающими вместе с пищей пестицидами. Эти миелотоксины воздействуют на гемопоэтические клетки человека и приводят к общим гемопоэтическим расстройствам [3, 4].

Особо следует упомянуть токсичность бензола. Помимо применения в промышленном химическом синтезе, это соединение широко используется в качестве растворителя. Основной путь поступления бензола в организм человека – ингаляционный. В результате воздействия этого ксенобиотика происходит снижение количества лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови, что может привести к острому миелоидному лейкозу или миелодиспластическому синдрому [5]. Миелопероксидаза, активность которой чрезвычайно высока в костном мозге, вероятно, является ключевым ферментом, обеспечивающим токсическое действие бензола на костный мозг. Этот фермент катализирует превращение метаболита бензола, гидрохинона, в реакционноспособный 1,4-бензохинон. Экспериментально показано, что одновременное введение бензола и индометацина **1** (антиоксидант и нестероидное противовоспалительное средство, рис. 1) существенно ослабляет миелотоксическое действие. Показано, что индометацин угнетает активность не только циклооксигеназы, но и миелопероксидазы, блокируя окисление гидрохинона [2].

Было синтезировано средство **2**, бис-( $\gamma$ -L-глутамил)-1-цистеинил-глицина дилитиевая соль/цис-диаминодихлорпалладий/хлорид меди (II) (1000 : 1 : 1), и исследована его миелостимулирующая активность в условиях экспериментальной лейкопении, вызванной бензолом. В группе, получавшей средство **2**, не погибло ни одно из животных, при этом отмечалось улучшение общего состояния животных. Гематологические исследования показали, что содержание гемоглобина и числа всех клеток крови хотя и было снижено, но находилось почти на нижней границе нормы. Также данное средство показало эффективность на модели свинцовой анемии [6]. Отравлениям соединениями этого металла в последнее время уделяется особое внимание.

Обнаружено, что мезопорфирин и протопорфирин цинка **3**, мезопорфирин и протопорфирин олова **4** являются мощными ингибиторами клеток костного мозга и оксигеназы печеночного гема, а мезопорфирин олова успешно приме-

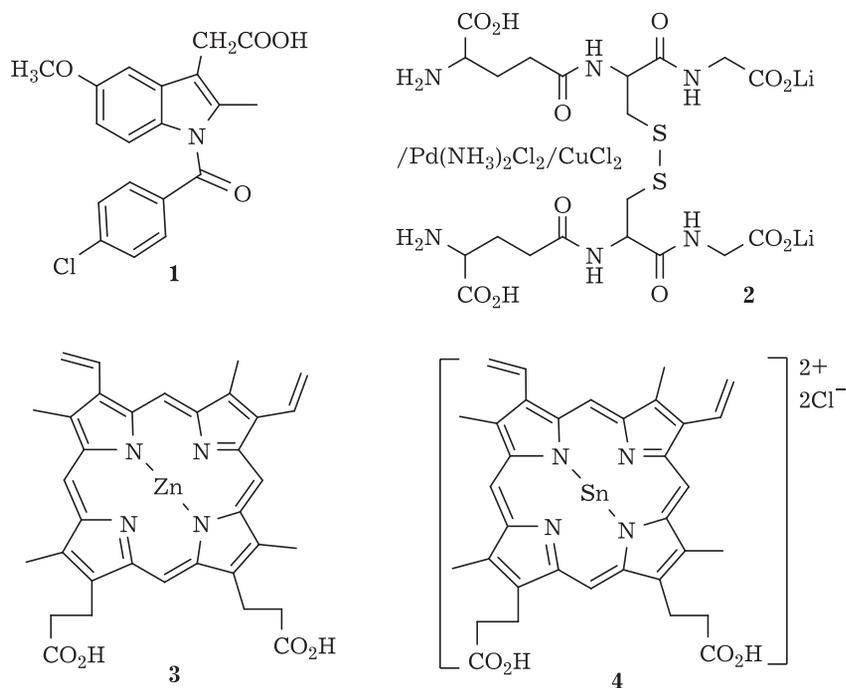


Рис. 1. Структуры индометацина **1**; комплекса **2**; протопорфирина цинка **3** и протопорфирина олова **4**.

няется в клинических целях для снижения уровня билирубина в плазме при гипербилирубинемии новорожденных и в других клинических условиях. Измерение количества протопорфирина цинка в эритроцитах используется как тест на отравление свинцом или дефицит железа. Однако отмечено, что мезопорфирин и протопорфирин цинка, в отличие от соединений олова, являются ингибиторами гемопоэза в костном мозге животных и человека и токсичны для гемопоэтических клеток, поэтому должны применяться с осторожностью. Использование порфиринов хрома даже приводило к смерти животных [7, 8].

#### ТРАНСПЛАНТАЦИЯ КОСТНОГО МОЗГА

Трансплантация (пересадка) костного мозга (ТКМ) – сравнительно новый метод лечения заболеваний крови, используемый с 70-х годов XX века, но развивающийся очень быстро и применяющийся все шире. Обычно ТКМ используется для лечения онкологической патологии. Однако существуют и другие состояния, при которых она рекомендована или даже является единственным способом излечения (например, при трансплантации органов).

Процедура трансплантации костного мозга заключается в “замене” клеток костного мозга

реципиента на клетки родственного или неродственного донора (при аллогенной трансплантации), либо на свои собственные клетки, но предварительно прошедшие специальную фармакологическую обработку (при аутологичной трансплантации). В качестве клеточного материала используют гемопоэтические стволовые клетки (ГСК), полученные из периферической крови донора после процедуры “стимуляции” или в результате пункции и забора костного мозга.

Несмотря на то, что процедура ТКМ постоянно совершенствуется, врачи прибегают к этому методу только в крайних случаях, когда риск погибнуть от заболевания для больного намного выше, чем риск, связанный с самой процедурой трансплантации. Наибольшая сложность при ТКМ – ведение пациента в первые недели после трансплантации, поскольку в этот период риск развития тяжелых осложнений (инфекции, побочные эффекты фармацевтических препаратов, нарушения системы иммунитета, клеточного состава крови и др.) особенно велик. Больной должен находиться под постоянным наблюдением врачей в отделении реанимации и интенсивной терапии. Критически важными считаются первые 100 сут после ТКМ, пока не закончится процесс “приживания” трансплантированных ГСК костного мозга [9].

Режим проведения ТКМ может незначительно отличаться в различных клиниках, но в

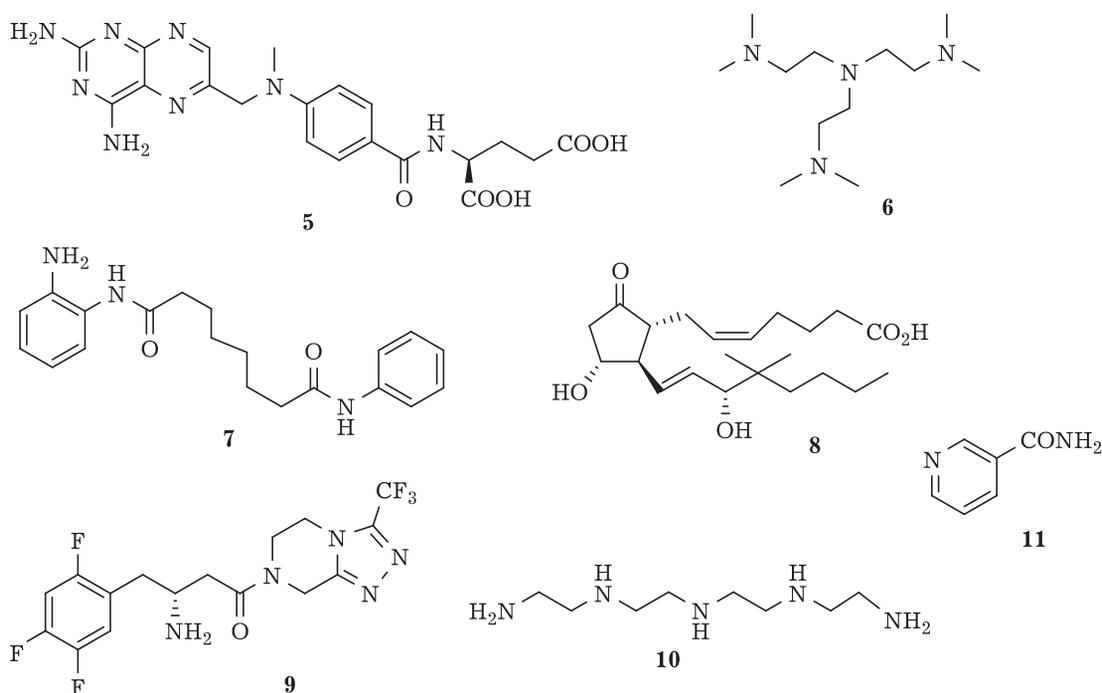


Рис. 2. Структуры метотрексата **5**; трис[2-(диметиламино)этил]амина **6**; SAU10433 **7**; 16,16-диметилпростагландин E2 **8**; ситаглиптина **9**; тетраэтиленпентамина **10** и никотинамида **11**.

общем сводится к следующему. За несколько суток перед трансплантацией ГСК пациенту проводится кондиционирование – подготовка больного с помощью химиотерапии и лучевой терапии к переливанию аутологичных или аллогенных ГСК. Такая подготовка осуществляется с целью эрадикации опухоли, создания нового плацдарма кроветворения и индукции иммуносупрессии (при аллогенной трансплантации), достаточной для приживания донорских ГСК [10]. Для этого используют цитостатические препараты в соответствии со схемой, применяющейся для лечения того или иного онкогематологического заболевания. Химиотерапия иногда сочетается с облучением всего тела, чтобы к моменту трансплантации уничтожить остатки раковых клеток. Чаще всего при кондиционировании используют циклофосфамид, цитозар, бусульфан, вепезид и др. [9].

Реакция “трансплантат против хозяина” (РТПХ) – одно из наиболее частых осложнений аллогенной ТКМ. В той или иной степени тяжести РТПХ наблюдается после 30–50 % трансплантаций от родственного донора и приблизительно после 80 % трансплантаций от неродственного донора. Возникновение РТПХ связано с иммунным конфликтом между клетками до-

нора и реципиента. Донорские Т-лимфоциты атакуют чужеродные для них клетки и ткани нового “хозяина”. Чаще всего мишенями атаки являются кожа, слизистые оболочки, печень и кишечник реципиента. Для лечения РТПХ используют препараты, обладающие иммуносупрессивным действием. Вначале таким больным дают глюкокортикоиды, в случае отсутствия нужного эффекта применяют другие препараты, например, метотрексат **5** (рис. 2) [11].

Мобилизация гемопоэтических стволовых и прогениторных клеток из костного мозга в кровотоке широко используется для гемопоэтической трансплантации. Для этого производится внутривенное введение препаратов из группы стимуляторов гемопоэза гранулоцитарного колониестимулирующего фактора или плериксафора, либо их комбинации. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор взаимодействует с рецепторами на поверхности гемопоэтических клеток в костном мозге, стимулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку, функциональную активацию и выход клеток в кровь [12]. Плериксафор (антагонист хемокинового рецептора CXCR4) способен обратимо нарушать связи ГСК со стромальным микроокружением в костном мозге и обеспечивать выход ГСК в перифе-

рическую кровь [13]. Далее ГСК с помощью цитофереза извлекают, концентрируют и хранят до момента выполнения трансплантации.

Однако, по данным разных авторов, неудачные попытки получить трансплантат из периферической крови составляют 5–40 % [14]. Новые мобилизующие агенты необходимы для увеличения количества стволовых клеток в периферической крови для эффективного восстановления кроветворения. Так, трис[2-(диметиламино)этил]амин **6** проявил себя в мобилизации в мышцах даже лучше, чем гранулоцитарный колониестимулирующий фактор [15] и, по мнению авторов, может стать перспективным мобилизующим агентом гемопоэтических клеток при ТКМ. В другом исследовании авторы предложили оптимальную композицию из небольших молекул (лучший вариант – САУ10433, или ВМЛ-210, **7**) и цитокинов, которая может значительно сохранить характеристики ГСК за счет усиления экспансии клеток, подавляя их дифференциацию [16].

Небольшие молекулы являются клинически полезными и мощными инструментами для экспансии гемопоэтических клеток. Некоторые соединения (16,16-диметилпростагландин Е2 **8**, пероральный гипогликемический препарат ситаглиптин **9**, тетраэтиленпентамин **10**, витамин никотинамид **11**) были использованы в клинических испытаниях [17].

#### СОЕДИНЕНИЯ, ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ГЕМОПОЭТИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ

Обнаружены различные химические соединения, оказывающие влияние на гемопоэз. Ксантоптерин **12** (рис. 3) – вещество, встречающееся в крыльях бабочек, – облегчал анемию у лососей и оказывал кроветворное действие на молодых особей, коррелирующее с дозировкой используемого препарата [18]. Синтезированные пальмитоилдезоксипинозин **13** и пальмитоилгуанозин **14** усиливали гемопоэз у нормальных мышшей. На десятые сутки масса селезенки, суммарное содержание лейкоцитов, нейтрофилов были значительно выше у мышшей, которым вводили эти соединения, чем у особей контрольной группы [19]. При исследовании клеток костного мозга отмечен гемопоэтический эффект у мелатонина **15** – основного гормона эпифиза [20]. Экстракт растения *Angelica sinensis* используется в китайской медицине и проявляет гемопоэтический эффект. Разделением фракций было

установлено, что этот эффект обусловлен водорастворимыми полисахаридами [21].

Был получен ряд соединений, и на основании предварительных экспериментов об их влиянии на клетки сделан вывод, что они могут использоваться отдельно или в комбинации с другими агентами для модуляции кроветворения, эритро-, грануло-, тромбо- и миелопоэза. Предлагаемые соединения, по мнению авторов, могут также применяться отдельно или в комбинации с другими агентами для лечения и профилактики заболеваний или состояний, вызванных аномальной функцией кроветворения и миелопоэза [22]. Формулы двух наиболее активных гидразидов **16** и **17** представлены на рис. 3.

Экстракт оленьих рогов, ферментированный бактерией сенной палочки, не проявил непосредственного влияния, но показал стимулирующий гемопоэтический эффект на клетки костного мозга мышшей [23]. Смесь моноацетилдиглицеридов была впервые выделена из хлороформного экстракта оленьих рогов *Cervus nippon*. Установлена структура девяти глицеридов, основным соединением в смеси был глицерид **18**. Полученное синтетически соединение **18** проявило даже большую гемопоэтическую активность, чем смесь глицеридов [24]. Выявлено, что ВЮ5192 **19** (ингибитор VLA-4) мобилизует гемопоэтические клетки самостоятельно или в комбинации с гранулоцитарным колониестимулирующим фактором [25]. Соединение SRT3025 **20**, активирующее деацетилазу SIRT1, улучшило гемопоэз у мышшей больных анемией Фанкони – редкого генетического заболевания [26]. Еще одно соединение, СНН99021 **21**, стимулировало гемопоэз в стволовых клетках человека [27].

