

Новые лекарственные формы колониестимулирующих факторов в онкогематологии

Т.Т. Валиев^{1,2}, Р.Р. Фатхуллин¹, Ю.Е. Рябухина³, П.А. Зейналова^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Клинический госпиталь «Лапино» группы компаний «Мать и дитя»; Россия, 143081 Московская обл., д. Лапино, 1-е Успенское шоссе, 111

Контакты: Тимур Теймуразович Валиев timurvaliev@mail.ru

Применение колониестимулирующих факторов стало самостоятельным направлением в комплексной сопроводительной терапии опухолевых заболеваний системы крови. Благодаря использованию гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) стало возможным сократить период нейтропении, обеспечить оптимальный тайминг терапии, уменьшить частоту инфекционных осложнений. Разработка и активное использование новой формы Г-КСФ – пэгфилграстима – достоверно не уменьшили длительность нейтропении, но позволили уменьшить кратность введения препарата, время пребывания больного в стационаре и снизить вероятность «неэффективной» мобилизации гемопоэтических стволовых клеток.

В настоящей статье приведены результаты современных исследований по преимуществам пегилированной формы Г-КСФ по сравнению с Г-КСФ, представлен алгоритм действий врача при оценке риска фебрильной нейтропении, освещены вопросы назначения препаратов Г-КСФ при лечении опухолевых заболеваний системы крови.

Ключевые слова: лейкоз, лимфома, сопроводительная терапия, колониестимулирующий фактор, пэгфилграстим

Для цитирования: Валиев Т.Т., Фатхуллин Р.Р., Рябухина Ю.Е., Зейналова П.А. Новые лекарственные формы колониестимулирующих факторов в онкогематологии. Онкогематология 2023;18(1):126–31. DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-126-131

New drug formulations of colony-stimulating factors in oncohematology

T.T. Valiev^{1,2}, R.R. Fatkhullin¹, Yu.E. Ryabukhina³, P.A. Zeynalova^{2,3}

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991, Russia;

³Clinical Hospital "Lapino" of the "Mother and Child" Group of companies; 111 1st Uspenskoe Shosse, Lapino, Moscow region 143081, Russia

Contacts: Timur Teymurazovich Valiev timurvaliev@mail.ru

The use of colony-stimulating factors became an autonomous approach in complex supportive care of blood tumors. By indications of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) it is possible to reduce of neutropenic period, perform an optimal timing of therapy, decrease a number of infection complications. The development and active use of a new G-CSF drug formulation – pegfilgrastim do not decrease the duration of neutropenic period significantly, but reduced the frequency of drug administration, period of hospitalization and a probability of "ineffective" hematopoietic stem cell mobilization.

In the current issue it is presented the results of modern studies, which demonstrate advantages of PEG-G-CSF in contrast to G-CSF, algorithm for febrile neutropenia risk assessment, the questions for G-CSF administrations in patients with blood tumors.

Keywords: leukemia, lymphoma, supportive care, colony-stimulating factor, pegfilgrastim

For citation: Valiev T.T., Fatkhullin R.R., Ryabukhina Yu.E., Zeynalova P.A. New drug formulations of colony-stimulating factors in oncohematology. Onkogematologiya = Oncohematology 2023;18(1):126–31. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2023-18-1-126-131

Современные достижения в лечении опухолевых заболеваний системы крови оказались возможны благодаря не только улучшению диагностики, интенсификации химиотерапии, применению таргетных и клеточных технологий, но и совершенствованию подходов к сопроводительной терапии. Подобная тактика противоопухолевого и сопроводительного лечения позволила получить 5-летнюю общую выживаемость у взрослых больных лимфомой Беркитта 73–88 %, а у детей — 95,7 % [1–3]. При остром лимфобластном лейкозе показатели многолетней общей выживаемости у взрослых и детей составляют 54 и 90,4 % соответственно [4, 5].

Основу современного противоопухолевого лечения составляет химиотерапия, которая вызывает дополнительную иммуносупрессию у пациентов с опухолевыми заболеваниями системы крови с уже существующим иммунодефицитом. Одним из тяжелых осложнений, возникающих в период миело- и иммуносупрессии, является фебрильная нейтропения (ФН) — состояние, угрожающее жизни пациента, особенно в постцитостатическом периоде при лечении пациентов онкогематологического профиля.

