

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091092** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.09

(22) Дата подачи заявки
2018.12.06

(51) Int. Cl. *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 35/28 (2015.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 7/06 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

**(54) СХЕМА ДОЗИРОВАННОГО ВВЕДЕНИЯ ДЛЯ МОБИЛИЗАЦИИ
ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И КЛЕТОК-ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ**

(31) 15/834,017; 62/596,056; 16/101,676;
62/753,656; 62/773,954

(32) 2017.12.06; 2017.12.07; 2018.08.13;
2018.10.31; 2018.11.30

(33) US

(86) PCT/US2018/064335

(87) WO 2019/113375 2019.06.13

(88) 2019.07.18

(71) Заявитель:
МАДЖЕНТА ТЕРАПЬЮТИКС, ИНК.
(US)

(72) Изобретатель:
**Морроу Дуайт, Фелейхи Патрик С.,
Бойтано Энтони, Кук Майкл П.,
Гонсалвес Кевин А. (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к композициям и способам, применимым для мобилизации популяций гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников донора, а также для определения того, подходят ли образцы мобилизованных клеток для выделения с целью наращивания *ex vivo* и/или терапевтического применения. В соответствии с композициями и способами, описанными в настоящем документе, мобилизованные гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть изъяты у донора и введены пациенту для лечения различных ассоциированных со стволовыми клетками нарушений, в том числе включающих в себя болезни кроветворной системы, метаболические нарушения, злокачественные опухоли и аутоиммунные заболевания. Согласно определенным вариантам осуществления композиции и способы, описанные в настоящем документе, приводят к мобилизации популяции CD34^{dim} клеток, которые обладают иммуносупрессирующими эффектами и которые могут снизить частоту возникновения реакции "трансплантат против хозяина".

A1

202091092

202091092

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563376EA/022

СХЕМА ДОЗИРОВАННОГО ВВЕДЕНИЯ ДЛЯ МОБИЛИЗАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И КЛЕТОК- ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ

ПЕРЕКРЕСТНЫЕ ССЫЛКИ НА РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

[0001] По настоящей заявке испрашивается охрана и приоритет в соответствии с заявкой на патент США № 15/834,017, поданной 6 декабря 2017 года, предварительной заявкой на патент США № 62/596,056, поданной 7 декабря 2017 года, заявкой на патент США № 16/101,676, поданной 13 августа 2018 года, предварительной заявкой на патент США № 62/753,656, поданной 31 октября 2018 года, и предварительной заявкой на патент США № 62/773,954, поданной 30 ноября 2018 года, раскрытие каждой из которых включено во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

[0002] Настоящее изобретение относится к мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников донора, такого как донор-человек, и к лечению пациентов, страдающих различными патологиями, в том числе такими как заболевания крови, метаболические нарушения, злокачественные опухоли, аутоиммунные заболевания.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Несмотря на успехи в области медицины, остается потребность в лечении патологий системы кроветворения, в том числе таких как заболевания конкретной клетки крови, метаболические нарушения, злокачественные опухоли и аутоиммунные состояния. Хотя гемопоэтические стволовые клетки обладают значительным терапевтическим потенциалом, их применение в клинике ограничивается затрудненным высвобождением гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга в периферическую кровь донора, из которой гемопоэтические стволовые клетки могут быть выделены для введения пациенту путем инфузии.

[0004] Дополнительным ограничением является то, что до 80% аллогенных реципиентов мобилизованной периферической крови (mPB) подвержены реакции «трансплантат против хозяина» (GVHD). Несмотря на более высокие уровни CD3⁺ Т-клеток в трансплантатах mPB по сравнению с трансплантатами костного мозга, уровень острой GVHD, наблюдаемой после трансплантации сингенной по антигенам HLA mPB, сравним с сингенным по антигенам HLA костным мозгом. Одним объяснением является то, что G-CSF-мобилизованные трансплантаты содержат супрессорные клетки миелоидного происхождения (MDSCs), обладающие мощными иммуносупрессирующими эффектами, способными ингибировать пролиферацию Т-клеток *in vitro*. Процентное содержание MDSCs варьирует в трансплантатах, мобилизованных с использованием G-CSF, и клинические данные указывают на то, что пациенты с mPB трансплантатами, которые содержат большее количество MDSCs, могут характеризоваться лучшими результатами,

включая более низкий уровень острой GVHD (Vendramin *et al.*, (2014) *BBMT* 20(12):2049-2055).