Простагландин Е2 **22** является наиболее распространенным и наиболее биологически активным простагландином млекопитающих. Выяснен его вклад во многие заболевания, связанные с пролиферацией клеток, апоптозом, воспалением и иммунитетом. Также показано, что он играет регулируемую роль в кроветворении посредством ингибирования миелопоэза при одновременном стимулировании образования эритроидных и многолинейных колоний [28]. Простагландин Е2 повышает выживание и пролиферацию ГСК [29].

Среди веществ, регулирующих гемопоэз, необходимо упомянуть витамины. Так, никотинамид **11** (ингибитор SIRT1) способствует экспансии гемопоэтических клеток [30]. Дефицит витамина В<sub>12</sub> **23** проявляется у людей в виде гемопоэтических нарушений, влияющих, в част-

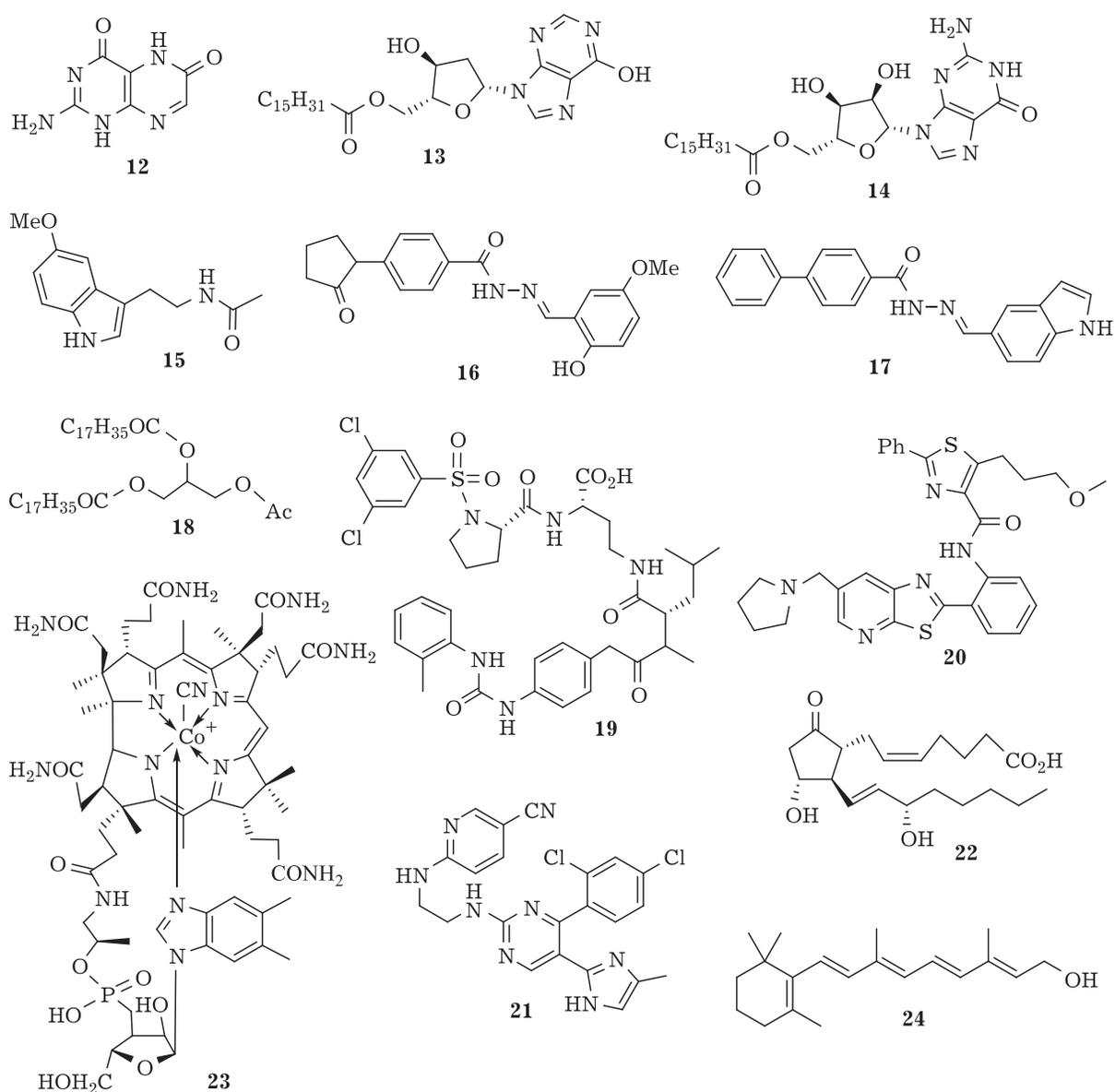


Рис. 3. Структуры ксантоптерина **12**; пальмитоилдеоксиинозина **13**; пальмитоилгуанозина **14**; мелатонина **15**; соединений **16–18**; BIO5192 **19**; SRT3025 **20**; CHIR99021 **21**; простагландина E2 **22**; витамина B<sub>12</sub> **23** и витамина A **24**.

ности, на образование эритроцитов, неврологических/психических расстройств и изменения эпителия в слизистой оболочке пищеварительного тракта [31]. Витамин A **24** важен на протяжении всей жизни. Его физиологически активный метаболит – ретиноевая кислота, действуя через свои ядерные рецепторы, выступает мощным регулятором во время эмбрионального развития, а также необходима для гомеостаза тканей взрослого человека. У взрослых эта кислота регулирует гранулоциты и усиливает эритропоэз. Витамин A может способствовать абсорбции и метаболизму железа, предотвращая анемию, и играет ключевую роль в иммунных реакциях слизистой оболочки, модулируя функцию регу-

ляторных T-клеток. Кроме того, дефектная передача сигналов ретиноевой кислоты/рецепторов ретиноевой кислоты проявляется в патогенезе острой лейкемии [32].

#### ВОССТАНОВЛЕНИЕ ГЕМОПОЭЗА ПОСЛЕ ПРИЕМА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Различные нарушения системы крови, например кровотечения и тромбозы как побочные эффекты приема лекарственных средств, являются серьезной диагностической и лечебной проблемой. В США Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA, Food and Drug Administra-

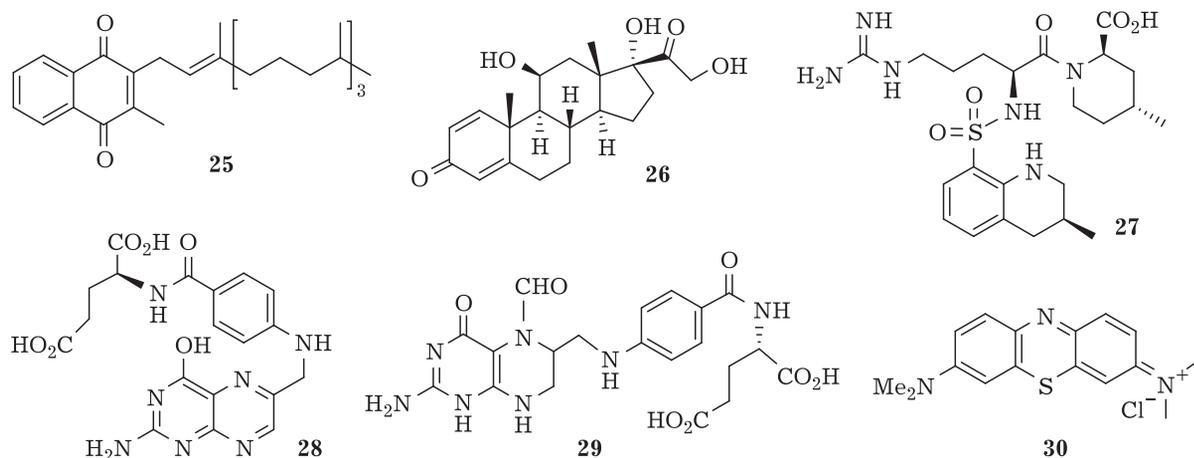


Рис. 4. Структуры витамина К **25**; преднизолон **26**; аргатробана **27**; фолиевой кислоты **28**; фолиновой кислоты **29** и метиленового синего **30**.

tion) выявлены основные побочные эффекты лекарств, в максимальной степени вызывающие тревогу медиков. Среди этих эффектов отмечены нарушения кроветворения и гемостаза. Среди 15 наиболее распространенных препаратов, приводящих к гематологическим нарушениям: антидепрессанты (циталопрам, дулоксетин, эсциталопрам, пароксетин, флуоксетин, бупропион, сертралин), статины (розувастатин, аторвастатин, симвастатин), ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (лизиноприл), гипогликемическое средство (метморфин), противовирусное средство (осельтамивир), регулятор потенции (силденафил) и парацетамол.

Депрессивное расстройство является основным показанием для использования селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Для коррекции кровотечения на фоне лекарственной интоксикации с участием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина продемонстрирована эффективность сочетания витамина К **25** (рис. 4) и концентрата протромбинового комплекса. В другом исследовании у пожилой женщины после приема лизиноприла в течение 12 мес. возникла спонтанная вторичная апластическая анемия. Для лечения проводили высокодозную (до 150 мг/сут) терапию преднизолоном **26** и стимуляцию гранулоцитопоэза (филграстим 300 мкг/сут подкожно в течение 25 сут) [33].

В редких случаях употребление статинов может вызвать развитие тромботической тромбocyтopenической пурпуры. У пациентов клинический прогноз улучшается при быстром начале инфузионной терапии и плазмофильтрации [33]. В Великобритании обычной причиной тромботической тромбocyтopenической пурпу-

ры является употребление производных тиенопиридина – тиклопидина и клопидогрела, однако отмечены случаи заболевания при употреблении симвастатина (40 мг) и аторвастатина (20 мг). Для лечения пациентам в течение 3 сут вводили внутривенно метилпреднизолон (0.5–1.0 г), некоторым – моноклональное антитело ритуксимаб [34].

Гепарин-индуцированная тромбоцитопения – форма тромбоцитопении, вызываемая применением гепарина, который широко используется в клинической практике с целью профилактики и лечения тромбозов. Для пациентов с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией для профилактики или лечения тромбоза вместо гепарина были лицензированы антикоагулянты аргатробан **27** и некоторые другие препараты, имеющие более сложную структуру [35]. Эптифибатид и тирофибан (ингибиторы миметиков лигандов) часто используются после коронарной ангиопластики для уменьшения тромбоза путем нарушения функции тромбоцитов. Однако, помимо желаемой дисфункции тромбоцитов, они могут вызвать тяжелую тромбоцитопению у небольшого процента пациентов [36].

Комбинация антибактериальных препаратов триметоприм/сульфаметоксазол используется при широком спектре бактериальных инфекций и является предпочтительным средством лечения некоторых видов пневмонии. После введения высокой дозы триметоприма и сульфаметоксазола (20 и 100 мг/кг массы тела в сут соответственно) у проходившего лечение пациента на четвертые сутки были зафиксированы признаки острой мегалобластной анемии вследствие дефицита фолиевой кислоты (витамин В<sub>9</sub>) **28**. Антибактериальные препараты были отменены,

после этого пациенту внутривенно вводили 15.0 мг фолиевой кислоты в течение 6 доз и перорально ежедневно 5.0 мг фолиевой кислоты (биоактивная форма) **29**. В течение 48 ч мазок периферической крови показал признаки выздоровления с быстрым ретикулоцитозом (8.6 %), крупными тромбоцитами и левым сдвигом в серии гранулоцитов; впоследствии анализы крови вернулись к норме [37]. Отмечено, что взаимодействие между фолиевой кислотой и противозепитическим лекарственным средством фенитоином является двусторонним. Дефицит витамина в результате длительной терапии фенитоином – обычное явление, но прогрессирование дефицита до мегалобластной анемии встречается редко. Однако имеющиеся данные позволяют предположить, что возникший дефицит вреден для пациента. С другой стороны, добавление фолиевой кислоты пациентам с дефицитом фолиевой кислоты, принимающим фенитоин, приводит к снижению его концентрации в сыворотке крови и, возможно, к потере контроля над судорожным расстройством [38].

Препараты, которые вызывают метгемоглобинемию, либо непосредственно окисляют гемоглобин, либо активируются до окисляющих веществ. Феназопиридин, используемый для облегчения цистита, может вызвать окислительный гемолиз. Дапсон, применяемый для лечения проказы, герпетического дерматита и профилактики пневмоцистной пневмонии, метаболизируется до производного гидроксилamina и может вызвать метгемоглобинемию. Изаомилнитрит и изобутилнитрит, используемые в медицине, также могут привести к метгемоглобинемию. Лечение данной патологии включает отказ от препарата, назначение ингаляций кислорода и пероральный прием метиленового синего **30** [36]. Последний хотя и самостоятельно способен окислять гемоглобин, но за счет взаимодействия с коэнзимом значительно смещает равновесие в сторону образования гемоглобина из метгемоглобина [39].

#### **ВОССТАНОВЛЕНИЕ ГЕМОПОЭЗА ПОСЛЕ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ**

При хронических заболеваниях печени обычно выявляется анемия легкой или умеренной степени. В развитии анемии при гепатитах и циррозах печени имеет значение нарушение процессов пролиферации в костном мозге с выходом в кровь неполноценных эритроцитов, а также токсическое воздействие вирусов, лекар-

ственных средств и токсинов. Определенную роль в развитии анемии при циррозе печени играет нарушение процессов всасывания, дефицит железа, фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> [40]. Цитопенический синдром был выявлен авторами у 97.4 % пациентов исследуемой группы. Наиболее выраженные изменения гемопоэза отмечены у пациентов с циррозом печени вирусной этиологии. В целом, у больных циррозом печени с высокой частотой были выявлены изменения костномозгового кроветворения, зависящие от этиологии заболевания печени [41]. Подобные нарушения наблюдаются у больных СПИДом, ревматоидным артритом и некоторыми другими хроническими заболеваниями [42].

Развитие злокачественной опухоли в организме сопровождается как местными изменениями, связанными с нарушением морфологической структуры тканей пораженного органа, кровотечениями, болевыми ощущениями, так и общими изменениями в системе крови, заболеваниями кожи и суставов, лихорадкой и другими нарушениями. Изменения в системе крови чаще всего проявляются развитием анемии, лейкоцитоза, тромбоцитоза или тромбоцитопении. Основную роль в развитии анемии при онкологических заболеваниях играет не понижение продукции эритропоэтина, а подавление реакции на него клеток-предшественников эритропоэза. Анемия у больных развивается вследствие ускоренного и повышенного разрушения эритроцитов. Дизрегуляторные процессы в миелоидном кроветворении у онкологических больных сопровождаются развитием нейтрофильного лейкоцитоза, эозинофилии и лейкомоидных реакций. Лучевая и химиотерапия обычно еще больше усугубляют процессы дизрегуляции в жизненно важной системе, поэтому требуется совершенствование способов их коррекции [42].