Фебрильная нейтропения может быть единственным признаком течения тяжелых инфекционных осложнений при постцитостатической аплазии кроветворения.

Для ФН характерны:

- вираж лихорадки до 38,0 °С, сохраняющийся в течение часа и более либо отмеченный дважды в течение 12-часового временного интервала;
- количество гранулоцитов крови $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ или $1,0 \times 10^9/\text{л}$ с ожидаемым снижением $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ в течение 48 ч.

При лечении ФН необходимо проведение терапии гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (Г-КСФ) или гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором, обязательна антибактериальная и антимикотическая терапия препаратами широкого спектра. При получении микробиологического подтверждения возбудителя, определении его чувствительности к противомикробным препаратам назначают этиотропную терапию. Профилактика ФН с применением Г-КСФ включена в схемы химиотерапии ряда онкогематологических заболеваний — лимфомы Ходжкина (схема ВЕАСОРР-14 предполагает стимуляцию гемопоэза Г-КСФ или его пегилированной формой (ПЕГ-Г-КСФ) по завершении введения химиопрепаратов, что позволяет снизить риск инфекционных осложнений и обеспечивает соблюдение тайминга лечения), неходжкинских лимфом (схемы СНОР или высокоинтенсивные блоки химиотерапии), рецидивов острого лейкоза (схема FLAG) [6]. Алгоритм действий при назначении Г-КСФ представлен на рис. 1.

Более 75 % курсов интенсивной химиотерапии, используемых в лечении опухолевых заболеваний системы крови, сопровождаются развитием ФН и предполагают

применение Г-КСФ. Схемы химиотерапии для лечения гемобластозов, сопровождающиеся риском ФН >20 %:

- СНОР-14:
 - циклофосфамид 750 мг/м² (в 1-й день);
 - доксорубин 50 мг/м² (в 1-й день);
 - преднизолон 40 мг/м² или 100 мг внутрь с 1-го по 5-й день;
 - интервал 14 дней.
- Схема ICE:
 - ифосфамид 5 г/м², инфузия 24 ч (со 2-го дня);
 - уромитексан 5 г/м², инфузия 24 ч (со 2-го дня);
 - карбоплатин 500 мг/м², не более 800 мг (во 2-й день);
 - этопозид 100 мг/м² (в 1–3-й дни).
- Схема R-ICE:
 - ритуксимаб 375 мг/м² (в 1-й день);
 - ифосфамид 5 г/м², инфузия 24 ч (с 4-го дня);
 - уромитексан 5 г/м², инфузия 24 ч (с 4-го дня);
 - карбоплатин 500 мг/м², не более 800 мг (на 4-й день);
 - этопозид 100 мг/м² (с 3-го по 5-й день).
- Схема DHAP:
 - дексаметазон 40 мг внутрь или внутривенно (с 1-го по 4-й день);
 - цисплатин 100 мг/м² (в 1-й день);
 - цитарабин 2000 мг/м² каждые 12 ч (во 2-й день) [7].
- Схемы блоковой терапии неходжкинских лимфом из зрелых В-клеток, применяемые у детей и адаптированные для взрослых пациентов, а также блоковая терапия острого лимфобластного лейкоза группы высокого риска [8, 9].

Дополнительными факторами риска ФН служат тромбоцитопения, наличие центрального венозного катетера (особенно длительно функционирующего), продолжительность и степень выраженности нейтропении при предыдущих курсах лечения, анамнестические указания на инфекционные осложнения при проведении предшествовавших курсов химиотерапии. Возможно, эти данные, наряду с результатами фармакогеномных исследований, помогут более точно прогнозировать развитие токсических осложнений химиотерапии, в том числе ФН [10, 11].