[0005] Соответственно, в настоящее время существует потребность в композициях и способах для стимуляции мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников и, в частности, в способах идентификации популяций мобилизованных клеток, которые пригодны для терапевтического применения. Также существует потребность в композициях и способах для стимуляции мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, которые стабильно продуцируют количества MDSC, большие по сравнению с известными из уровня техники способами.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0006] Настоящее изобретение относится к композициям и способам для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников у субъекта. Например, субъектом может являться донор гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников (т.е., донор), такой как донор-млекопитающее и, в частности, донор-человек. Настоящее изобретение дополнительно относится к композициям и способам для лечения нарушений, таких как ассоциированные со стволовыми клетками нарушения, у пациента, такого как пациент-человек. С использованием композиций и способов, описанных в настоящем документе, агонист хемокинового рецептора C-X-C типа 2 (CXCR2), такой как Gro- β или его вариант, такой как описанная в настоящем документе процессированная форма Gro- β (например, Gro- β T), необязательно в комбинации с антагонистом хемокинового рецептора C-X-C типа 4 (CXCR4), таким как 1,1'-[1,4-фениленбис(метилен)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан или его вариант, могут быть введены субъекту в количествах, достаточных для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников. Важно, что композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников из тканевой ниши стволовых клеток в организме донора, такого как донор-человек, в циркулирующую периферическую кровь донора, снижая при этом мобилизацию других клеток гемопоэтического происхождения, таких как лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты и моноциты. Таким образом, композиции и способы, описанные в настоящем документе, делают возможной избирательную мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников донора, которые могут быть выделены у донора для терапевтического применения.

[0007] Согласно некоторым вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть мобилизованы из костного мозга донора в периферическую кровь, из которой гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть собраны и/или выделены. После сбора мобилизованных клеток, изъятые гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть затем введены путем инфузии пациенту, которым может являться донор или другой субъект, такой как субъект, который является по отношению к донору сингенным по

антигенам HLA, для лечения одной или нескольких патологий системы кроветворения. Согласно некоторым вариантам осуществления, до введения пациенту путем инфузии клеток и/или их потомков, изъятые гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники сначала подвергаются наращиванию *ex vivo*. Композиции и способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают важное клиническое преимущество, делая возможным продуцирование популяций клеток, которые обогащены гемопоэтическими стволовыми клетками относительно других типов клеток, таких как лейкоциты, нейтрофилы и моноциты. Поэтому, популяции мобилизованных гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, полученные с использованием композиций и способов, описанных в настоящем документе, являются особенно применимыми для терапии путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, с необязательно предшествующим ей наращиванием *ex vivo* с целью увеличения количества гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, доступных для введения пациенту путем инфузии.

[0008] Кроме того, способы, описанные в настоящем документе, обеспечивают преимущество ингибирования лейкоцитоза у донора. Лейкоцитоз может приводить к побочным эффектам, таким как разрыв селезенки, почечная дисфункция, острый фебрильный неинфекционный пневмонит (т.е., легочная токсичность), сердечно-сосудистая токсичность (например, гиперкоагуляция, сердечный приступ, одышка, стенокардия, аритмия, разрыв атеросклеротической бляшки вследствие провоспалительной активности, связанной с большим числом нейтрофилов), неврологические расстройства (например, нечеткое зрение, головная боль и кровоизлияние в сетчатку) и обострение серповидно-клеточной анемии (см., например, D'Souza *et al.* (2008) *Transfusion Medicine Reviews* 22(4):280-290).

[0009] Как описано в настоящем документе, гемопоэтические стволовые клетки способны дифференцироваться в разнообразные типы клеток гемопоэтического происхождения, а потому могут вводиться пациенту с целью создать или воссоздать популяцию типа клеток, который является у пациента поврежденным или дефицитным. Пациентом может служить, например, пациент, страдающий одним или несколькими заболеваниями крови, такими как аутоиммунное заболевание, злокачественная опухоль, гемоглобинопатия или другие патологии системы кроветворения, и потому нуждающийся в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения целого ряда состояний системы кроветворения, в том числе таких как серповидно-клеточная анемия, талассемия, анемия Фанкони, синдром Вискотта-Олдрича, недостаточность аденозиндезаминазы/тяжелый комбинированный иммунодефицит, метахроматическая лейкодистрофия, анемия Даймонда-Блэкфана и синдром Швахмана-Даймонда, инфекция вирусом иммунодефицита человека и синдром приобретенного иммунодефицита, а также злокачественные опухоли и аутоиммунные заболевания.