Использование моделей миелосупрессий (введение различных по механизмам действия цитостатических препаратов, облучение) показало, что развитие гипоплазии кроветворной ткани, динамика восстановления гемопоэза и прямой супрессирующий эффект токсических агентов на гемопоэтические клетки в основном определяются характером дизрегуляции гемопоэза и, прежде всего, отдельных регуляторных элементов. Репаративные процессы в кроветворной ткани в значительной мере осуществляются стромальными клетками костного мозга благодаря резистентности к воздействию их предшественников – мезенхимальных стволовых клеток [43].

У больных раком молочной железы III–IV стадии были изучены токсические эффекты

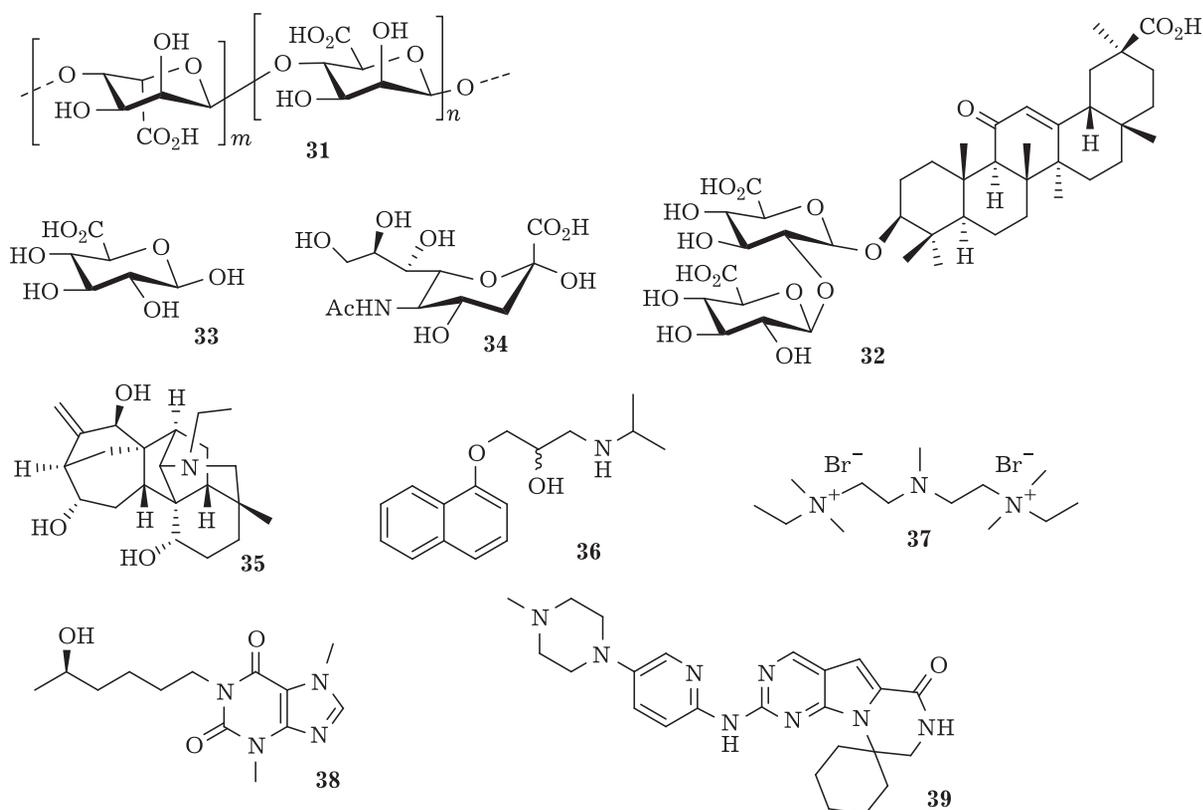


Рис. 5. Структуры альгиновой кислоты **31**; глицирризиновой кислоты **32**; *D*-глюкуроновой кислоты **33**; *N*-ацетилглицеринаминовой кислоты **34**; напеллина **35**; пропранолола **36**; азаметония бромид **37**; лизофиллина **38** и трилактоцикла **39**.

комбинации доксорубин/доцетаксел в отношении эритроидного и гранулоцитарного ростков гемопоэза и подробно исследованы процессы их восстановления. Продемонстрировано, что интенсивное созревание эритроидных и гранулоцитарных колониеобразующих единиц обеспечивает восстановление гемопоэза даже при сниженной пролиферативной активности этих клеток [44]. Изучены стимулирующие эффекты филграстима, препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, в отношении гранулоцитарного ростка гемопоэза. Показано, что введение филграстима (в дозе 300 мкг двукратно) приводило к активации костномозгового гранулоцитопоэза, подавленного комбинацией доксорубин/доцетаксел [45]. Нейтропения таит наибольшую опасность в проявлениях миелодепрессии. Наиболее токсичными для нейтрофилов являются алкилирующие агенты (циклофосфамид, нитрозомочевина и др.) и препараты, блокирующие синтез нуклеиновых кислот (например, антрациклиновые антибиотики). Глубина и длительность нейтропении после химиотерапии прямо коррелируют с частотой развития инфекционных осложнений. Для лечения инфекции используют антибиотики, для борьбы

с миелотоксичностью разработаны разные подходы, например применение филграстима [46]. Профилактика нейтропении при химиотерапии может осуществляться миелостимуляторами длительного действия, являющимися пролонгированными формами миелоцитокинов [47].

В некоторых случаях выраженное побочное действие цитостатических препаратов может потребовать медикаментозного лечения, отсрочки и даже отмены химиотерапии. В связи с этим важно разрабатывать новые средства, способные одновременно повышать эффективность специфического лечения и уменьшать токсичность цитостатических агентов. В качестве перспективных препаратов рассмотрены полисахариды растительного происхождения с широким спектром фармакологического действия. Показана возможность использования водорастворимых полисахаридов, выделенных из корневищ аира болотного как средства, повышающего эффективность химиотерапии опухолей и снижающего побочный эффект цитостатического агента на систему крови и печень животных [48]. Изучено влияние низкомолекулярных альгинатов натрия (соли полисахарида альгиновой кислоты **31**, рис. 5) на показатели периферической крови и костного

мозга мышцей с карциномой легких изолированно и в комбинации с алкилирующим агентом циклофосфаном. Показано, что введение альгината натрия с молекулярной массой 1–10 и 20–30 кДа (в дозе 100 мг/кг в течение 12–22 сут) животным с карциномой тормозит рост опухоли, нормализует содержание форменных элементов крови и предотвращает развитие лейкопении. Данный препарат активировал процесс регенерации гранулоцитарного ростка кроветворения, поврежденного введением цитостатического препарата, за счет стимуляции активности предшественников гранулоцитопоза [49].

Продемонстрировано, что препарат, представляющий смесь глюкозы и пантогематогена, стимулирует подавленный цитостатическим агентом костномозговой гранулоцитопоз на уровне морфологически дифференцируемых элементов костного мозга и периферической крови [50]. Проведена сравнительная оценка гемостимулирующей активности стимуляторов гранулоцитопоза – гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, пантогематогена, глицирама (действующее вещество – аммонийная соль глицирризиновой кислоты **32**) и препарата *D*-глюкуроновой кислоты **33** – в отношении гранулоцитарного ростка кроветворения, подавленного 5-фторурацилом или циклофосфаном. Эффекты указанных стимуляторов на фоне действия 5-фторурацила значительно уступают таковым при назначении циклофосфана, что может быть связано с более глубокими деструктивными изменениями клеточных элементов гемопозитического микроокружения [51].

В качестве средства, снижающего токсическое действие на гемопоэз цитостатического агента за счет стимуляции гранулоцитопоза, можно использовать глюкуроновую кислоту **33**. Так, на мышцах было экспериментально установлено, что введение глюкуроновой кислоты в дозе 50 мг/кг на 3, 4, 5-е сут после приема цитостатического агента в максимально переносимой дозе оказывает стимулирующее действие на грануломоноцитопоз [52]. С целью снижения токсического действия на гемопоэз цитостатических агентов за счет стимуляции эритро- и грануломоноцитопоза в качестве стимулятора гемопоэза при гипопластических состояниях костного мозга была предложена широко распространенная в тканях животных *N*-ацетилнейраминная кислота **34**. В экспериментах на мышцах установлено, что введение этой кислоты в дозе 50 мг/кг на 3, 4, 5-е сут после приема цитостатического агента в максимально переноси-

мой дозе стимулирует эритро- и грануломоноцитопоз [53].

Исследована миелостимулирующая активность синтезированного средства бис-( $\gamma$ -*L*-глутамил)-1-цистеинил-глицина дилитиевая соль/*цис*-диаминодихлорпалладий/хлорид меди (II) (1000 : 1 : 1) **2** (доза 5–10 мг/кг) на крысах на фоне предварительного введения циклофосфана в дозе 100 мг/кг. Введение средства оказывало заметный стимулирующий эффект, наиболее выраженный на красном ростке кроветворения. Отмечено, что эритроидные процессы вытесняли лейкоцитарные, также наблюдалось расширение гранулоцитарного ростка. Появление в крови незрелых форм свидетельствовало об активации кроветворения в костном мозге. У животных отмечены улучшение общего состояния и положительная динамика массы тела, их гибель не наблюдалась [6].

Алкалоид напеллин **35**, выделенный из аконита байкальского, проявил выраженные регенеративные эффекты в отношении гранулоцитарного ростка кроветворения на модели цитостатической миелосупрессии на мышцах. Механизмом стимулирующего действия напеллина является активация функций гемопозитических клеток-предшественников. Также есть указание на перспективность разработки на основе алкалоида не только средства, стимулирующего гемопоэз, но и препарата для регенеративной медицины в целом [54].

В опытах на мышцах гуанозин, гуанин улучшали восстановление гемопоэза после введения мышцам циклофосфамида, а синтезированные пальмитоилдезоксиинозин **13** и пальмитоилгуанозин **14** повышали количество колониеобразующих единиц в костном мозге, восстанавливали гемопоэз после введения циклофосфамида и 5-фторурацила [19]. В качестве средства, стимулирующего эритропоэз и гранулоцитопоз при токсическом воздействии цитостатических препаратов, применяют экстракт шлемника байкальского, содержащего флавоноиды, кумарины, сапонины, стероиды [55]. Результаты показали, что мелатонин **15** защищает костный мозг, лимфоидные ткани от повреждающего действия цитотоксических препаратов, а также стимулирует подавленный костный мозг [56].

Установлено, что бета-адреноблокатор обзидан или пропранолол **36** (в дозе 5 мг/кг двукратно) оказывает значительный стимулирующий эффект на темп восстановления костномозгового кроветворения после приема 5-фторурацила. В частности, уже на 8-е сут

эксперимента содержание эритрокариоцитов различных степеней зрелости в костном мозге мышцей, получавших пропранолол на 3-и сут после введения цитостатического агента, достоверно превысило это содержание не только у контрольных (более чем в 6 раз), но и интактных (более чем в 2 раза) животных. В итоге введение пропранолола сопровождалось увеличением абсолютного числа эритрокариоцитов более чем в 9 и 4.5 раза по сравнению с контрольным и исходными уровнями соответственно [57].

Введение ганглиоблокатора пентамина **37** (азаметония бромида) мышам, получавшим 5-фторурацил, сопровождалось проявлением выраженного стимулирующего эффекта в отношении темпов восстановления костномозгового кроветворения. Так, общее количество миелокариоцитов в костном мозге мышцей, получавших пентамин на 3-и сут после введения цитостатического агента, достоверно превышало в 1.5–2 раза таковое у контрольных животных, которым вводили только один 5-фторурацил. Показано, что возрастание общего количества миелокариоцитов на 9-е сут обусловлено, прежде всего, значительным (более чем в 5 раз) увеличением в костном мозге содержания эритрокариоцитов. Кроме того, пентамин **37** стимулировал и процессы гранулоцитопоэза, подавленные действием цитостатического агента. На 7-е и 9-е сут количество незрелых нейтрофильных гранулоцитов достигло исходного уровня и статистически значимо (в 4 раза) превысило аналогичные контрольные величины. Также отмечено ускоренное восстановление в костном мозге содержания зрелых форм нейтрофильных гранулоцитов [58].

Гинсан – полисахарид экстракта женьшеня обыкновенного. Было оценено влияние гинсана (до 250 мг/кг) на гемопоэз и иммунологические функции у мышцей, получавших сублетальную дозу циклофосфамида. Обнаружено, что гинсан значительно улучшал выживаемость (в 5.3 раза) по сравнению с таковой у мышцей, получавших только циклофосфамид, через 24 ч после обработки цитостатическим агентом. Высказано предположение, что последующий прием гинсана может снизить иммуногематологическое подавление и позволить использовать более высокую дозу цитотоксических препаратов для лечения рака [59]. В другом исследовании установлено, что при лечении мышцей химиотерапевтическими препаратами запускаются ингибиторы гемопоэза, но индукция этих ингибиторов может быть отменена при употреблении

противовоспалительного средства лизофиллина **38** (100 мг/кг). За счет этого лизофиллин может ускорить восстановление кроветворения после цитотоксической терапии [60]. Показано, что одновременное введение трилациклиба **39**, низкомолекулярного ингибитора циклинзависимых киназ 4 и 6 (CDK4/6), с цитотоксической химиотерапией защищает мышечные гемопоэтические стволовые клетки от истощения, вызванного химиотерапевтическим лечением 5-фторурацилом [61].

#### ВОССТАНОВЛЕНИЕ ГЕМОПОЭЗА ПОСЛЕ ДЕЙСТВИЯ РАДИАЦИИ

Дозы облучения в основном воздействуют на быстро делящиеся клетки организма и вызывают различные поражения. Поэтому в наибольшей степени от облучения страдают органы кроветворения и иммунной системы организма. Установлено, что после перорального приема полисахарида донника желтого, пектина **40** (рис. 6), в дозе 0.5 г/кг нормализовались процессы кроветворения у крыс, облученных частично или полностью средними дозами  $\gamma$ -лучей. Полисахарид наиболее способствовал восстановлению процесса эритропоэза и лимфопоэза у грызунов с сохраненной кроветворной территорией [62].

В другом исследовании изучено влияние дикарбамина (имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты) **41** на динамику лейкоцитарного состава периферической крови мышцей после однократного воздействия ионизирующей радиации в режиме лечебного введения внутрь в дозах 0.5–50.0 мг/кг. Показано, что это соединение в дозах 5.0, 15.0, 50.0 мг/кг проявило статистически значимый радиопротекторный эффект, уменьшив глубину падения количества лейкоцитов за счет сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и ускорив процесс восстановления числа лейкоцитарных клеток до исходного уровня [63].