Одним из первых препаратов группы Г-КСФ стал филграстим, который стимулирует продукцию предшественников нейтрофилов, усиливает функцию зрелых нейтрофилов и облегчает течение нейтропении и ее осложнений. По своей структуре Г-КСФ представляет 174-аминокислотный гликопротеид массой 19,6 кДа — это 4 антипараллельные левозакрученные α -спирали. Г-КСФ продуцируются моноцитами, макрофагами, астроцитами, фибробластами, эндотелиальными клетками. Для производства лекарственных препаратов используется негликированный аналог Г-КСФ от *Escherichia coli*. Реализация биологических эффектов Г-КСФ происходит за счет связывания его с рецептором — полипептидом, который кодируется на хромосоме 1, экспрессируется на поверхности практически всех клеток миелоидного ряда как миелобластов, так и дифференцированных нейтрофилов, а также на моноцитах,

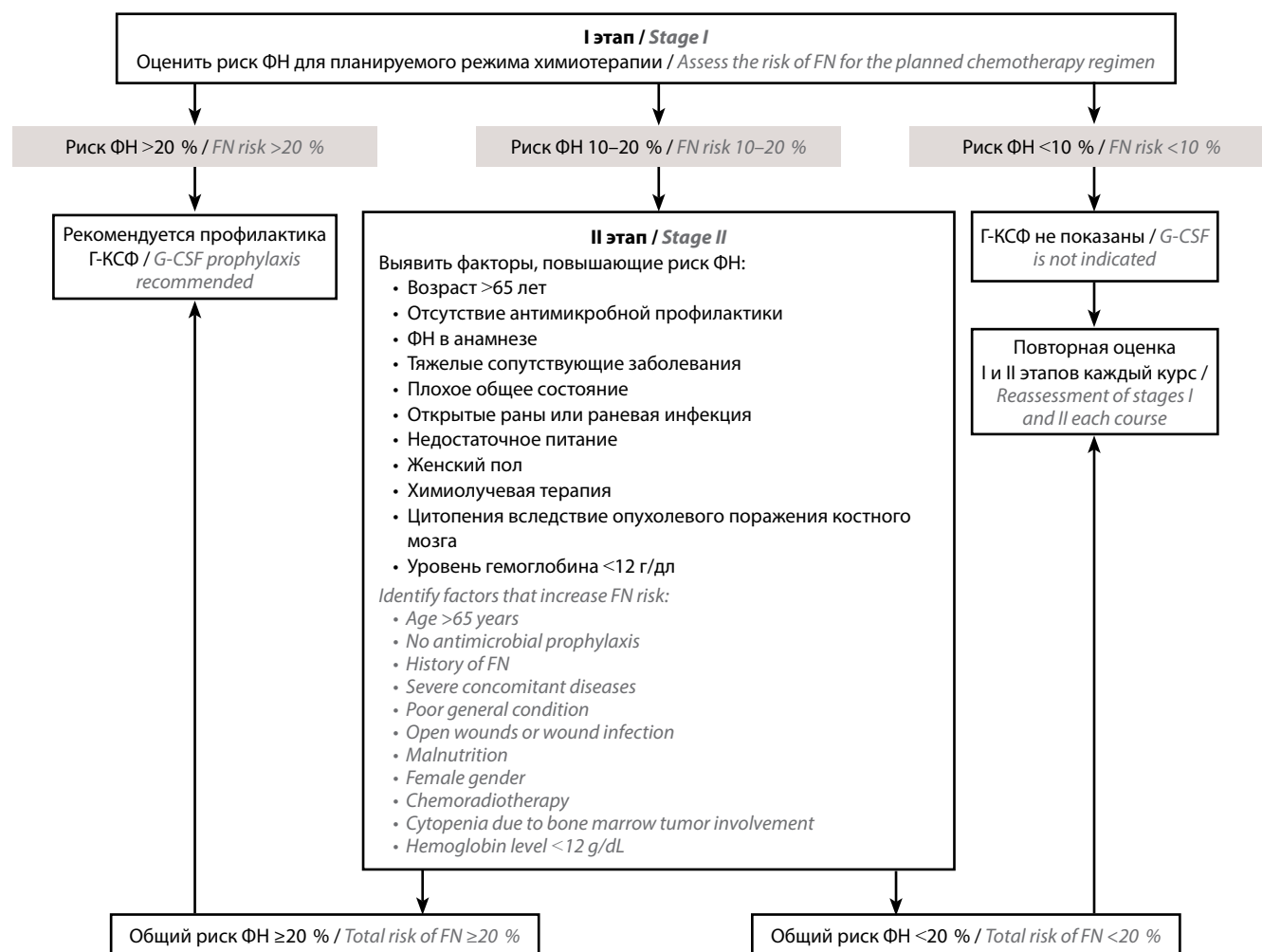


Рис. 1. Алгоритм действий врача при определении показаний к назначению Г-КСФ. ФН – фебрильная нейтропения; Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Воспроизведено из [7] с разрешения авторов