[0010] Согласно первому аспекту, настоящее изобретение относится к способу

мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ клеток и лейкоцитов, составляющим приблизительно от 0,0008 приблизительно до 0,0021, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и лейкоцитов в образце может составлять приблизительно 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224 или 0,00225. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и лейкоцитов в образце составляет приблизительно от 0,0009 приблизительно до 0,002, приблизительно от 0,001 приблизительно до 0,0019, приблизительно от 0,0011 приблизительно до 0,0018, приблизительно от 0,0012 приблизительно до 0,0017, приблизительно от 0,0013 приблизительно до 0,0016 или приблизительно от 0,0014 приблизительно до 0,0015. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и лейкоцитов в образце составляет приблизительно от 0,0010 приблизительно до 0,0018, например, соотношение гемопоэтических стволовых клеток и лейкоцитов в образце составляет приблизительно 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179 или 0,00180. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и лейкоцитов в образце составляет приблизительно от 0,0012 приблизительно до

0,0016, например, соотношение CD34⁺ клеток и лейкоцитов в образце составляет приблизительно 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159 или 0,00160. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и лейкоцитов в образце составляет приблизительно 0,0014.

[0011] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ клетками до соотношения с лейкоцитами, составляющего приблизительно от 3,40:1 приблизительно до 6,90:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора может быть обогащена CD34⁺ клетками до соотношения с лейкоцитами, составляющего приблизительно 3,40:1, 3,45:1, 3,50:1, 3,55:1, 3,60:1, 3,65:1, 3,70:1, 3,75:1, 3,80:1, 3,85:1, 3,90:1, 3,95:1, 4,00:1, 4,05:1, 4,10:1, 4,15:1, 4,20:1, 4,25:1, 4,30:1, 4,35:1, 4,40:1, 4,45:1, 4,50:1, 4,55:1, 4,60:1, 4,65:1, 4,70:1, 4,75:1, 4,80:1, 4,85:1, 4,90:1, 4,95:1, 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1 или 6,90:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ клетками до соотношения с лейкоцитами, составляющего приблизительно от 3,5:1 приблизительно до 6,8:1, приблизительно от 3,6:1 приблизительно до 6,7:1, приблизительно от 3,8:1 приблизительно до 6,6:1, приблизительно от 3,9:1 приблизительно до 6,5:1, приблизительно от 4:1 приблизительно до 6,4:1, приблизительно от 4,1:1 приблизительно до 6,3:1, приблизительно от 4,2:1 приблизительно до 6,2:1, приблизительно от 4,3:1 приблизительно до 6,1:1, приблизительно от 4,4:1 приблизительно до 6:1, приблизительно от 4,5:1 приблизительно до 6:1, приблизительно от 4,6:1 приблизительно до 5,9:1, приблизительно от 4,7:1 приблизительно до 5,8:1 или приблизительно от 4,8:1 приблизительно до 5,7:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ клетками до соотношения с лейкоцитами, составляющего приблизительно от 4,0:1 приблизительно до 6,0:1, например, до соотношения приблизительно 4,00:1, 4,05:1, 4,10:1, 4,15:1, 4,20:1, 4,25:1, 4,30:1, 4,35:1, 4,40:1, 4,45:1, 4,50:1, 4,55:1, 4,60:1, 4,65:1, 4,70:1, 4,75:1, 4,80:1, 4,85:1, 4,90:1, 4,95:1, 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1 или 6,00:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ клетками до

соотношения с лейкоцитами, составляющего приблизительно от 4,5:1 приблизительно до 5,5:1, например, до соотношения приблизительно 4,50:1, 4,55:1, 4,60:1, 4,65:1, 4,70:1, 4,75:1, 4,80:1, 4,85:1, 4,90:1, 4,95:1, 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1 или 5,50. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ клетками до соотношения с лейкоцитами, составляющего приблизительно 5,1:1.