В 40-х годах XX века было установлено, что стероидные гормоны, в частности эстрогены, также проявляют радиопротекторную активность. Обнаружено противолучевое средство индометафен (формула препарата в литературе отсутствует), являющееся синтетическим нестероидным антиэстрогеном из группы тамоксифена **42**, лекарственного вещества и антагониста эстрогена. Показано, что данное средство проявляет высокую радиозащитную и терапевтическую эффективность при хронических лучевых поражениях, вызванных внешним облучением с разной мощностью дозы. Индометафен

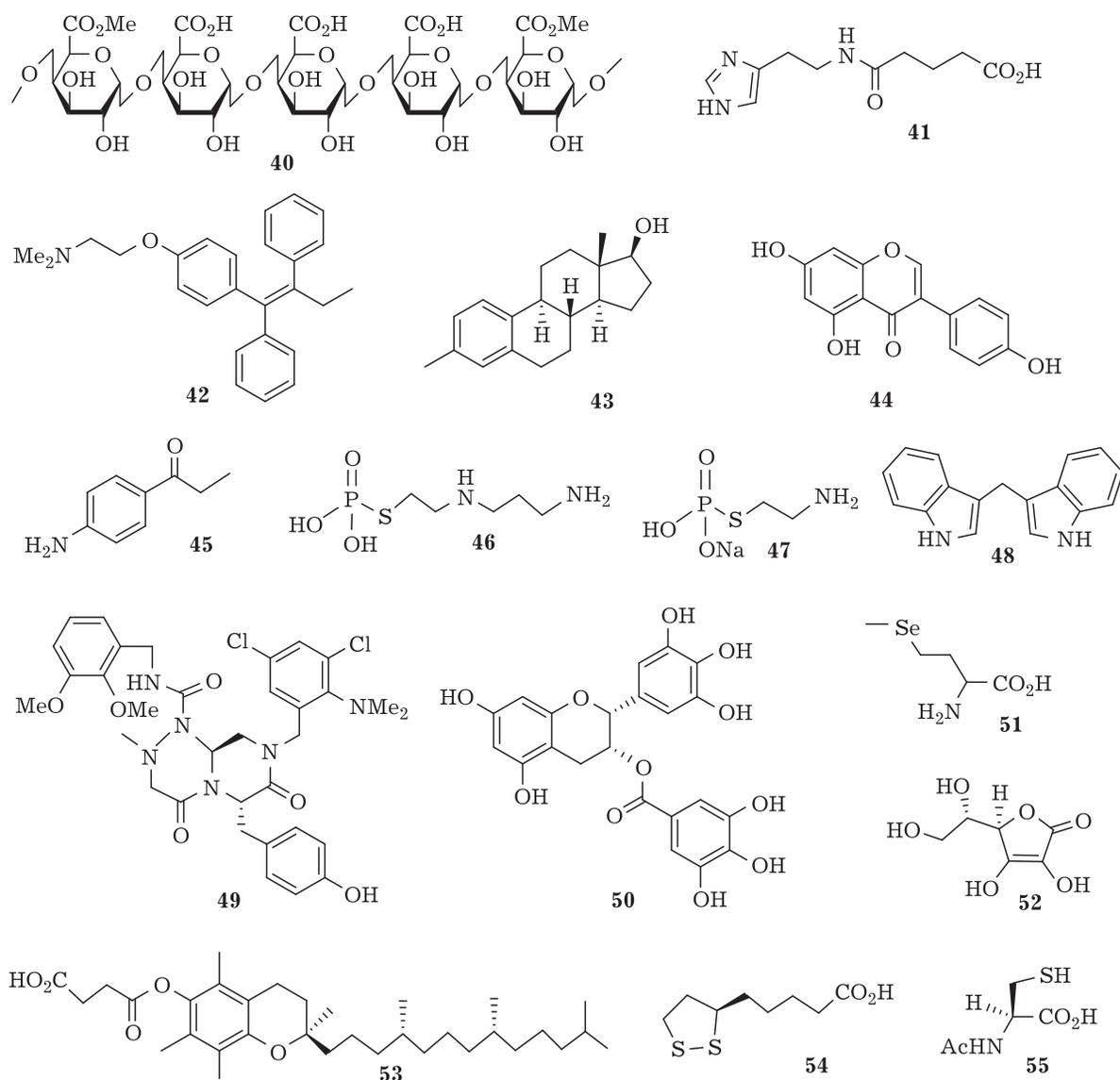


Рис. 6. Структура пектина **40**; имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты **41**; тамоксифена **42**;  $\beta$ -эстрадиола **43**; генистеина **44**; 4'-аминопропиофенона **45**; амифостина **46**; WR-638 **47**; 3,3'-дииндолилметана **48**; YH250 **49**; (-)-эпигаллокатехин-3-галлата **50**; L-селенометионина **51**; витамина С **52**; сукцината витамина Е **53**;  $\alpha$ -липоевой кислоты **54** и N-ацетилцистеина **55**.

способен предотвращать нарушения миелопоэза и ускорять восстановление клеток периферической крови при значительной суммарной дозе облучения. Установлена эффективность индометафена в профилактике нарушений гемопоэза при действии рентгеновского облучения [64]. Для выяснения возможных механизмов радиопротекторного действия агентов (индометафен,  $\beta$ -эстрадиол **43**, изофлавоны генистеин **44**) на костный мозг исследовали количество лейкоцитов периферической крови крыс в разные сроки после облучения. Так, при пероральном введении индометафена за 5 сут до облучения в дозе 30 мкг/кг выживаемость подвергнутых радиа-

ционному воздействию мышей увеличилась в среднем на 20–40 %. При внутримышечном введении в дозе 40 мг/кг за 5 сут до радиационного воздействия  $\beta$ -эстрадиол способствовал увеличению выживаемости облученных мышей на 8–58 %. Генистеин проявил радиозащитные свойства при его использовании в дозе 200 мг/кг за 24 ч до облучения [65].

Исследована эффективность средства **2**, бис-( $\gamma$ -L-глутамил)-1-цистеинил-глицина дилитиевая соль/цис-диаминодихлорпалладий/хлорид меди (II) (1000 : 1 : 1), в модели радиационной панцитопении (поглощенная доза  $\gamma$ -излучения на каждую крысу составляла 3.5 Гр при мощности

дозы 1.4 Гр/мин). Средство стимулировало гемопозз и способствовало коррекции постлучевой миелосупрессии. Особо следует отметить, что уже на 3-и сут после облучения подопытных животных на фоне введения средства количество лейкоцитов периферической крови возрастало по сравнению с уровнем облученного контроля примерно в 3 раза [6].

Облучение дозой 3–8 Гр приводит к гибели в течение ~30 сут за счет развивающейся нейтропении и тромбоцитопении, при больших дозах облучения смерть наступает быстрее за счет повреждения желудочно-кишечной системы и центральной нервной системы. В 1969 г. для нескольких радиозащитных агентов на мышах была тестирована защитная способность от трех видов смерти после облучения. Практически все агенты обеспечивали большую защиту от нарушения гемопозза и меньшую от повреждения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Среди них только 4'-аминопропиофенон **45** (40 мг/кг), который сам способен вызывать нарушение гемопозза, проявил эффективность в ослаблении повреждения центральной нервной системы. Среди остальных соединений наименьшей токсичностью обладали в настоящее время известный цитопротектор амифостин **46** и соль WR-638 **47** в дозах 500 мг/кг [66]. Клинические испытания показали, что амифостин, вводимый в дозах  $\leq 200$  мг/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю, хорошо переносился и проявлял гематологическую активность у пациентов с миелодиспластическим синдромом [67]. Описан случай, когда 11-летний мальчик с множественным рецидивом лимфобластного лейкоза стал зависимым от переливания крови с миелодисплазией и хромосомными нарушениями после 5 лет агрессивной терапии. Внутривенное введение амифостина в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> 3 раза в неделю привело в течение 1 мес. к нормализации количества лейкоцитов и нейтрофилов, а также уровня гемоглобина. Количество тромбоцитов тоже увеличилось, в итоге пропала необходимость переливания крови. Мальчик вернулся в школу и к нормальной жизни. Так, амифостин может улучшать кроветворение при вторичных миелодиспластических синдромах [68]. Амифостин был признан наиболее эффективным химическим радиопротектором из соединений, синтезированных и испытанных в период с 1959 по 1973 гг. Отмечено, что амифостин обеспечивает высокоселективную дифференциальную радиозащиту нормальных тканей (кроветворной тка-

ни, системы ЖКТ и кожи) по сравнению с опухолью [69].

Продемонстрировано, что октадеценилтиофосфат ( $\text{H}_{35}\text{C}_{18}\text{O}$ )<sub>3</sub>PS проявил радиозащитную активность на мышах при пероральном или внутривенном введении за 30 мин до облучения всего тела дозой 9 Гр. Острое нарушение кроветворения и ЖКТ было смягчено при действии октадеценилтиофосфата. В целом, полученные данные указывают на то, что этот агент является мощным радиопротектором и ослабляет повреждение тканей при остром гемопозэтическом и остром желудочно-кишечном радиационном синдроме [70]. В дозе до 75 мг/кг 3,3'-дииндолилметан **48**, содержащийся в брокколи, брюссельской капусте и капусте, улучшил выживаемость грызунов в широком диапазоне доз (5–13 Гр). Это позволяет предположить, что он может смягчать как желудочно-кишечные, так и костномозговые повреждения [71].

В настоящее время не существует одобренного FDA терапевтического средства для лечения острого радиационного синдрома после облучения. Обнаружено, что небольшая молекула УН250 **49** (специфический антагонист взаимодействия р300/катенин) стимулирует кроветворение у летально или сублетально облученных мышей. Одноразовое введение УН250 через 24 ч после облучения может значительно стимулировать пролиферацию гемопозэтических стволовых клеток, улучшить выживаемость и ускорить восстановление показателей периферической крови [72].

Помимо амифостина, принятого FDA в качестве радиопротектора, постоянно осуществляется поиск других возможных агентов. Так установлено, что в опытах на мышах простагландин E2 **22** увеличивал выживаемость гемопозэтических стволовых клеток и ускорял восстановление гемопозза после радиационной травмы [73]. Обнаружено, что гинсан (полисахарид экстракта женьшеня обыкновенного) значительно увеличивает количество клеток костного мозга, клеток селезенки, гранулоцитарных колониеобразующих клеток и циркулирующих нейтрофилов, лимфоцитов и тромбоцитов у облученных мышей. Эти данные указывают на то, что гинсан может быть полезным средством для сокращения времени, необходимого для восстановления кроветворных клеток после облучения [74]. Другое исследование продемонстрировало, что у мышей дозы гидрогенизированного касторового масла Кремофор в диапазоне 25–

50 мкл/кг, внутривенно вводимые за 1 сут до сублетального облучения, защищали регенеративную способность костного мозга, что приводило к гемопоэтической радиозащите и длительной выживаемости облученных мышей [75].

Введение экстракта черного чая значительно увеличивало выживаемость мышей после облучения всего тела дозой 7.0 и 7.5 Гр. Полученные данные показали, что экстракт черного чая может предотвращать радиационно-индуцированные гемопоэтические синдромы и быть полезен для защиты от лучевых поражений [76]. Целью другого исследования было изучение радиозащитных эффектов полифенолов чая против радиационного повреждения у мышей. Изучено радиозащитное действие на кроветворную систему, сывороточные цитокины и эндогенные антиоксидантные ферменты. Смесь, содержащая приблизительно 50 % (-)-эпигаллокатехин-3-галлата **50** в дополнение к другим катехинам, показала наибольший радиозащитный эффект против радиационных изменений в гематологических параметрах (количество эритроцитов, лейкоцитов и гемоглобина) и поддержала показатели селезенки и тимуса без изменений [77]. Исследован радиозащитный потенциал (-)-эпигаллокатехин-3-галлата на мышцах. Обработка этим соединением (0.183 мг/кг) через 1.5 ч после облучения мышей (всего тела) смертельной дозой обеспечила выживаемость 45 % особей в течение 30 сут, а также помогла восстановить массу тела животных. Более раннее восстановление различных гематологических показателей наблюдалось у животных, получавших (-)-эпигаллокатехин-3-галлат, по сравнению с группой только облученных животных. Также у облученных животных, обработанных этим фенолом, отмечено значительное восстановление числа клеток-колониобразующих единиц костного мозга [78]. Другие результаты позволяют предположить, что (-)-эпигаллокатехин-3-галлат больше защищает эритропоэз, чем гранулопоэз от радиационного повреждения [79].

Была поставлена задача определить, может ли пищевая добавка, состоящая из L-селенометионина **51**, витамина С **52**, сукцината витамина Е **53**,  $\alpha$ -липовой кислоты **54** и N-ацетилцистеина **55**, улучшить выживаемость мышей после облучения всего тела. Антиоксиданты значительно увеличивали 30-дневную выживаемость мышей после воздействия потенциально смертельной дозы рентгеновских лучей при введении до или после облучения животных. Предварительная обработка животных антиоксидантами приводи-

ла к значительному увеличению общего количества лейкоцитов и нейтрофилов в периферической крови через 4 и 24 ч после доз 1 и 8 Гр. Антиоксиданты были эффективны в профилактике периферической лимфопении, но только после облучения низкой дозой. Потребление антиоксидантов также увеличивало количество клеток костного мозга после облучения. Поддержание антиоксидантной диеты приводило к более эффективному восстановлению костного мозга после сублетального или потенциально летального облучения. Таким образом, потребление антиоксидантов, по-видимому, служит эффективным подходом для радиозащиты гемопоэтических клеток и улучшения выживаемости животных, а модуляция апоптоза – механизмом защиты гемопоэтической системы антиоксидантами [80].

#### ЛЕЧЕНИЕ ПАТОЛОГИИ ГЕМОПОЭЗА

Гемопоэз приводит к образованию различных клеток крови. Нарушения в этой программе развития приводят к заболеваниям клеток крови, включая лейкоз. Гемопоэтические цитокины, такие как гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, в настоящее время используются в медицине для коррекции дефектов кроветворения, включая восстановление нормального кроветворения у онкологических больных, подавленного химиотерапией, стимуляцию развития нормальных гранулоцитов у пациентов с врожденным агранулоцитозом и мобилизацию гемопоэтических предшественников при трансплантации клеток крови [81].

Анемия Фанкони – редкое наследственное заболевание. Анемия Фанкони возникает при наличии дефекта в кластере белков, отвечающих за репарацию ДНК. В результате этого в среднем к 40 годам у больных развивается неопластический процесс (чаще всего острый миелоидный лейкоз) и апластическая анемия. Исследования показали, что употребление антиоксидантов темпола **56** и ресвератрола **57** (рис. 7), соответственно, сдерживало распространение опухоли и уменьшало гематологические дефекты на мышечных моделях анемии Фанкони [82]. Дефекты гемопоэза у таких мышей могут быть частично скорректированы употреблением ресвератрола [83]. Также установлено, что метформин **58** улучшает дефект гемопоэза и задерживает образование опухоли у мышей с анемией Фанкони [84].