Fig. 1. Algorithm for determining indications for G-CSF administration. FN – febrile neutropenia; G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor. Reproduced from [7] with permission of the authors

лимфоидных клетках, тромбоцитах, клетках эндотелия сосудов, клетках плаценты и, возможно, на нейронах и глиальных клетках. Важно отметить, что помимо стимуляции гранулоцитопоэза Г-КСФ активирует некоторые сигнальные пути: Jak-STAT, Raf-MAP и PI-3 [12].

Наиболее часто возникают показания к применению Г-КСФ при лечении неходжкинских лимфом – 70,2 %, реже при других злокачественных новообразованиях: раке молочной железы (55 %), раке легкого (54,9 %), предстательной железы (32 %), колоректальном раке (32,8 %). В ходе использования Г-КСФ происходит сокращение периода нейтропении, уменьшается частота инфекционных осложнений, повышается вероятность соблюдения тайминга в терапии [13]. Еще одним показанием для использования Г-КСФ служит мобилизация стволовых клеток крови (максимальная их концентрация отмечается на 4–5-й день введения Г-КСФ).

Следует помнить, что препараты Г-КСФ вводят не ранее чем через 24 ч после цитостатиков и не позднее чем за 48 ч до химиотерапии, поскольку при назначе-

нии непосредственно до или сразу после химиотерапии повышается риск развития глубокой нейтро- и тромбоцитопении. Так, при назначении филграстима через 24–48 ч после высокодозного циклофосфида ФН развилась у 16 % пациентов и длительность госпитализации составила 11,5 дня. В случае, когда филграстим назначали через 96 ч после окончания химиотерапии, частота ФН составила 66 % и продолжительность госпитализации – 15,5 дня. Следовательно, назначение Г-КСФ более чем через 48–72 ч после последней дозы цитостатиков приводит к нарастанию фебрильных эпизодов, усилению антибактериальной терапии и значительно повышает длительность госпитализации [14].

Для уменьшения кратности введения филграстима и повышения эффективности была проведена модификация препарата за счет включения его в полиэтиленгликолевую оболочку, что привело к получению новой молекулы под названием «пэгфилграстим». ПЕГ-Г-КСФ как в экспериментальных работах, так и в исследовании у здоровых добровольцев снижает почечный клиренс и увеличивает период полувыведения

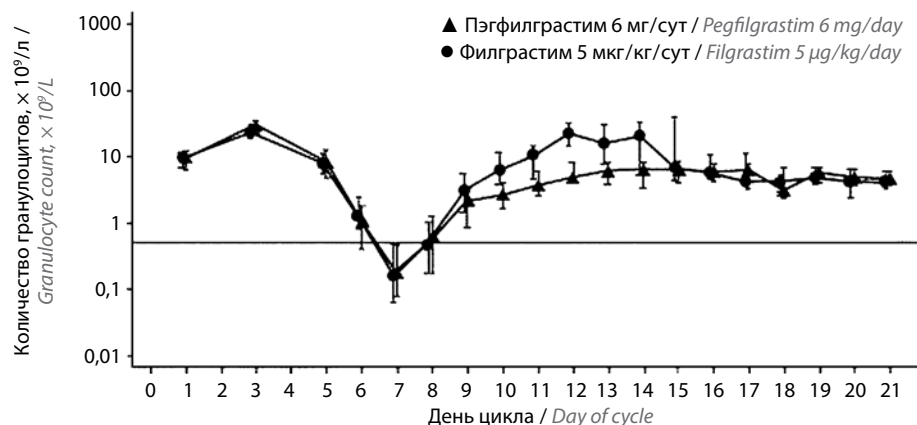


Рис. 2. Медиана абсолютного числа нейтрофилов в дни цикла химиотерапии
Fig. 2. Median absolute neutrophil count on days of chemotherapy cycle