[0012] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно 38000 клеток/мл, например, с плотностью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 38000 клеток/мл приблизительно до 100000 клеток/мл, приблизительно от 40000 клеток/мл приблизительно до 90000 клеток/мл, приблизительно от 50000 клеток/мл приблизительно до 80000 клеток/мл или приблизительно от 60000 клеток/мл приблизительно до 70000 клеток/мл (например, приблизительно 38000 клеток/мл, 39000 клеток/мл, 40000 клеток/мл, 41000 клеток/мл, 42000 клеток/мл, 43000 клеток/мл, 44000 клеток/мл, 45000 клеток/мл, 46000 клеток/мл, 47000 клеток/мл, 48000 клеток/мл, 49000 клеток/мл, 50000 клеток/мл, 51000 клеток/мл, 52000 клеток/мл, 53000 клеток/мл, 54000 клеток/мл, 55000 клеток/мл, 56000 клеток/мл, 57000 клеток/мл, 58000 клеток/мл, 59000 клеток/мл, 60000 клеток/мл, 61000 клеток/мл, 62000 клеток/мл, 63000 клеток/мл, 64000 клеток/мл, 65000 клеток/мл, 66000 клеток/мл, 67000 клеток/мл, 68000 клеток/мл, 69000 клеток/мл, 70000 клеток/мл, 71000 клеток/мл, 72000 клеток/мл, 73000 клеток/мл, 74000 клеток/мл, 75000 клеток/мл, 76000 клеток/мл, 77000 клеток/мл, 78000 клеток/мл, 79000 клеток/мл, 80000 клеток/мл, 81000 клеток/мл, 82000 клеток/мл, 83000 клеток/мл, 84000 клеток/мл, 85000 клеток/мл, 86000 клеток/мл, 87000 клеток/мл, 88000 клеток/мл, 89000 клеток/мл, 90000 клеток/мл, 91000 клеток/мл, 92000 клеток/мл, 93000 клеток/мл, 94000 клеток/мл, 95000 клеток/мл, 96000 клеток/мл, 97000 клеток/мл, 98000 клеток/мл, 99000 клеток/мл, 100000 клеток/мл или более), и с плотностью лейкоцитов, составляющей не более чем приблизительно $5,3 \times 10^7$ клеток/мл, например, с плотностью лейкоцитов, составляющей приблизительно от $2,3 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до $5,3 \times 10^7$ клеток/мл, приблизительно от $2,5 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до $5,1 \times 10^7$ клеток/мл, приблизительно от $2,9 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до $4,5 \times 10^7$ клеток/мл, приблизительно от 3×10^7 клеток/мл приблизительно до 4×10^7 клеток/мл (например, $5,3 \times 10^7$ клеток/мл, $5,2 \times 10^7$ клеток/мл, $5,1 \times 10^7$ клеток/мл, 5×10^7 клеток/мл, $4,9 \times 10^7$ клеток/мл, $4,8 \times 10^7$ клеток/мл, $4,7 \times 10^7$ клеток/мл, $4,6 \times 10^7$ клеток/мл, $4,5 \times 10^7$ клеток/мл, $4,4 \times 10^7$ клеток/мл, $4,3 \times 10^7$ клеток/мл, $4,2 \times 10^7$ клеток/мл, $4,1 \times 10^7$ клеток/мл, 4×10^7 клеток/мл, $3,9 \times 10^7$ клеток/мл, $3,8 \times 10^7$ клеток/мл, $3,7 \times 10^7$ клеток/мл, $3,6 \times 10^7$ клеток/мл, $3,5 \times 10^7$ клеток/мл, $3,4 \times 10^7$ клеток/мл, $3,3 \times 10^7$ клеток/мл, $3,2 \times 10^7$ клеток/мл, $3,1 \times 10^7$ клеток/мл, 3×10^7 клеток/мл, $2,9 \times 10^7$ клеток/мл, $2,8 \times 10^7$ клеток/мл, $2,7 \times 10^7$ клеток/мл, $2,6 \times 10^7$ клеток/мл,

2,5×10⁷ клеток/мл, 2,4×10⁷ клеток/мл, 2,3×10⁷ клеток/мл или менее). Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 38000 клеток/мл приблизительно до 100000 клеток/мл, и с плотностью лейкоцитов, составляющей приблизительно от 2,3×10⁷ клеток/мл приблизительно до 5,3×10⁷ клеток/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 40000 клеток/мл приблизительно до 80000 клеток/мл, и с плотностью лейкоцитов, составляющей приблизительно от 2,5×10⁷ клеток/мл приблизительно до 5×10⁷ клеток/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 50000 клеток/мл приблизительно до 90000 клеток/мл, и с плотностью лейкоцитов, составляющей приблизительно от 3×10⁷ клеток/мл приблизительно до 4×10⁷ клеток/мл.

[0013] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ клеток и нейтрофилов, составляющим приблизительно от 0,0018 приблизительно до 0,0058, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и нейтрофилов в образце может составлять приблизительно 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331,