Истинная полицитемия – доброкачественный опухолевый процесс системы крови, свя-

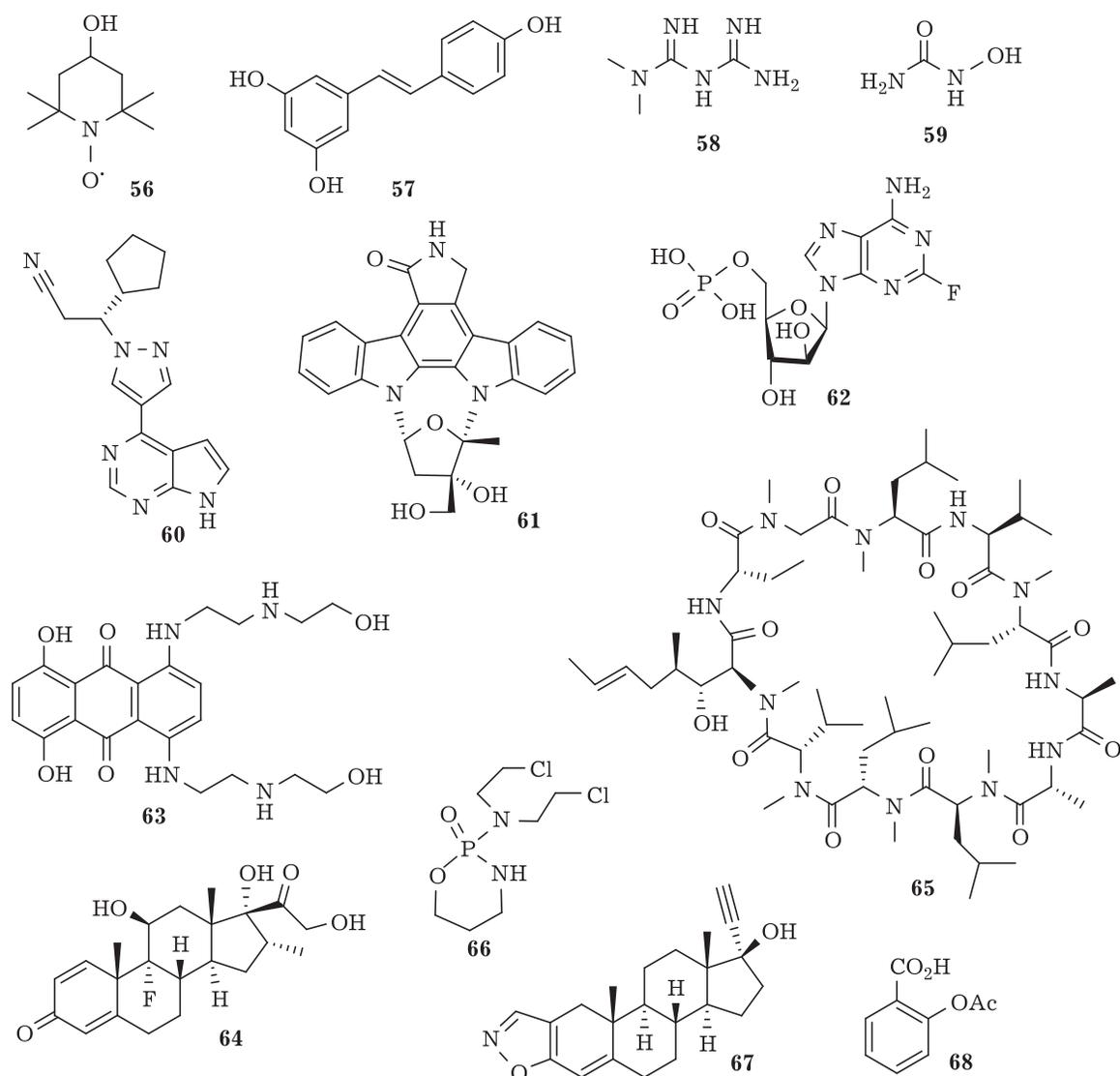


Рис. 7. Структуры гемпола **56**; ресвератрола **57**; метформина **58**; гидроксикарбамида **59**; руксолитиниба **60**; СЕР-701 **61**; флударабина **62**; митоксантрона **63**; дексаметазона **64**; циклоспорина А **65**; циклофосамида **66**; даназола **67** и ацетилсалициловой кислоты **68**.

занный с чрезмерной миелолиферацией (гиперплазией клеточных элементов костного мозга). В результате этого возникают тромбозы и эмболии артериальных и венозных сосудов различного калибра. Терапией первой линии для лечения истинной полицитемии остается цитостатический препарат гидроксикарамид **59** или интерферон. Последний чаще всего используется для молодых пациентов [85]. Свою эффективность в ослаблении симптомов истинной полицитемии и опухолевого заболевания первичного миелофиброза доказал руксолитиниб **60**, ингибитор JAK-киназы 1 и 2. Недавние клинические исследования продемонстрировали его

эффективность в ослаблении симптомов и течения истинной полицитемии [86]. Руксолитиниб быстро улучшал множественные проявления миелофиброза, уменьшая увеличение размеров селезенки, улучшая качество жизни пациентов и потенциально продлевая выживание. Однако, как и другие химиотерапевтические агенты, прием руксолитиниба связан с некоторыми побочными эффектами, такими как анемия и тромбоцитопения [87]. Предполагается, что комбинация ингибитора JAK2-киназы (например, руксолитиниба) и ингибитора тирозинкиназы СЕР-701 (лестуртиниба) **61** может давать оптимальные результаты при подобных миело-

пролиферативных заболеваниях [88]. CEP-701 прошел клинические испытания для лечения различных видов рака, полицитемии с мутацией V617F в гене JAK2 и эссенциального тромбоцитоза. Значительные усилия были направлены на разработку CEP-701 для лечения острого миелогенного лейкоза.

К редким нейродегенеративным заболеваниям, сопровождающимся высоким шансом развития лимфом и лейкозов, относится атаксия телеангиэктазия (синдром Луи-Бар). Заболевание обусловлено дефектом гена ATM, белок которого координирует своевременную репарацию двухцепочечных разрывов ДНК. Антиоксидант N-ацетилцистеин **55** снижает заболеваемость и риск развития лимфом лабораторных мышей, у которых смоделирован дефект гена ATM [89].

Неходжкинские лимфомы – общее наименование разнообразной группы злокачественных опухолей, включающей все лимфомы кроме “лимфомы Ходжкина”. Для пациентов с лимфомами низкой степени активности была разработана новая комбинация двух цитостатических препаратов: флударабина **62** (в дозе 20–30 мг/м<sup>2</sup> поверхности тела), митоксантрона **63** (в дозе 10–14 мг/м<sup>2</sup>) и синтетического глюкокортикоидного стероида дексаметазона **64**, которая хорошо переносится и очень эффективна. Во II фазе исследования эффективности данной комбинации, включавшей 51 пациента, были отмечены 47 % полных ремиссий [90].

Пернициозная анемия или мегалобластная анемия (устаревшее название – злокачественное малокровие) – заболевание, обусловленное нарушением кроветворения вследствие недостатка в организме витамина В<sub>12</sub> **23**. Терапевтический эффект от парентерального введения витамина В<sub>12</sub> наблюдался у восьми пациентов с пернициозной анемией. Витамин В<sub>12</sub> в начальных дозах 50 или 25 мкг вызывал увеличение числа ретикулоцитов по отношению к исходному и возвращал количество эритроцитов в нормальный диапазон через 60 сут [91].

Апластическая анемия считается заболеванием костного мозга, характеризующимся аплазией костного мозга и панцитопенией периферической крови. Большинство пациентов можно успешно излечить с помощью трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или иммуносупрессивной терапии и обеспечить выживание в течение длительного времени. Для лечения пациентов с апластической анемией используется иммуносупрессивная терапия с применением антиtimoцитарного глобулина,

преднизолона **26** и циклоспорина А **65** [92]. В другом клиническом исследовании комбинация лошадиного иммуноглобулина против тимочитов человека и циклоспорина А была наилучшей комбинацией для лечения пациентов с активной апластической анемией, обеспечивая 5-летнее преимущество в выживаемости [93].

При дифференциальной диагностике гемолитических анемий, особенно если у пациента имеется сопутствующее лимфопролиферативное расстройство, аутоиммунное заболевание или вирусная или бактериальная инфекция, необходимо рассматривать аутоиммунную гемолитическую анемию. Выбор лечения зависит от тяжести гемолиза, но назначение фолиевой кислоты **28** может быть рекомендовано всем пациентам. Среди различных вариантов лечения (переливание крови, ритуксимаб и др.) следует отметить использование иммуносупрессии с помощью глюкокортикоидов, а в случае отсутствия эффекта применение цитостатических препаратов (циклоспорина А **65**, циклофосфида **66**). Для некоторых пациентов эффективным оказался синтетический андроген даназол **67** [94]. Однако вместе с этим было показано, что ацетилсалициловая кислота **68** и другие препараты, ингибирующие функции тромбоцитов, могут быть полезны в отдельных случаях лечения микроангиопатической гемолитической анемии [95].

Миелодиспластический синдром – группа гетерогенных клональных заболеваний, характеризующаяся наличием цитопении в периферической крови, дисплазии в костном мозге и риском трансформации в острый лейкоз. Миелодиспластический синдром с миелофиброзом является нарушением кроветворения с плохим прогнозом. Показано, что противоопухолевый препарат азациитидин **69** (рис. 8) пролонгирует выживание пациентов высокого риска. Влияние самого агента на это заболевание еще не выяснено. Азациитидин вводили пожилым мужчинам с миелодиспластическим синдромом ежедневно в дозе 75 мг/м<sup>2</sup> подкожно в течение 7 сут каждые 28 сут. Наблюдались гематологические улучшения после 8 циклов лечения [96]. Близкий по структуре препарат децитабин (5-аза-2'-дезоксцитидин) **70** показал значительно более скромные результаты выживания пациентов [97]. Таким образом, в будущем азациитидин может быть использован в качестве “мостика” к аллогенной трансплантации стволовых клеток, а также для лечения рецидивов после трансплантации или в комбинации с другими новыми

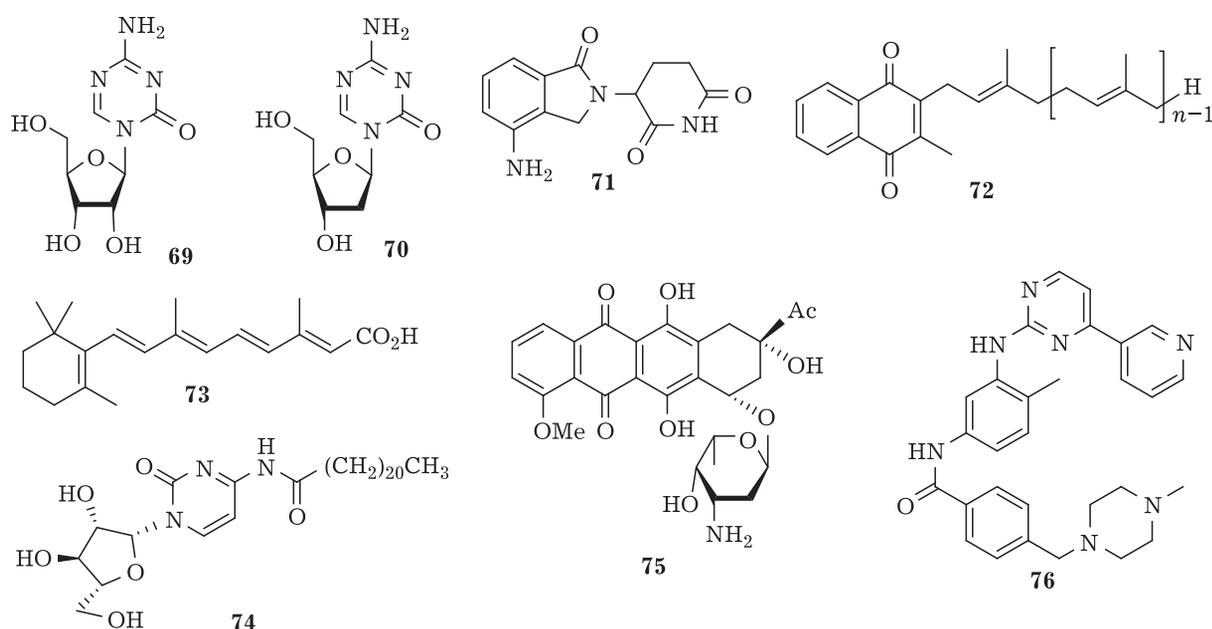


Рис. 8. Структуры азацитина **69**; децитабина **70**; леналидомида **71**; витамина  $K_2$  **72**; ретиноевой кислоты **73**; энцитабина **74**; даунорубина **75** и иматиниба **76**.

лекарственными средствами для дальнейшего улучшения результатов у пациентов с миелодиспластическим синдромом [98].

Леналидомид **71** – противоопухолевый иммуномодулятор, оказывающий иммуномодулирующее и антиангиогенное действие, – используется для лечения множественной миеломы. Леналидомид одобрен для терапии трансфузионнозависимой анемии при миелодиспластических синдромах низкого или промежуточного риска [99]. Иммунные анемии (аутоиммунная гемолитическая анемия и эритроцитарная аплазия) являются осложнениями хронического лимфолейкоза. Для лечения анемий подобного рода была применена комбинация флударабина **62**, циклофосфида **66** и моноклонального антитела ритуксимаба [100].

В нескольких клинических исследованиях изучали противораковую активность витамина  $K_2$  **72**. Многоцентровое пилотное исследование по лечению миелодиспластического синдрома и острого миелоидного лейкоза с помощью витамина  $K_2$  показало, что он может значительно снизить количество бластных клеток в костном мозге и/или периферической крови и усилить кроветворение, особенно у пациентов с острым миелоидным лейкозом, развивающимся на фоне миелодиспластического синдрома [101].

Внутривенное введение витамина С (*L*-аскорбиновая кислота) **52** увеличивало количество клеток крови и качество жизни пациентов

с рецидивирующим острым миелоидным лейкозом [102]. Экспериментально установлено, что высокие концентрации *L*-аскорбиновой кислоты специфически ингибируют рост лейкозных клеток человека посредством подавления транскрипции *HIF-1a* [103], а сама кислота регулирует функцию гемопоэтических стволовых клеток и лейкогенез [104].