Дозы, пути введения и побочные эффекты основных препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора
 Doses, routes of administration and adverse effects of the main granulocyte colony stimulating factor preparations

Препарат Drug	Доза, способ введения Dose, route of administration	Сроки введения Timing of administration	Побочные эффекты Adverse effects
Филграстим Filgrastim	0,5 млн ЕД/кг (5 мкг/кг) подкожно или внутривенно капельно в течение 30 мин 1 раз в сутки 0.5 million U/kg (5 µg/kg) subcutaneously or intravenously over 30 minutes once a day	Через 24 ч после ПХТ; после аутологичной ТГСК на 5–7-е сутки от дня трансплантации 24 hours after PCT; after autologous HSCT on days 5–7 from the day of transplantation	Миалгия, оссалгия, преходящая гипотензия, повышение уровней ЛДГ, щелочной фосфатазы, мочевой кислоты, лейкоцитоз Myalgia, ossalgia, transient hypotension, increased LDH, alkaline phosphatase, uric acid levels, leukocytosis
Ленограстим Lenograstim	19,2 млн МЕ/м ² (150 мкг/м ²) = 5 мкг/кг подкожно 1 раз в сутки 19.2 million IU/m ² (150 µg/m ²) = 5 µg/kg subcutaneously once a day	Через 24 ч после ПХТ; также можно использовать после ТГСК 24 hours after PCT; can also be used after HSCT	Миалгия, лейкоцитоз, тромбоцитопения, местная реакция Myalgia, leukocytosis, thrombocytopenia, local reaction
Пэгфилграстим Pegfilgrastim	6 мг (без учета массы тела) подкожно 1 раз в сутки (при массе тела <45 кг доза 100 мкг/кг) 6 mg (regardless of body weight) subcutaneously 1 time per day (with a body weight of <45 kg, the dose is 100 µg/kg)	На 2-е сутки после ПХТ (через 24–72 ч, но не позднее 14-х суток), с повторением после каждого 21- или 28-дневного цикла химиотерапии. Интервал не менее 14 дней! On the 2 nd day after PCT (in 24–72 hours, but no later than 14 days), with repeated administration after each 21- or 28-days chemotherapy cycle. Interval of at least 14 days!	Лейкоцитоз с появлением незрелых форм в периферической крови, обострение дерматологических заболеваний, пиодермия, миалгия, оссалгия, спленомегалия, повышение уровня ЛДГ, респираторный дистресс-синдром Leukocytosis with the appearance of immature forms in the peripheral blood, exacerbation of dermatological diseases, pyoderma, myalgia, ossalgia, splenomegaly, increased LDH levels, respiratory distress syndrome

Примечание. ПХТ – полихимиотерапия; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

Note. PCT – polychemotherapy; HSCT – hematopoietic stem cell transplantation; LDH – lactate dehydrogenase.

препарата по сравнению с филграстимом, тем самым сохраняя продолжительность фармакологического эффекта [15]. Новые свойства ПЕГ-Г-КСФ стали возможны за счет увеличения гидродинамического объема и размера молекулы в 5–10 раз, а также защиты молекулы лекарственного препарата от немедленного протеолиза и распознавания клетками иммунной системы. По своей эффективности 1 введение ПЕГ-Г-КСФ заменяет 11 введений Г-КСФ [16, 17].

Тем не менее результаты III фазы рандомизированного слепого многоцентрового исследования, в котором сравнивали эффективность пэгфилграстима и филграстима по длительности периода нейтропении, показали, что продолжительность нейтропении была одинаковой в обеих группах (рис. 2).

Частота нейтропении IV степени при 1–4-м циклах химиотерапии лимфом в группе пэгфилграстима составила 84, 57, 56 и 51 % по сравнению с 83, 54, 53

и 49 % в группе пациентов, получавших филграстим, соответственно. Средняя продолжительность нейтропении IV степени была одинаковой в обеих анализируемых группах [18]. В соответствии с результатами рандомизированных исследований проведение профилактики ФН препаратами Г-КСФ позволяет сократить сроки госпитализации пациентов и/или провести некоторые из этапов терапии амбулаторно [19]. Дозы препаратов Г-КСФ, используемые для профилактики ФН, приведены в таблице.