0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00377, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00400, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434, 0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438, 0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443, 0,00444, 0,00445, 0,00446, 0,00447, 0,00448, 0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454, 0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458, 0,00459, 0,00460, 0,00461, 0,00462, 0,00463, 0,00464, 0,00465, 0,00466, 0,00467, 0,00468, 0,00469, 0,00470, 0,00471, 0,00472, 0,00473, 0,00474, 0,00475, 0,00476, 0,00477, 0,00478, 0,00479, 0,00480, 0,00481, 0,00482, 0,00483, 0,00484, 0,00485, 0,00486, 0,00487, 0,00488, 0,00489, 0,00490, 0,00491, 0,00492, 0,00493, 0,00494, 0,00495, 0,00496, 0,00497, 0,00498, 0,00499, 0,00500, 0,00501, 0,00502, 0,00503, 0,00504, 0,00505, 0,00506, 0,00507, 0,00508, 0,00509, 0,00510, 0,00511, 0,00512, 0,00513, 0,00514, 0,00515, 0,00516, 0,00517, 0,00518, 0,00519, 0,00520, 0,00521, 0,00522, 0,00523, 0,00524, 0,00525, 0,00526, 0,00527, 0,00528, 0,00529, 0,00530, 0,00531, 0,00532, 0,00533, 0,00534, 0,00535, 0,00536, 0,00537, 0,00538, 0,00539, 0,00540, 0,00541, 0,00542, 0,00543, 0,00544, 0,00545, 0,00546, 0,00547, 0,00548, 0,00549, 0,00550, 0,00551, 0,00552, 0,00553, 0,00554, 0,00555, 0,00556, 0,00557, 0,00558, 0,00559, 0,00560, 0,00561, 0,00562, 0,00563, 0,00564, 0,00565, 0,00566, 0,00567, 0,00568, 0,00569, 0,00570, 0,00571, 0,00572, 0,00573, 0,00574, 0,00575, 0,00576, 0,00577, 0,00578, 0,00579 или 0,00580. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и нейтрофилов в образце составляет приблизительно от 0,002 приблизительно до 0,0056, приблизительно от 0,0022 приблизительно до 0,0054, приблизительно от 0,0024 приблизительно до 0,0052, приблизительно от 0,0026 приблизительно до 0,005, приблизительно от 0,0028 приблизительно до 0,0048 или приблизительно от 0,003 приблизительно до 0,0046. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и нейтрофилов в образце составляет приблизительно от 0,0026 приблизительно до 0,0046, например, соотношение CD34⁺ клеток и нейтрофилов в образце составляет приблизительно 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329,

0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00377, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00400, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434, 0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438, 0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443, 0,00444, 0,00445, 0,00446, 0,00447, 0,00448, 0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454, 0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458, 0,00459 или 0,00460. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и нейтрофилов в образце составляет приблизительно 0,0036.

[0014] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ клетками до соотношения с нейтрофилами, составляющего приблизительно от 2,1:1 приблизительно до 8,1:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора может быть обогащена CD34⁺ клетками до соотношения с нейтрофилами, составляющего приблизительно 2,10:1, 2,15:1, 2,20:1, 2,25:1, 2,30:1, 2,35:1, 2,40:1, 2,45:1, 2,50:1, 2,55:1, 2,60:1, 2,65:1, 2,70:1, 2,75:1, 2,80:1, 2,85:1, 2,90:1, 2,95:1, 3,00:1, 3,05:1, 3,10:1, 3,15:1, 3,20:1, 3,25:1, 3,30:1, 3,35:1, 3,40:1, 3,45:1, 3,50:1, 3,55:1, 3,60:1, 3,65:1, 3,70:1, 3,75:1, 3,80:1, 3,85:1, 3,90:1, 3,95:1, 4,00:1, 4,05:1, 4,10:1, 4,15:1, 4,20:1, 4,25:1, 4,30:1, 4,35:1, 4,40:1, 4,45:1, 4,50:1, 4,55:1, 4,60:1, 4,65:1, 4,70:1, 4,75:1, 4,80:1, 4,85:1, 4,90:1, 4,95:1, 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1, 6,90:1, 6,95:1, 7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1, 7,40:1, 7,45:1, 7,50:1, 7,55:1, 7,60:1, 7,65:1, 7,70:1, 7,75:1, 7,80:1, 7,85:1, 7,90:1, 7,95:1 или 8,00:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ клетками до соотношения с нейтрофилами, составляющего приблизительно от 2,5:1 приблизительно до 7:1, приблизительно от 2,6:1 приблизительно до 6,9:1, приблизительно от 2,7:1 приблизительно до 6,8:1, приблизительно от 2,8:1 приблизительно до 6,7:1, приблизительно от 2,9:1 приблизительно до 6,6:1, приблизительно от 3:1 приблизительно

до 6,5:1, приблизительно от 3,2:1 приблизительно до 6,4:1, приблизительно от 3,3:1 приблизительно до 6,3:1, приблизительно от 3,4:1 приблизительно до 6,2:1 или приблизительно от 3,5:1 приблизительно до 6,1:1 Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ клетками до соотношения с нейтрофилами, составляющего приблизительно от приблизительно от 5,4:1 приблизительно до 7,4:1, например, до соотношения приблизительно 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1, 6,90:1, 6,95:1, 7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1 или 7,40:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ клетками до соотношения с нейтрофилами, составляющего приблизительно 6,4:1.