Другими исследователями показано, что ретиноевая кислота **73** ингибирует клональный рост миелоидного лейкоза человека, и высказано предположение, что эта кислота может проявлять эффект при лечении лейкоза [105]. В клинических испытаниях установлено, что *транс*-ретиноевая кислота служит эффективным индуктором для достижения полной ремиссии острого промиелоцитарного лейкоза практически при отсутствии побочных эффектов [106]. Комбинация *транс*-ретиноевой кислоты с химиотерапией (антрациклины) еще больше улучшила 5-летнюю общую выживаемость в сравнении с использованием монокимиотерапии. Наряду с этим, использование оксида мышьяка ( $As_2O_3$ ) для лечения рецидивирующего острого промиелоцитарного лейкоза у пациентов также оказывало заметное действие. Оксид мышьяка обладает дозозависимым и двойственным эффектом на клетки острого промиелоцитарного лейкоза: при низких концентрациях  $As_2O_3$  потенцирует частичную дифференцировку слабо-дифференцированных клеток, тогда как при от-

носителем высоких концентраций – вызывает апоптоз. Авторы исследования указали на возможное полное излечение от этого вида лейкоза [107]. Комбинация оксида мышьяка (0.1–0.15 мг/кг) и *транс*-ретиноевой кислоты (45 мг/м<sup>2</sup>) в течение 60 сут с поддерживающей терапией – более эффективное лечение рецидивов острого промиелоцитарного лейкоза, чем химиотерапия [108].

Мелатонин **15** способствует выживанию нормальных гранулоцитов и В-лимфоцитов. У мышей с лейкозом средней степени активности ежедневное введение мелатонина приводило к показателю выживаемости 30–40 % против 0 % у необработанных мышей. Поэтому, мелатонин может быть полезным в качестве вспомогательного противоопухолевого иммунотерапевтического агента [109].

Эноцитабин **74** показал прекрасные терапевтические результаты против острого лейкоза у мышей [110]. В последующих клинических испытаниях отмечены его фармакологические особенности, минимальная токсичность и способность вызывать полную ремиссию при остром лейкозе в дозе до 5.0 мг/кг [111].

Даунорубицин **75** – антрациклиновый антибиотик, цитостатический препарат, известный с начала 1960-х годов. Даунорубицин вызывает полную ремиссию примерно у 50 % пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом. Средняя продолжительность этой ремиссии составляет 26 мес. Осложнения в ходе терапии в основном связаны с кровоизлияниями в течение первых 5 сут (25 %) в результате развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания или из-за сепсиса в течение 2-й и 3-й недели (25 %). Терапия даунорубицином характеризуется лучшим выживанием пациентов с острым промиелоцитарным лейкозом, чем при других острых гранулоцитарных лейкозах [112].

Иматиниб **76** (противолейкозный цитостатический препарат из группы селективных ингибиторов протеинкиназ) относится к препаратам первой линии. Иматиниб эффективно ингибирует гибридную тирозинкиназу BCR-ABL, ген которой находится на “филадельфийской хромосоме”, образующейся вследствие реципрокной транслокации между 9-й и 22-й хромосомами. Лечение препаратом продемонстрировало благоприятный профиль безопасности и хорошо переносилось, хотя и отмечены отдельные случаи проявления тяжелой цитопении. Иматиниб применяют при лечении BCR-ABL-позитивного хронического миелолейкоза, а в подгруппе па-

циентов с острым миелоидным лейкозом препарат показал специфическую клиническую активность [113].

Ингибитор FLT3 второго поколения – AC220, или хизартиниб, **77** (рис. 9) – сравнивали с ингибиторами FLT3 первого поколения (например, CEP-701 **61**) в отношении эффективности при лечении острого миелолейкоза. AC220 стал первым кандидатом на роль лекарственного средства с профилем, который соответствует характеристикам, желательным для клинического ингибитора FLT3 [114]. В 2012 г. сообщалось о хороших результатах II фазы клинического испытания AC220 для лечения резистентного острого миелоидного лейкоза. Еще один ингибитор FLT3, мидостаурин **78**, также назначался пациентам в ходе клинических испытаний. В 2017 г. FDA одобрил мидостаурин для лечения взрослых пациентов с недавно диагностированным острым миелоидным лейкозом.

Несколько лет назад был обнаружен новый высокоэффективный ингибитор киназы FLT3, CHMFL-FLT3-165 **79**, который продемонстрировал сильное биохимическое ингибирование фермента, сильные антипролиферативные эффекты в отношении FLT3-ITD-позитивных линий клеток лейкоза и первичной культуры клеток лейкоза пациента, а также значительное подавление опухоли в условиях *in vivo* [115].

Еще один цитостатический препарат, цитарабин **80**, рекомендован в составе комбинированной химиотерапии острых лейкозов. Так, например, были проведены клинические испытания комбинации цитарабина и барасертиба (AZD1152) **81** для лечения острого миелоидного лейкоза [116]. AZD1152 (новый селективный ингибитор киназы Aurora B) проявил себя как многообещающее средство для лечения пациентов с лейкозом [117]. В III фазе рандомизированного исследования лечения относительно молодых пациентов с острым миелоидным лейкозом изучались комбинации цитарабина и гидрохлорида даунорубицина **75** или антрациклинового антибиотика идарубицина **82** и цитарабина с ингибитором гистондеацетилаз вориностатом **83** или без него. Препараты, используемые в химиотерапии, такие как цитарабин, даунорубицин гидрохлорид, идарубицин и вориностат, действуют по-разному, но направлены на то, чтобы остановить рост или элиминировать раковые клетки, останавливая их деление или прекращая их распространение. Введение более одного лекарственного средства (комбинированная химиотерапия), а также введение препара-

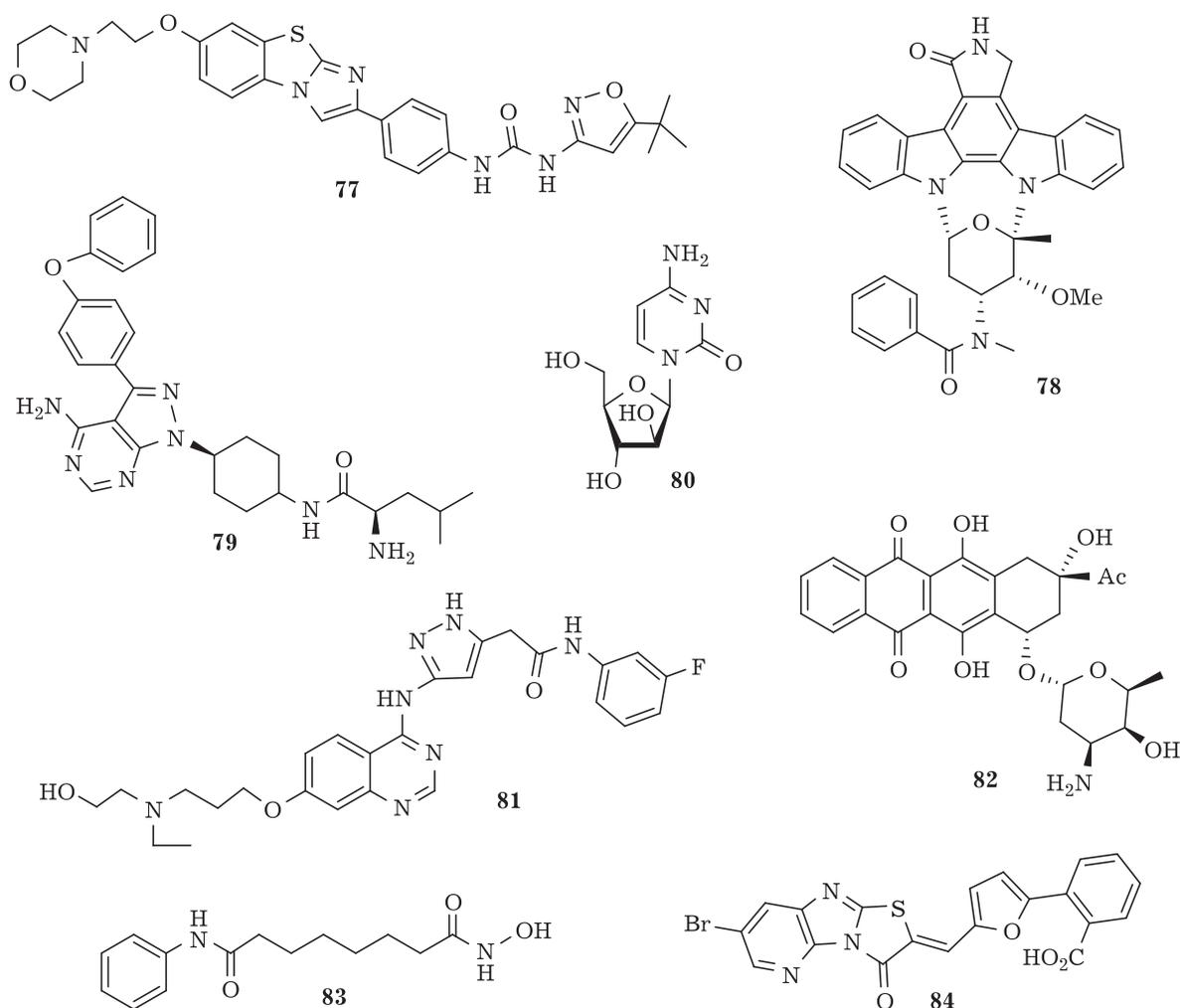


Рис. 9. Структуры хизартиниба **77**; мидостаурина **78**; SHMFL-FLT3-165 **79**; цитарабина **80**; барасертиба **81**; идарубицина **82**; вориностата **83** и соединения **84**.

тов в разных дозах и в различных сочетаниях может убить больше раковых клеток. Но пока не установлено, какая комбинированная химиотерапия при лечении острого миелоидного лейкоза более эффективна [118].

Обнаружено мощное и относительно специфическое химическое соединение **84**, воздействующее на негативные регуляторы ERK1/2 и p38 MAPK – активированные киназы в кроветворных клетках. Это первый случай, когда низкомолекулярный ингибитор протеинтирозинфосфатазы был успешно использован для контроля активации MAPK-киназ *in vivo*. Проводятся исследования, чтобы определить, может ли соединение **84** быть превращено в лекарственное средство для лечения злокачественных гемопэтических новообразований, таких как острый миелоидный лейкоз или острый лимфобластный Т-клеточный лейкоз [119].

Химический скрининг *in vivo* – широко применимый подход не только для выявления генетических путей, регулирующих гемопоэз и гематологические заболевания, но также для обнаружения критических регуляторов этих путей, которые могут быть подвержены фармакологической модуляции. Соединения, установленные при скрининге рыбок *Danio rerio*, стали многообещающими терапевтическими кандидатами против лейкемии и включены в клиническое испытание для улучшения приживления гемопоэтических стволовых клеток во время трансплантации [120].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Устранение нарушений гемопоэза, вызванные действием различных факторов и приводящие к развитию заболеваний различной

сложности, является крайне важной проблемой, а поиск препаратов, стимулирующих гемопоэз, – актуальная задача. В этом поиске повышенное внимание уделено низкомолекулярным соединениям вследствие их простоты и доступности. Некоторые из этих стимулирующих средств проявили достаточную эффективность в устранении нарушений процесса кроветворения, в частности при цитостатической терапии и лечении гемолитических патологий.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- 1 Чеснокова Н. П., Моррисон В. В., Понукалина Е. В., Жевак Т. Н., Афанасьева Г. А., Полутова Н. В., Невважай Т. А. Гемопоэз и его регуляция на различных стадиях дифференцировки гемопоэтических клеток костного мозга (обзор) // Саратов. науч.-мед. журн. 2012. Т. 8, № 3. С. 711–719.
- 2 Куденко С. А. Основы токсикологии // Биомед. журн. 2003. Т. 4. С. 188–284.
- 3 Merhi M., Demur C., Racaud-Sultan C., Bertrand J., Canellet C., Estrada F. B., Gamet-Payraastre L. Gender-linked haematopoietic and metabolic disturbances induced by a pesticide mixture administered at low dose to mice // Toxicology. 2010. Vol. 267. P. 80–90.
- 4 Mandarapu R., Prakhya B. M. *In vitro* myelotoxic effects of cypermethrin and mancozeb on human hematopoietic progenitor cells // J. Immunotoxicol. 2015. Vol. 12, No. 1. P. 48–55.
- 5 Kirkeleit J., Riise T., Gjertsen B. T., Moen B. E., Bratveit M., Bruserud O. Effects of benzene on human hematopoiesis // Open Hematol. J. 2008. Vol. 2. P. 87–102.
- 6 WO Pat. No. 2013100822, 2013.
- 7 Lutton J. D., Abraham N. G., Drummond G. S., Levere R. D., Kappas A. Zinc porphyrins: Potent inhibitors of hematopoiesis in animal and human bonemarrow // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94, No. 4. P. 1432–1436.
- 8 Lutton J. D., Jiang S., Drummond G. S., Abraham N. G., Kappas A. Comparative pharmacology of zinc mesoporphyrin and tin mesoporphyrin: Toxic actions of zinc mesoporphyrin on hematopoiesis and progenitor cell mobilization // Pharmacology. 1999. Vol. 58, No. 1. P. 44–50.
- 9 Трансплантация костного мозга. Применение при лечении онкологических и других заболеваний / под ред. Мелешенко Т. В. М.: ММТК-СТРОЙ, 2010. 89 с.
- 10 Мелкова К. Н., Петрова Г. Д., Горбунова Н. В., Чернявская Т. З., Трофимова О. П. Классификация режимов кондиционирования: исторические предпосылки и современные представления // Клин. онкогематол. 2017. Т. 10, № 4. С. 494–500.
- 11 Nassar A., Elgohary G., Elhassan T., Nurgat Z., Mohamed S. Y., Aljurf M. Methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // J. Transplant. 2014. Vol. 2014. P. 980301.
- 12 Козлов В. А. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор: физиологическая активность, патофизиологические и терапевтические проблемы // Цитокины и воспаление. 2004. Т. 3, № 2. С. 3–15.
- 13 Fricker S. P. Physiology and pharmacology of plerixafor // Transfus. Med. Hemother. 2013. Vol. 40, No. 4. P. 237–245.
- 14 Wuchter P., Ran D., Bruckner T., Schmitt T., Witzens-Harig M., Neben K., Goldschmidt H., Ho A. D. Poor mobilization of hematopoietic stem cells – definitions, incidence, risk factors and impact on outcome of autologous transplantation // Biol. Blood Marrow Transplant. 2010. Vol. 16, No. 4. P. 490–499.
- 15 Zhang J., Ren X., Shi W., Wang S., Chen H., Zhang B., Wang Z., Zhou Y., Chen L., Zhang R., Lv Y., Zhou J., Nan X., He L., Yue W., Li Y., Pei X. Small molecule Me6TREN mobilizes hematopoietic stem/progenitor cells by activating MMP-9 expression and disrupting SDF-1/CXCR4 axis // Blood. 2014. Vol. 123, No. 3. P. 428–441.
- 16 Wang L., Guan X., Wang H., Shen B., Zhang Y., Ren Z., Ma Y., Ding X., Jiang Y. A small-molecule/cytokine combination enhances hematopoietic stem cell proliferation *via* inhibition of cell differentiation // Stem Cell Res. Ther. 2017. Vol. 8, No. 1. P. 169.
- 17 Fares I., Rivest-Khan L., Cohen S., Sauvageau G. Small molecule regulation of normal and leukemic stem cells // Curr. Opin. Hematol. 2015. Vol. 22, No. 4. P. 309–316.
- 18 Norris E. R., Simmons R. W. The hematopoietic activity of xanthopterin in young salmon // J. Biol. Chem. 1945. Vol. 158. P. 449–453.
- 19 РФ Пат. № 2158269, 2000.
- 20 Maestroni G. J., Zammaretti F., Pedrinis E. Hematopoietic effect of melatonin involvement of type 1  $\kappa$ -opioid receptor on bone marrow macrophages and interleukin-1 // J. Pineal Res. 1999. Vol. 27, No. 3. P. 145–153.
- 21 Liu P.-J., Hsieh W.-T., Huang S.-H., Liao H.-F., Chiang B.-H. Hematopoietic effect of water-soluble polysaccharides from *Angelica sinensis* on mice with acute blood loss // Exp. Hematol. 2010. Vol. 38, No. 6. P. 437–445.
- 22 US Pat. No. 2011/0003851, 2011.
- 23 Park Y., Choi H.-S., Lee H.-S., Suh H. J. Hematopoietic effect of deer antler extract fermented by *Bacillus subtilis* on murine marrow cells // Nutr. Res. Pract. 2015. Vol. 9, No. 5. P. 451–459.
- 24 Yang H. O., Kim S. H., Cho S.-H., Kim M.-G., Seo J.-Y., Park J.-S., Jhon G.-J., Han S.-Y. Purification and structural determination of hematopoietic stem cell-stimulating monoacyldiglycerides from *Cervus nippon* (deer antler) // Chem. Pharm. Bull. 2004. Vol. 52, No. 7. P. 874–878.
- 25 Ramirez P., Rettig M. P., Uy G. L., Deych E., Holt M. S., Ritchey J. K., DiPersio J. F. BIO5192, a small molecule inhibitor of VLA-4, mobilizes hematopoietic stem and progenitor cells // Blood. 2009. Vol. 114, No. 7. P. 1340–1343.
- 26 Zhang Q.-S., Deater M., Schubert K., Marquez-Loza L., Pelz C., Sinclair D. A., Grompe M. The Sirt1 activator SRT3025 expands hematopoietic stem and progenitor cells and improves hematopoiesis in Fanconi anemia mice // Stem Cell Res. 2015. Vol. 15, No. 1. P. 130–140.
- 27 Galat Y., Elcheva I., Dambaeva S., Katukurundage D., Beaman K., Iannaccone P. M., Galat V. Application of small molecule CHIR99021 leads to the loss of hemangioblast progenitor and increased hematopoiesis of human pluripotent stem cells // Exp. Hematol. 2018. Vol. 65. P. 38–48.
- 28 Zarrabi M., Afzal E., Ebrahimi M. Manipulation of hematopoietic stem cell fate by small molecule compounds // Stem Cells Dev. 2018. Vol. 27, No. 17. P. 1175–1190.
- 29 Hoggatt J., Singh P., Sampath J., Pelus L. M. Prostaglandin E2 enhances hematopoietic stem cell homing, survival, and proliferation // Blood. 2009. Vol. 113, No. 22. P. 5444–5455.
- 30 Peled T., Shoham H., Aschengrau D., Yackoubov D., Frei G., Rosenheimer G. N., Lerrer B., Cohen H. Y., Nagler A., Fibach E., Peled A. Nicotinamide, a SIRT1 inhibitor, inhibits differentiation and facilitates expansion of hematopoietic progenitor cells with enhanced bone marrow homing and engraftment // Exp. Hematol. 2012. Vol. 40, No. 4. P. 342–355.