При исследовании риска развития ФН в зависимости от используемого препарата Г-КСФ выявилось, что наиболее низким оказался относительный риск ФН в случае применения пэгфилграстима — 0,30 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,14–0,65), в группе филграстима данный показатель составил 0,57 (95 % ДИ 0,48–0,69) и ленограстима — 0,62 (95 % ДИ 0,44–0,88). При анализе фармакоэкономической составляющей при использовании ПЕГ-Г-КСФ оказалось, что затраты на лечение ниже по сравнению с Г-КСФ, применяемым в профилактике ФН. Так, относительный риск развития ФН при профилактическом применении пэгфилграстима оказался в 2 раза ниже, чем в случае использования филграстима, а риск госпитализации — на 33 % ниже [20].

Не менее важное показание для назначения Г-КСФ — мобилизация стволовых клеток крови в целях последующей трансплантации. С учетом объема предшествовавшего лечения от 8 до 27 % пациентов детского возраста являются «плохими мобилизаторами», это означает, что возможность получения стволовых клеток в количестве $>2 \times 10^6$ CD34⁺-клеток/кг недостижима. На 54-м конгрессе Международного общества

детских онкологов (International Society of Paediatric Oncology, SIOP), проходившем с 28 сентября по 1 октября 2022 г. в Барселоне, С. Hochheuser и соавт. были приведены результаты исследования, показавшие достоверно более высокое среднее значение периферических стволовых клеток при мобилизации с применением пэгфилграстима по сравнению с филграстином: $9,08$ и $3,66 \times 10^6$ клеток/кг соответственно ($p < 0,001$). Однако на сроки восстановления тромбоцитарного и лейкоцитарного ростков кроветворения после проведенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток форма Г-КСФ не влияла.

Таким образом, профилактика и лечение ФН препаратами Г-КСФ позволяют эффективно восстанавливать гранулоцитопоз при проведении курсов химиотерапии в рамках программного лечения опухолевых заболеваний системы крови. Соблюдение тайминга между курсами химиотерапии, сокращение числа дней госпитализации, низкая степень выраженности инфекционных осложнений — важные преимущества противоопухолевого лечения с включением Г-КСФ. Разработка и активное применение ПЕГ-Г-КСФ позволили уменьшить кратность введения препаратов Г-КСФ, снизить относительный риск развития ФН при проведении химиотерапии, а использование ПЕГ-Г-КСФ при мобилизации стволовых клеток крови достоверно снизило число «неэффективных» мобилизаций. Дальнейшее накопление клинического опыта по применению новых форм Г-КСФ (ПЕГ-Г-КСФ) позволит дополнить существующие факторы риска развития ФН, провести анализ спектра инфекционных осложнений, частоты нежелательных и побочных эффектов при использовании ПЕГ-Г-КСФ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Caetano Dos Santos F.L., Michalek I.M., Wojciechowska U. et al. Improved survival of Burkitt lymphoma/leukemia patients: observations from Poland, 1999–2020. *Ann Hematol* 2022;101(5):1059–65. DOI: 10.1007/s00277-022-04758-2
- Барях Е.А., Кременецкая А.М., Кравченко С.К. и др. Новый короткий высокоинтенсивный протокол терапии Беркиттоподобной лимфомы взрослых: промежуточные результаты. *Гематология и трансфузиология* 2006;51(6):3–11. Baryakh E.A., Kremenetskaya A.M., Kravchenko S.K. et al. A new short intensive protocol BL-M-04 for therapy of Burkitt lymphoma in adults: intermediate results. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2006;51(6):3–11. (In Russ.).
- Валиев Т.Т., Морозова О.В., Попа А.В., Менткевич Г.Л. Результаты лечения лимфомы Беркитта у детей. *Гематология и трансфузиология* 2012;57(S3):34. Valiev T.T., Morozova O.V., Popa A.V., Mentkevich G.L. Treatment outcomes for Burkitt's lymphoma in children. *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2012;57(S3):34. (In Russ.).
- Ахмерзаева З.Х., Паровичникова Е.Н., Троицкая В.В. и др. 10-летний рубеж: долгосрочные показатели выживаемости больных острыми Ph-негативными лимфобластными лейкозами по протоколу ОЛЛ-2009 (результаты Российской исследовательской группы по изучению острых лимфобластных лейкозов). *Гематология и трансфузиология* 2020;65(Suppl. 1):58. Akhmerzaeva Z.Kh., Parovichnikova E.N., Troitskaya V.V. et al. 10-year milestone: long-term survival rates in patients with acute Ph-negative lymphoblastic leukemia according to the ALL-2009 protocol (results of the Russian research group on acute lymphoblastic leukemia study). *Gematologiya i transfuziologiya = Russian Journal of Hematology and Transfusiology* 2020;65(Suppl. 1):58. (In Russ.).
- Алескерова Г.А., Шервашидзе М.А., Попа А.В. и др. Результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей по протоколу ALL IC-BFM 2002. *Онкопедиатрия* 2016;3(4):302–8. DOI: 10.15690/onco.v3i4.1635. Aleskerova G.A., Shervashidze M.A., Popa A.V. et al. Treatment results of acute lymphoblastic leukemia in children according to the ALL IC-BFM 2002 protocol. *Onkopediatriya = Oncopediatrics* 2016;3(4):302–8. (In Russ.). DOI: 10.15690/onco.v3i4.1635
- Engert A., Bredenfeld H., Döhner H. et al. Pegfilgrastim support for full delivery of BEACOPP-14 chemotherapy for patients with high-risk Hodgkin's lymphoma: results of a phase II study. *Haematologica* 2006;91(4):546–9.
- Снеговой А.В., Кагония Л.М., Кононенко И.Б. и др. Практические рекомендации по назначению колониестимулирующих