[0015] Согласно еще одному аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ клеток и лимфоцитов, составляющим приблизительно от 0,0021 приблизительно до 0,0094, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и лимфоцитов в образце может составлять приблизительно 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00377, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00400, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413,

0,00814, 0,00815, 0,00816, 0,00817, 0,00818, 0,00819, 0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826, 0,00827, 0,00828, 0,00829, 0,00830, 0,00831, 0,00832, 0,00833, 0,00834, 0,00835, 0,00836, 0,00837, 0,00838, 0,00839, 0,00840, 0,00841, 0,00842, 0,00843, 0,00844, 0,00845, 0,00846, 0,00847, 0,00848, 0,00849, 0,00850, 0,00851, 0,00852, 0,00853, 0,00854, 0,00855, 0,00856, 0,00857, 0,00858, 0,00859, 0,00860, 0,00861, 0,00862, 0,00863, 0,00864, 0,00865, 0,00866, 0,00867, 0,00868, 0,00869, 0,00870, 0,00871, 0,00872, 0,00873, 0,00874, 0,00875, 0,00876, 0,00877, 0,00878, 0,00879, 0,00880, 0,00881, 0,00882, 0,00883, 0,00884, 0,00885, 0,00886, 0,00887, 0,00888, 0,00889, 0,00890, 0,00891, 0,00892, 0,00893, 0,00894, 0,00895, 0,00896, 0,00897, 0,00898, 0,00899, 0,00900, 0,00901, 0,00902, 0,00903, 0,00904, 0,00905, 0,00906, 0,00907, 0,00908, 0,00909, 0,00910, 0,00911, 0,00912, 0,00913, 0,00914, 0,00915, 0,00916, 0,00917, 0,00918, 0,00919, 0,00920, 0,00921, 0,00922, 0,00923, 0,00924, 0,00925, 0,00926, 0,00927, 0,00928, 0,00929, 0,00930, 0,00931, 0,00932, 0,00933, 0,00934, 0,00935, 0,00936, 0,00937, 0,00938, 0,00939 или 0,00940. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и лимфоцитов в образце составляет приблизительно от 0,0022 приблизительно до 0,0093, приблизительно от 0,0023 приблизительно до 0,0092, приблизительно от 0,0024 приблизительно до 0,0091, приблизительно от 0,003 приблизительно до 0,0085, приблизительно от 0,0035 приблизительно до 0,0075 или приблизительно от 0,0045 приблизительно до 0,0065. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и лимфоцитов в образце составляет приблизительно от 0,0025 приблизительно до 0,0035, например, соотношение CD34⁺ клеток и лимфоцитов в образце составляет приблизительно 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349 или 0,00350. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и лимфоцитов в образце составляет приблизительно 0,0031.

[0016] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ клетками до соотношения с лимфоцитами, составляющего приблизительно от 4,8:1 приблизительно до 8,4:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения

агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора может быть обогащена CD34⁺ клетками до соотношения с лимфоцитами, составляющего приблизительно 4,80:1, 4,85:1, 4,90:1, 4,95:1, 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1, 6,90:1, 6,95:1, 7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1, 7,40:1, 7,45:1, 7,50:1, 7,55:1, 7,60:1, 7,65:1, 7,70:1, 7,75:1, 7,80:1, 7,85:1, 7,90:1, 7,95:1, 8,00:1, 8,05:1, 8,10:1, 8,15:1, 8,20:1, 8,25:1, 8,30:1, 8,35:1 или 8,40:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ клетками до соотношения с лимфоцитами, составляющего приблизительно от 5:1 приблизительно до 7:1, приблизительно от 5,5:1 приблизительно до 6,5:1 или приблизительно от 5,2:1 приблизительно до 5,7:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ клетками до соотношения с лимфоцитами, составляющего приблизительно от 5,0:1 приблизительно до 6,5:1, например, до соотношения приблизительно 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1 или 6,50:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ клетками до соотношения с лимфоцитами, составляющего приблизительно 5,7:1.

[0017] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно 38000 клеток/мл, например, с плотностью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 38000 клеток/мл приблизительно до 100000 клеток/мл, приблизительно от 40000 клеток/мл приблизительно до 90000 клеток/мл, приблизительно от 50000 клеток/мл приблизительно до 80000 клеток/мл или приблизительно от 60000 клеток/мл приблизительно до 70000 клеток/мл (например, приблизительно 38000 клеток/мл, 39000 клеток/мл, 40000 клеток/мл, 41000 клеток/мл, 42000 клеток/мл, 43000 клеток/мл, 44000 клеток/мл, 45000 клеток/мл, 46000 клеток/мл, 47000 клеток/мл, 48000 клеток/мл, 49000 клеток/мл, 50000 клеток/мл, 51000 клеток/мл, 52000 клеток/мл, 53000 клеток/мл, 54000 клеток/мл, 55000 клеток/мл, 56000 клеток/мл, 57000 клеток/мл, 58000 клеток/мл, 59000 клеток/мл, 60000 клеток/мл, 61000 клеток/мл, 62000 клеток/мл, 63000 клеток/мл, 64000 клеток/мл, 65000 клеток/мл, 66000 клеток/мл, 67000 клеток/мл, 68000 клеток/мл, 69000 клеток/мл, 70000 клеток/мл, 71000 клеток/мл, 72000 клеток/мл, 73000 клеток/мл, 74000 клеток/мл, 75000 клеток/мл, 76000 клеток/мл, 77000 клеток/мл, 78000 клеток/мл, 79000 клеток/мл, 80000 клеток/мл, 81000 клеток/мл, 82000 клеток/мл, 83000 клеток/мл, 84000