- 31 Grober U., Kisters K., Schmidt J. Neuroenhancement with Vitamin B12 – underestimated neurological significance // *Nutrients*. 2013. Vol. 5, No. 12. P. 5031–5045.
- 32 Canete A., Cano E., Munoz-Chapuli R., Carmona R. Role of Vitamin A/retinoic acid in regulation of embryonic and adult hematopoiesis // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, No. 2. P. 159.
- 33 Жибурт Е. Б., Гильмутдинова И. Р. Нарушения кроветворения и гемостаза среди топ-20 побочных эффектов лекарственных // *Эффект. фармакогер.* 2014. № 36. С. 18–21.
- 34 Thomas M. R., McDonald V., Machin S. J., Scully M. A. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with statin therapy // *Blood Coagulation Fibrinolysis*. 2011. Vol. 22, No. 8. P. 762–763.
- 35 Dager W. E., Dougherty J. A., Nguyen P. H., Militello M. A., Smythe M. A. Heparin-induced thrombocytopenia: Treatment options and special considerations // *Pharmacotherapy*. 2007. Vol. 27, No. 4. P. 564–587.
- 36 Mintzer D. M., Billet S. N., Chmielewski L. Drug-induced hematologic syndromes // *Adv. Hematol.* 2009. Vol. 2009. P. 495863.
- 37 Kobrinsky N. L., Ramsay N. K. Acute megaloblastic anemia induced by high-dose trimethoprim-sulfamethoxazole // *Ann. Intern. Med.* 1981. Vol. 94, No. 6. P. 780–781.
- 38 Rivey M. P., Schottelius D. D., Berg M. J. Phenytoin-folic acid: A review // *Drug Intell. Clin. Pharm.* 1984. Vol. 18, No. 4. P. 292–301.
- 39 Bodansky O. Mechanism of action of methylene blue in treatment of methemoglobinemia // *J. Am. Med. Assoc.* 1950. Vol. 142, No. 12, P. 923.
- 40 Халифа И., Альпидовский В. К. Анемия при циррозах печени // *Вестн. РУДН, Сер.: Медицина*. 2001. № 1. С. 120–121.
- 41 Меледина И. В., Старостина Н. М., Шипунов М. В., Меняева Е. В., Филимонов П. Н., Черных Е. Р., Шевела Е. Я. Оценка гемопоэза у пациентов с циррозом печени различной этиологии // *Мед. иммунол.* 2017. Т. 19. С. 152.
- 42 Лаврова В. С., Чернова Е. Н., Карпова Г. В., Степовая Е. А., Козлов Ю. А., Лукьянова Т. А. Дизрегуляторные процессы в системе крови при заболевании раком // *Бюл. сиб. мед.* 2006. № 2. С. 75–84.
- 43 Гольдберг Е. Д., Дыгай А. М., Жданов В. В. Роль стволовых клеток в восстановлении кроветворения при цитостатических и лучевых миелосупрессиях // *Бюл. сиб. мед.* 2006. № 2. С. 35–44.
- 44 Гольдберг В. Е., Хричкова Т. Ю., Жданов В. В., Попова Н. О., Шаталова В. А., Симолина Е. И., Бурштейн Е. С., Дудникова Е. А., Подоплекин Д. М. Механизмы угнетения и восстановления гемопоэза у больных раком молочной железы в условиях химиотерапии по схеме доксорубин/доцетаксел // *Сиб. онкол. журн.* 2011. № 6. С. 5–9.
- 45 Хричкова Т. Ю., Гольдберг В. Е., Попова Н. О., Симолина Е. И., Белевич Ю. В., Жданов В. В., Мирошниченко Л. А., Удут Е. В., Симанина Е. В. Механизмы активации филлграстимом процессов восстановления гранулоцитарного ростка гемопоэза у больных раком молочной железы в условиях химиотерапии по схеме доксорубин/доцетаксел // *Сиб. онкол. журн.* 2015. № 6. С. 46–51.
- 46 Сакаева Д. Д. Методы коррекции токсической нейтропении при комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей // *Рос. биотерапевт. журн.* 2003. Т. 2, № 2. С. 39–46.
- 47 Птушкин В. В., Жуков Н. В., Борисов В. И., Миненко С. В., Ларина Ю. В. Профилактика нейтропении при химиотерапии миелостимуляторами пролонгированного действия // *Онкогематология*. 2015. Т. 10, № 2. С. 37–45.
- 48 Сафонова Е. А., Разина Т. Г., Зуева Е. П., Лопатина К. А., Ефимова Л. А., Гурьев А. М., Рыбалкина О. Ю., Хотимченко Ю. С. Перспективы использования полисахаридов растений в комплексной терапии злокачественных опухолей // *Эксп. клин. фармакол.* 2012. Т. 75, № 9. С. 42–47.
- 49 Рыбалкина О. Ю., Ермакова Н. Н., Разина Т. Г., Зуева Е. П., Скурихин Е. Г., Хотимченко М. Ю., Хотимченко Р. Ю. Коррекция токсического влияния циклофосфана на гемопоэз животных с карциномой легких Льюис с помощью низкомолекулярных альгинатов натрия // *Биол. моря*. 2015. Т. 41, № 5. С. 366–373.
- 50 Жданов В. В., Гольдберг В. Е., Хричкова Т. Ю., Матяш М. Г., Гурьянцева Л. А., Симолина Е. И., Высоцкая В. В., Суслов Н. И., Попова Н. О., Дыгай А. М. Гемостимулирующие свойства кропанола при цитостатической миелосупрессии // *Эксп. клин. фармакол.* 2002. Т. 65, № 6. С. 37–40.
- 51 Дыгай А. М., Жданов В. В., Мирошниченко Л. А., Зюзьков Г. Н., Удут Е. В., Симанина Е. В., Ставрова Л. А., Хричкова Т. Ю., Агафонов В. И. Сравнительная оценка специфической активности стимулирующего гранулоцитопоэза после введения различных по механизму действия цитостатиков // *Бюл. эксп. биол. и мед.* 2013. Т. 155, № 5. С. 580–585.
- 52 РФ Пат. № 2020936, 1994.
- 53 РФ Пат. № 2058138, 1996.
- 54 Зюзьков Г. Н., Жданов В. В., Удут Е. В., Мирошниченко Л. А., Лосев Е. А., Симанина Е. В., Чайковский А. В., Суслов Н. И., Поветьева Т. Н., Крапивин А. В., Нестерова Ю. В., Агафонов В. И., Минакова М. Ю., Ставрова Л. А., Данилец М. Г., Лигачева А. А., Трофимова Е. С., Иванова А. Н., Гольдберг В. Е., Рейхарт Д. В., Дыгай А. М. Механизмы стимулирующего регенерацию гемопоэтической ткани действия напеллина в условиях цитостатической миелосупрессии // *Бюл. эксп. биол. и мед.* 2013. Т. 155, № 4. С. 431–434.
- 55 РФ Пат. № 2052992, 1996.
- 56 Anwar M. M., Mahfouz H. A., Sayed A. S. Potential protective effects of melatonin on bone marrow of rats exposed to cytotoxic drugs // *Comp. Biochem. Physiol.* 1998. Vol. 119A, No. 2. P. 493–501.
- 57 РФ Пат. № 2061475, 1996.
- 58 РФ Пат. № 2083201, 1997.
- 59 Shim J. Y., Han Y., Ahn J. Y., Yun Y. S., Song J. Y. Chemoprotective and adjuvant effects of immunomodulator ginsan in cyclophosphamide-treated normal and tumor bearing mice // *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2007. Vol. 20, No. 3. P. 487–497.
- 60 De Vries P., Singer J. W. Lisofylline suppresses *ex vivo* release by murine spleen cells of hematopoietic inhibitors induced by cancer chemotherapeutic agents // *Exp. Hematol.* 2000. Vol. 28, No. 8. P. 916–923.
- 61 He S., Roberts P. J., Sorrentino J. A. Bisi J. E., Storrer-White H., Tiessen R. G., Makhuli K. M., Wargin W. A., Tadema H., van Hoogdalem E.-J., Strum J. C., Malik R., Sharpless N. E. Transient CDK4/6 inhibition protects hematopoietic stem cells from chemotherapy-induced exhaustion // *Sci. Transl. Med.* 2017. Vol. 9, No. 387. P. eaal3986.
- 62 Сычев И. А., Смирнов В. М., Колосова Т. Ю. Действие полисахаридов Донника желтого на систему крови облученных животных // *Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И. П. Павлова*. 2006. № 1. С. 51–55.
- 63 Моисеева И. Я., Зиновьев А. И., Мозерова И. В., Филимонов С. А. Влияние дикарбамина на пострадиационную динамику лейкоцитарного состава периферической крови мышей // *Эксп. клин. фармакол.* 2010. Т. 73, № 1. С. 20–22.
- 64 Гребенюк А. Н., Мясников В. А. Влияние профилактического применения индометафена на выживаемость и костномозговое кроветворение облученных мышей // *Вестн. нов. мед. технол.* 2010. Т. 17, № 2. С. 27–28.