- факторов с целью профилактики развития фебрильной нейтропении у онкологических больных. Злокачественные опухоли 2015;(4, спецвыпуск):342–9. DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-342-349
- Snegovoy A.V., Kagoniya L.M., Kononenko I.B. et al. Practical recommendations for colony-stimulating factors administration to prevent febrile neutropenia development in cancer patients. Zlokachestvennye opukholi = Malignant tumors 2015;(4, special issue):342–9. (In Russ.). DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-342-349
8. Барях Е.А., Тюрина Н.Г., Воробьев В.И. и др. Двенадцатилетний опыт терапии лимфомы Беркитта по протоколу ЛБ-М-04. Терапевтический архив 2015;87(7):4–14. DOI: 10.17116/terarkh20158774-14
 - Bariakh E.A., Tiurina N.G., Vorob'ev V.I. et al. Therapy for Burkitt's lymphoma according to the BL-M-04 protocol: 12-year experience. Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive 2015;87(7):4–14. (In Russ.). DOI: 10.17116/terarkh20158774-14
 9. Валиев Т.Т., Шервашидзе М.А., Осипова И.В. и др. Протокол ALL-IC BFM 2002: результаты лечения острого лимфобластного лейкоза у детей в рамках многоцентрового клинического исследования. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика 2022;15(2):119–29. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129
 - Valiev T.T., Shervashidze M.A., Osipova I.V. et al. Protocol ALL-IC BFM 2002: outcomes of pediatric acute lymphoblastic leukemia treatment under multi-center clinical trial. Klinicheskaya onkogematologiya. Fundamental'nye issledovaniya i klinicheskaya praktika = Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice 2022;15(2):119–29. (In Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-2-119-129
 10. Lee Y.M., Lockwood C. Prognostic factors for risk stratification of adult cancer patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia: a systematic review and meta-analysis. Int J Nurs Pract 2013;19(6):557–76. DOI: 10.1111/ijn.12099
 11. Гурьева О.Д., Савельева М.И., Валиев Т.Т. Генетические основы клинических вариантов токсичности химиотерапии у детей с острым лимфобластным лейкозом (обзор литературы). Российский журнал детской гематологии и онкологии 2021;8(4):60–70. DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70
 - Gurieva O.D., Savelyeva M.I., Valiev T.T. Genetic basis of clinical variants of chemotherapy toxicity in children with acute lymphoblastic leukemia (literature review). Rossiyskiy zhurnal detskoy gematologii i onkologii = Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology 2021;8(4):60–70. (In Russ.). DOI: 10.21682/2311-1267-2021-8-4-60-70
 12. Tsukamoto T., Sogo T., Ueyama T. et al. Chimeric G-CSF receptor-mediated STAT3 activation contributes to efficient induction of cardiomyocytes from mouse induced pluripotent stem cells. Biotechnol J 2020;15(2):e1900052. DOI: 10.1002/biot.201900052
 13. Бабичева Л.Г., Подвязников С.О. Профилактика нейтропении как важный фактор успешной химиотерапии злокачественных опухолей головы и шеи. Опухоли головы и шеи 2021;11(3):72–82. DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-72-82