клеток/мл, 85000 клеток/мл, 86000 клеток/мл, 87000 клеток/мл, 88000 клеток/мл, 89000 клеток/мл, 90000 клеток/мл, 91000 клеток/мл, 92000 клеток/мл, 93000 клеток/мл, 94000 клеток/мл, 95000 клеток/мл, 96000 клеток/мл, 97000 клеток/мл, 98000 клеток/мл, 99000 клеток/мл, 100000 клеток/мл или более), и с плотностью лимфоцитов, составляющей не более чем приблизительно $2,4 \times 10^7$ клеток/мл, например, с плотностью лимфоцитов, составляющей приблизительно от 1×10^7 клеток/мл приблизительно до $2,3 \times 10^7$ клеток/мл, приблизительно от $1,3 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до $2,1 \times 10^7$ клеток/мл или приблизительно от $1,5 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до $1,9 \times 10^7$ клеток/мл (например, приблизительно $2,4 \times 10^7$ клеток/мл, $2,3 \times 10^7$ клеток/мл, $2,2 \times 10^7$ клеток/мл, $2,1 \times 10^7$ клеток/мл, 2×10^7 клеток/мл, $1,9 \times 10^7$ клеток/мл, $1,8 \times 10^7$ клеток/мл, $1,7 \times 10^7$ клеток/мл, $1,6 \times 10^7$ клеток/мл, $1,5 \times 10^7$ клеток/мл, $1,4 \times 10^7$ клеток/мл, $1,3 \times 10^7$ клеток/мл, $1,2 \times 10^7$ клеток/мл, $1,1 \times 10^7$ клеток/мл, 1×10^7 клеток/мл или менее, $0,9 \times 10^7$ клеток/мл, $0,8 \times 10^7$ клеток/мл или менее). Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 38000 клеток/мл приблизительно до 100000 клеток/мл, и с плотностью лимфоцитов, составляющей приблизительно от 1×10^7 клеток/мл приблизительно до $2,3 \times 10^7$ клеток/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 40000 клеток/мл приблизительно до 80000 клеток/мл, и с плотностью лимфоцитов, составляющей приблизительно от $1,3 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до $2,3 \times 10^7$ клеток/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 50000 клеток/мл приблизительно до 90000 клеток/мл, и с плотностью лимфоцитов, составляющей приблизительно от $1,5 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до 2×10^7 клеток/мл.

[0018] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ клеток и моноцитов, составляющим приблизительно от 0,0071 приблизительно до 0,0174, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и моноцитов в образце может составлять приблизительно 0,00710, 0,00711, 0,00712, 0,00713, 0,00714, 0,00715, 0,00716, 0,00717, 0,00718, 0,00719, 0,00720, 0,00721, 0,00722, 0,00723, 0,00724, 0,00725, 0,00726, 0,00727, 0,00728, 0,00729, 0,00730, 0,00731, 0,00732, 0,00733, 0,00734, 0,00735, 0,00736, 0,00737, 0,00738, 0,00739, 0,00740, 0,00741, 0,00742, 0,00743, 0,00744, 0,00745, 0,00746, 0,00747, 0,00748, 0,00749, 0,00750, 0,00751, 0,00752, 0,00753, 0,00754, 0,00755, 0,00756,