- 65 Мясников В. А., Тарумов Р. А. Изучение эффективности  $\beta$ -эстрадиола, индометасфена и генистеина в качестве радиопротекторов при остром облучении // Вестн. нов. мед. технол. 2012. Т. 19, № 2. С. 244–246.
- 66 Yuhas J. M., Storer J. B. Chemoprotection against three modes of radiation death in the mouse // *Int. J. Radiat. Biol.* 1969. Vol. 15, No. 3. P. 233–237.
- 67 List A. F., Brasfield F., Heaton R., Glinsmann-Gibson B., Crook L., Taetle R., Capizzi R. Stimulation of hematopoiesis by amifostine in patients with myelodysplastic syndrome // *Blood*. 1997. Vol. 90, No. 9. P. 3364–3369.
- 68 Auletta J. J., Shurin S. Improved hematopoiesis using amifostine in secondary myelodysplasia // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1999. Vol. 21, No. 6. P. 531–534.
- 69 Brown D. Q., Graham W. J. III, MacKenzie L. J., Pittock J. W. III, Shaw L. M. Can WR-2721 be improved upon? // *Pharmacol. Ther.* 1988. Vol. 39, No. 1–3. P. 157–168.
- 70 Deng W., Kimura Y., Gududuru V., Wu W., Balogh A., Szabo E., Thompson K. E., Yates C. R., Balazs L., Johnson L. R., Miller D. D., Strobos J., McCool W. S., Tigyi G. J. Mitigation of the hematopoietic and gastrointestinal acute radiation syndrome by octadecenyl thiophosphate, a small molecule mimic of lysophosphatidic acid // *Radiat. Res.* 2015. Vol. 183, No. 4. P. 465–475.
- 71 Fan S., Meng Q., Xu J., Jiao Y., Zhao L., Zhang X., Sarkar F. H., Brown M. L., Dritschilo A., Rosen E. M. DIM (3,3'-diindolylmethane) confers protection against ionizing radiation by a unique mechanism // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013. Vol. 110, No. 46. P. 18650–18655.
- 72 Zhao Y., Wu K., Nguyen C. Smbatyan G., Melendez E., Higuchi Y., Chen Y., Kahn M. Small molecule p300/catenin antagonist enhances hematopoietic recovery after radiation // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, No. 5. P. e0177245.
- 73 Porter R. L., Georger M. A., Bromberg O., McGrath K. E., Frisch B. J., Becker M. W., Calvi L. M. Prostaglandin E2 increases hematopoietic stem cell survival and accelerates hematopoietic recovery after radiation injury // *Stem Cells*. 2013. Vol. 31, No. 2. P. 372–383.
- 74 Song J.-Y., Han S.-K., Bae K.-G., Lim D.-S., Son S.-J., Jung I.-S., Yi S.-Y., Yun Y.-S. Radioprotective effects of ginsan, an immunomodulator // *Radiat. Res.* 2003. Vol. 159, No. 6. P. 768–774.
- 75 Bertonecello I., Krieglner A. B., Woodcock D. M., Williams B., Barber L., Nilsson S. K. Haematopoietic radioprotection by Cremophor EL: A polyethoxylated castor oil // *Int. J. Radiat. Biol.* 1995. Vol. 67, No. 1. P. 57–64.
- 76 Long W., Zhang G., Dong Y., Li D. Dark tea extract mitigates hematopoietic radiation injury with antioxidative activity // *J. Radiat. Res.* 2018. Vol. 59, No. 4. P. 387–394.
- 77 Hu Y., Cao J.-J., Liu P., Guo D.-H., Wang Y.-P., Yin J., Zhu Y., Rahman K. Protective role of tea polyphenols in combination against radiation-induced haematopoietic and biochemical alterations in mice // *Phytother. Res.* 2011. Vol. 25, No. 12. P. 1761–1769.
- 78 Tiwari M., Dixit B., Parvez S., Agrawala P. K. EGCG, a tea polyphenol, as a potential mitigator of hematopoietic radiation injury in mice // *Biomed. Pharmacother.* 2017. Vol. 88. P. 203–209.
- 79 Monzen S., Kashiwakura I. Radioprotective effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on human erythrocyte/granulocyte lineages // *Radiat. Prot. Dosimetry*. 2012. Vol. 152, No. 1–3. P. 224–228.
- 80 Wambi C., Sanzari J., Wan X. S., Nuth M., Davis J., Ko Y.-H., Sayers C. M., Baran M., Ware J. H., Kennedy A. R. Dietary antioxidants protect hematopoietic cells and improve animal survival after total-body irradiation // *Radiat. Res.* 2008. Vol. 169, No. 4. P. 384–396.
- 81 Sachs L. The control of hematopoiesis and leukemia: From basic biology to the clinic // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996. Vol. 93, No. 10. P. 4742–4749.
- 82 Zhang Q.-S., Marquez-Loza L., Sheehan A. M., Watanabe-Smith K., Eaton L., Benedetti E., Major A., Schubert K., Deater M., Joseph E., Grompe M. Evaluation of resveratrol and N-acetylcysteine for cancer chemoprevention in a Fanconi anemia murine model // *Pediatr. Blood Cancer*. 2014. Vol. 61, No. 4. P. 740–742.
- 83 Zhang Q.-S., Marquez-Loza L., Eaton L., Duncan A. W., Goldman D. C., Anur P., Watanabe-Smith K., Rathbun R. K., Fleming W. H., Bagby G. C., Grompe M. *Fancd2*<sup>-/-</sup> mice have hematopoietic defects that can be partially corrected by resveratrol // *Blood*. 2010. Vol. 116, No. 24. P. 5140–5148.
- 84 Zhang Q.-S., Tang W., Deater M., Phan N., Marcogliese A. N., Li H., Al-Dhalimy M., Major A., Olson S., Monnat R. J., Grompe M. Metformin improves defective hematopoiesis and delays tumor formation in Fanconi anemia mice // *Blood*. 2016. Vol. 128, No. 24. P. 2774–2784.
- 85 Alimam S., Harrison C. Experience with ruxolitinib in the treatment of polycythaemia vera // *Ther. Adv. Hematol.* 2017. Vol. 8, No. 4. P. 139–151.
- 86 Blum S., Martins F., Alberio L. Ruxolitinib in the treatment of polycythemia vera: Patient selection and special considerations // *J. Blood Med.* 2016. Vol. 7. P. 205–215.
- 87 Harrison C., Mesa R., Ross D., Mead A., Keohane C., Gotlib J., Verstovsek S. Practical management of patients with myelofibrosis receiving ruxolitinib // *Expert Rev. Hematol.* 2013. Vol. 6, No. 5. P. 511–523.
- 88 Lucia E., Recchia A. G., Gentile M., Bossio S., Vigna E., Mazzone C., Madeo A., Morabito L., Gigliotti V., De Stefano L., Caruso N., Servillo P., Franzese S., Bisconte M. G., Gentile C., Morabito F. Janus kinase 2 inhibitors in myeloproliferative disorders // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2011. Vol. 20, No. 1. P. 41–59.
- 89 Reliene R., Schiestl R. H. Antioxidant N-acetyl cysteine reduces incidence and multiplicity of lymphoma in *Atm* deficient mice // *DNA Repair*. 2006. Vol. 5, No. 7. P. 852–859.
- 90 Keating M. J., McLaughlin P., Cabanillas F. Low-grade non-Hodgkin's lymphoma – development of a new effective combination regimen (fludarabine, mitoxantrone and dexamethasone; FND) // *Eur. J. Cancer Care*. 1997. Vol. 6, Suppl. 1. P. 21–26.
- 91 Mettier S. R., McBride A., Tat R. The effect of vitamin B12 on the anemia and combined system disease of Addisonian pernicious anemia // *Calif. Med.* 1949. Vol. 71, No. 1. P. 21–27.
- 92 Frickhofen N., Heimpel H., Kaltwasser J. P., Schrezenmeier H. Antithymocyte globulin with or without cyclosporin A: 11-year follow-up of a randomized trial comparing treatments of aplastic anemia // *Blood*. 2003. Vol. 101, No. 4. P. 1236–1242.
- 93 Zheng Y., Liu Y., Chu Y. Immunosuppressive therapy for acquired severe aplastic anemia (SAA): A prospective comparison of four different regimens // *Exp. Hematol.* 2006. Vol. 34, No. 7. P. 826–834.
- 94 Gehrs B. C., Friedberg R. C. Autoimmune hemolytic anemia // *Am. J. Hematol.* 2002. Vol. 69, No. 4. P. 258–271.
- 95 Jobin F., DeLage J. M. Aspirin and prednisone in microangiopathic haemolytic anaemia // *Lancet*. 1970. Vol. 2, P. 208–210.
- 96 Okamura D., Matsuda A., Ishikawa M., Maeda T., Tanae K., Kohri M., Takahashi N., Kawai N., Asou N., Besho M. Hematologic improvements in a myelodysplastic syndromes with myelofibrosis (MDS-F) patient treated with azacitidine // *Leuk. Res. Rep.* 2014. Vol. 3, No. 1. P. 24–27.

- 97 Gurion R., Vidal L., Gafter-Gvili A., Belnik Y., Yeshurun M., Raanani P., Shpilberg O. 5-Azacitidine prolongs overall survival in patients with myelodysplastic syndrome – a systematic review and meta-analysis // *Haematologica*. 2010. Vol. 95, No. 2. P. 303–310.
- 98 Gotze K., Muller-Thomas C., Peschel C. The role of azacitidine in the management of myelodysplastic syndromes (MDS) // *Cancer Manag. Res.* 2009. Vol. 1. P. 119–130.
- 99 Raza A., Reeves J. A., Feldman E. J., Dewald G. W., Bennett J. M., Deeg H. J., Dreisbach L., Schiffer C. A., Stone R. M., Greenberg P. L., Curtin P. T., Klimek V. M., Shammo J. M., Thomas D., Knight R. D., Schmidt M., Wride K., Zeldis J. B., List A. F. Phase 2 study of lenalidomide in transfusion-dependent, low-risk, and intermediate-1-risk myelodysplastic syndromes with karyotypes other than deletion 5q // *Blood*. 2008. Vol. 111, No. 1, P. 86–93.
- 100 Borthakur G., O'Brien S., Wierda W. G., Thomas D. A., Cortes J. E., Giles F. J., Kantarjian H. M., Lerner S., Keating M. J. Immune anaemias in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with fludarabine, cyclophosphamide and rituximab – incidence and predictors // *Br. J. Haematol.* 2007. Vol. 136, No. 6, P. 800–805.
- 101 Xv F., Chen J., Duan L., Li S. Research progress on the anticancer effects of vitamin K2 (Review) // *Oncol. Lett.* 2018. Vol. 15, No. 6. P. 8926–8934.
- 102 Foster M. N., Carr A. C., Antony A., Peng S., Fitzpatrick M. G. Intravenous vitamin C administration improved blood cell counts and health-related quality of life of patient with history of relapsed acute myeloid leukaemia // *Antioxidants*. 2018. Vol. 7, No. 7. P. E92.
- 103 Kawada H., Kaneko M., Sawanobori M., Uno T., Matsuzawa H., Nakamura Y., Matsushita H., Ando K. High concentrations of L-ascorbic acid specifically inhibit the growth of human leukemic cells *via* downregulation of *HIF-1a* transcription // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, No. 4. P. e62717.
- 104 Agathocleous M., Meacham C. E., Burgess R. J., Piskounova E., Zhao Z., Crane G. M., Cowin B. L., Bruner E., Murphy M. M., Chen W., Spangrude G. J., Hu Z., DeBerardinis R. J., Morrison S. J. Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function and leukaemogenesis // *Nature*. 2017. Vol. 549, No. 7673. P. 476–481.
- 105 Douer D., Koeffler H. P. Retinoic acid. Inhibition of the clonal growth of human myeloid leukemia cells // *J. Clin. Invest.* 1982. Vol. 69, No. 2. P. 277–283.
- 106 Huang M.-E., Ye Y.-C., Chen S.-R., Chai J.-R., Lu J.-H., Zhou L., Gu L.-J., Wang Z.-Y. Use of all-trans retinoic acid in the treatment of acute promyelocytic leukemia // *Blood*. 1988. Vol. 72, No. 2. P. 567–572.
- 107 Zhou G.-B., Zhang J., Wang Z.-Y., Chen S.-J., Chen Z. Treatment of acute promyelocytic leukaemia with all-trans retinoic acid and arsenic trioxide: A paradigm of synergistic molecular targeting therapy // *Philos. Trans. R. Soc. B*. 2007. Vol. 362, P. 959–971.
- 108 Соколов А. Н., Паровичникова Е. Н., Троицкая В. В., Кузьмина Л. А., Савченко В. Г. Сочетание триоксида мышьяка с полностью трансретиноевой кислотой в лечении рецидивов острого промиелоцитарного лейкоза // *Онкогематология*. 2015. Т. 10, № 2. С. 8–13.
- 109 Miller S. C., Pandi-Perumal S. R., Esquifino A. I., Cardinali D. P., Maestroni G. J. The role of melatonin in immuno-enhancement: Potential application in cancer // *Int. J. Exp. Pathol.* 2006. Vol. 87, No. 2. P. 81–87.
- 110 Aoshima M., Tsukagoshi S., Sakurai Y., Oh-ishi J., Ishida T., Kobayashi H. N<sup>4</sup>-Behenoyl-1-β-D-arabinofuranosylcytosine as a potential new antitumor agent // *Cancer Res.* 1977. Vol. 37, No. 8. P. 2481–2486.
- 111 Yamada K., Kawashima K., Kato Y., Morishima Y., Tanimoto M., Ohno R. Pharmacologic and clinical studies of N<sup>4</sup>-behenoyl-1-beta-D-arabinofuranosylcytosine // *Recent Results Cancer Res.* 1980. Vol. 70. P. 219–229.
- 112 Bernard J., Weil M., Boiron M., Jacquillat C., Flandrin G., Gemon M.-F. Acute promyelocytic leukemia: Results of treatment by daunorubicin // *Blood*. 1973. Vol. 41, No. 4. P. 489–496.
- 113 Kindler T., Breitenbuecher F., Marx A., Beck J., Hess G., Weinkauff B., Duyster J., Peschel C., Kirkpatrick C. J., Theobald M., Gschaidmeier H., Huber C., Fischer T. Efficacy and safety of imatinib in adult patients with c-kit-positive acute myeloid leukemia // *Blood*. 2004. Vol. 103, No. 10. P. 3644–3654.
- 114 Zarrinkar P. P., Gunawardane R. N., Cramer M. D., Gardner M. F., Brigham D., Belli B., Karaman M. W., Pratz K. W., Pallares G., Chao Q., Sprankle K. G., Patel H. K., Levis M., Armstrong R. C., James J., Bhagwat S. S. AC220 is a uniquely potent and selective inhibitor of FLT3 for the treatment of acute myeloid leukemia (AML) // *Blood*. 2009. Vol. 114, No. 14. P. 2984–2992.
- 115 Wu H., Wang A., Qi Z., Li X., Chen C., Yu K., Zou F., Hu C., Wang W., Zhao Z., Wu J., Liu J., Liu X., Wang L., Wang W., Zhang S., Stone R. M., Galinsky I. A., Griffin J. D., Weinstock D., Christodoulou A., Wang H., Shen Y., Zhai Z., Weisberg E. L., Liu J., Liu Q. Discovery of a highly potent FLT3 kinase inhibitor for FLT3-ITD-positive AML // *Leukemia*. 2016. Vol. 30, No. 10. P. 2112–2116.
- 116 Ungewickell A., Medeiros B. C. Novel agents in acute myeloid leukemia // *Int. J. Hematol.* 2012. Vol. 96, No. 2. P. 178–185.
- 117 Yang J., Ikezoe T., Nishioka C., Tasaka T., Taniguchi A., Kuwayama Y., Komatsu N., Bandobashi K., Togitani K., Koeffler H. P., Taguchi H., Yokoyama A. AZD1152, a novel and selective aurora B kinase inhibitor, induces growth arrest, apoptosis, and sensitization for tubulin depolymerizing agent or topoisomerase II inhibitor in human acute leukemia cells *in vitro* and *in vivo* // *Blood*. 2007. Vol. 110, No. 6. P. 2034–2040.
- 118 Cytarabine and Daunorubicin Hydrochloride or Idarubicin and Cytarabine with or without Vorinostat in Treating Younger Patients with Previously Untreated Acute Myeloid Leukemia [Electronic Resource]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802333> (дата обращения: 22.01.2020).
- 119 Sergienko E., Xu J., Liu W. H., Dahl R., Critton D. A., Su Y., Brown B. T., Chan X., Yang L., Bobkova E. V., Vasile S., Yuan H., Rascon J., Colayco S., Sidique S., Cosford N. D., Chung T. D., Mustelin T., Page R., Lombroso P. J., Tautz L. Inhibition of hematopoietic protein tyrosine phosphatase augments and prolongs ERK1/2 and p38 activation *in vivo* // *ACS Chem. Biol.* 2012. Vol. 7, No. 2. P. 367–377.
- 120 Zhang Y., Yeh J.-R. *In vivo* chemical screening for modulators of hematopoiesis and hematological diseases // *Adv. Hematol.* 2012. Vol. 2012. P. 851674.