 - Babicheva L.G., Podvyaznikov S.O. Prevention of neutropenia as an important factor in successful chemotherapy for head and neck cancer. Opukholi golovy i shei = Head and Neck Tumors 2021;11(3):72–82. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-1468-2021-11-3-72-82
 14. Koumakis G., Vassilomanolakis M., Barbounis V. et al. Optimal timing (Preemptive versus supportive) of granulocyte colony-stimulating factor administration following high-dose cyclophosphamide. Oncology 1999;56(1):28–35. DOI: 10.1159/000011926
 15. Molineux G., Kinstler O., Briddell B. et al. A new form of filgrastim with sustained duration *in vivo* and enhanced ability to mobilize PBPC in both mice and humans. Exp Hematol 1999;27(12):1724–34. DOI: 10.1016/s0301-472x(99)00112-5
 16. Fishburn C.S. The pharmacology of PEGylation: balancing PG with PK to generate novel therapeutics. J Pharm Sci 2008;97(10):4167–83. DOI: 10.1002/jps.21278
 17. Pasut G., Veronese F.M. State of the art in PEGylation: the great versatility achieved after forty years of research. J Control Release 2012;161(2):461–72. DOI: 10.1016/j.jconrel.2011.10.037
 18. Green M.D., Koelbl H., Baselga J. et al. A randomized double-blind multicenter phase III study of fixed-dose single-administration pegfilgrastim versus daily filgrastim in patients receiving myelosuppressive chemotherapy. Ann Oncol 2003;14(1):29–35. DOI: 10.1093/annonc/mdg019
 19. Kubo K., Miyazaki Y., Murayama T. et al. A randomized, double-blind trial of pegfilgrastim versus filgrastim for the management of neutropenia during CHASE(R) chemotherapy for malignant lymphoma. Br J Haematol 2016;174(4):563–70. DOI: 10.1111/bjh.14088
 20. Рудакова А.В., Толкачева Д.Г., Гаврилова О.Н., Ваганов А.С. Эффективность затрат на эмпэгфилграстим при профилактике тяжелой нейтропении у пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы. Современная онкология 2016;18(2):48–51.
 - Rudakova A.V., Tolkacheva D.G., Gavrilo O.N., Vaganov A.S. Cost-effectiveness of empegfilgrastim (Extimia®) for the prevention of severe neutropenia in patients with malignant neoplasm of female breast. Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology 2016;18(2):48–51. (In Russ.).

Вклад авторов

Т.Т. Валиев, Р.Р. Фатхуллин, Ю.Е. Рябухина, П.А. Зейналова: разработка дизайна исследования, анализ данных литературы по теме статьи, предоставление материалов, написание текста статьи, окончательное одобрение текста статьи.

Authors' contributions

T.T. Valiev, R.R. Fatkhullin, Yu.E. Ryabukhina, P.A. Zeinalova: study design development, review of publications on the article topic, providing materials, article writing, final article approval.

ORCID авторов / ORCID of authors

Т.Т. Валиев / T.T. Valiev: <https://orcid.org/0000-0002-1469-2365>
 Р.Р. Фатхуллин / R.R. Fatkhullin: <https://orcid.org/0000-0001-5988-8428>
 Ю.Е. Рябухина / Yu.E. Ryabukhina: <https://orcid.org/0000-0001-8443-8816>
 П.А. Зейналова / P.A. Zeinalova: <https://orcid.org/0000-0003-1564-424X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 08.11.2022. Принята к публикации: 12.01.2023.

Article submitted: 08.11.2022. Accepted for publication: 12.01.2023.