0,00757, 0,00758, 0,00759, 0,00760, 0,00761, 0,00762, 0,00763, 0,00764, 0,00765, 0,00766, 0,00767, 0,00768, 0,00769, 0,00770, 0,00771, 0,00772, 0,00773, 0,00774, 0,00775, 0,00776, 0,00777, 0,00778, 0,00779, 0,00780, 0,00781, 0,00782, 0,00783, 0,00784, 0,00785, 0,00786, 0,00787, 0,00788, 0,00789, 0,00790, 0,00791, 0,00792, 0,00793, 0,00794, 0,00795, 0,00796, 0,00797, 0,00798, 0,00799, 0,00800, 0,00801, 0,00802, 0,00803, 0,00804, 0,00805, 0,00806, 0,00807, 0,00808, 0,00809, 0,00810, 0,00811, 0,00812, 0,00813, 0,00814, 0,00815, 0,00816, 0,00817, 0,00818, 0,00819, 0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826, 0,00827, 0,00828, 0,00829, 0,00830, 0,00831, 0,00832, 0,00833, 0,00834, 0,00835, 0,00836, 0,00837, 0,00838, 0,00839, 0,00840, 0,00841, 0,00842, 0,00843, 0,00844, 0,00845, 0,00846, 0,00847, 0,00848, 0,00849, 0,00850, 0,00851, 0,00852, 0,00853, 0,00854, 0,00855, 0,00856, 0,00857, 0,00858, 0,00859, 0,00860, 0,00861, 0,00862, 0,00863, 0,00864, 0,00865, 0,00866, 0,00867, 0,00868, 0,00869, 0,00870, 0,00871, 0,00872, 0,00873, 0,00874, 0,00875, 0,00876, 0,00877, 0,00878, 0,00879, 0,00880, 0,00881, 0,00882, 0,00883, 0,00884, 0,00885, 0,00886, 0,00887, 0,00888, 0,00889, 0,00890, 0,00891, 0,00892, 0,00893, 0,00894, 0,00895, 0,00896, 0,00897, 0,00898, 0,00899, 0,00900, 0,00901, 0,00902, 0,00903, 0,00904, 0,00905, 0,00906, 0,00907, 0,00908, 0,00909, 0,00910, 0,00911, 0,00912, 0,00913, 0,00914, 0,00915, 0,00916, 0,00917, 0,00918, 0,00919, 0,00920, 0,00921, 0,00922, 0,00923, 0,00924, 0,00925, 0,00926, 0,00927, 0,00928, 0,00929, 0,00930, 0,00931, 0,00932, 0,00933, 0,00934, 0,00935, 0,00936, 0,00937, 0,00938, 0,00939, 0,00940, 0,00941, 0,00942, 0,00943, 0,00944, 0,00945, 0,00946, 0,00947, 0,00948, 0,00949, 0,00950, 0,00951, 0,00952, 0,00953, 0,00954, 0,00955, 0,00956, 0,00957, 0,00958, 0,00959, 0,00960, 0,00961, 0,00962, 0,00963, 0,00964, 0,00965, 0,00966, 0,00967, 0,00968, 0,00969, 0,00970, 0,00971, 0,00972, 0,00973, 0,00974, 0,00975, 0,00976, 0,00977, 0,00978, 0,00979, 0,00980, 0,00981, 0,00982, 0,00983, 0,00984, 0,00985, 0,00986, 0,00987, 0,00988, 0,00989, 0,00990, 0,00991, 0,00992, 0,00993, 0,00994, 0,00995, 0,00996, 0,00997, 0,00998, 0,00999, 0,0100, 0,0101, 0,0103, 0,0104, 0,0105, 0,0106, 0,0107, 0,0108, 0,0109, 0,0110, 0,0111, 0,0112, 0,0113, 0,0114, 0,0115, 0,0116, 0,0117, 0,0118, 0,0119, 0,0120, 0,0121, 0,0122, 0,0123, 0,0124, 0,0125, 0,0126, 0,0127, 0,0128, 0,0129, 0,0130, 0,0131, 0,0132, 0,0133, 0,0134, 0,0135, 0,0136, 0,0137, 0,0138, 0,0139, 0,0140, 0,0141, 0,0142, 0,0143, 0,0144, 0,0145, 0,0146, 0,0147, 0,0148, 0,0149, 0,0150, 0,0151, 0,0152, 0,0153, 0,0154, 0,0155, 0,0156, 0,0157, 0,0158, 0,0159, 0,0160, 0,0161, 0,0162, 0,0163, 0,0164, 0,0165, 0,0166, 0,0167, 0,0168, 0,0169, 0,0170, 0,0171, 0,0172, 0,0173 или 0,0174. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и моноцитов в образце составляет от 0,008 приблизительно до 0,016, приблизительно от 0,009 приблизительно до 0,015, приблизительно от 0,01 приблизительно до 0,014 или приблизительно от 0,011 приблизительно до 0,013. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и моноцитов в образце составляет приблизительно от 0,0100 приблизительно до 0,0140, например, соотношение CD34⁺ клеток и моноцитов в образце составляет приблизительно 0,0100, 0,0101, 0,0103, 0,0104, 0,0105, 0,0106, 0,0107, 0,0108, 0,0109, 0,0110, 0,0111, 0,0112, 0,0113, 0,0114, 0,0115, 0,0116, 0,0117, 0,0118, 0,0119, 0,0120, 0,0121, 0,0122, 0,0123, 0,0124, 0,0125, 0,0126, 0,0127, 0,0128, 0,0129, 0,0130, 0,0131, 0,0132, 0,0133, 0,0134,

0,0135, 0,0136, 0,0137, 0,0138, 0,0139 или 0,0140. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и моноцитов в образце составляет приблизительно 0,0118.

[0019] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно 38000 клеток/мл, например, с плотностью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 38000 клеток/мл приблизительно до 100000 клеток/мл, приблизительно от 40000 клеток/мл приблизительно до 90000 клеток/мл, приблизительно от 50000 клеток/мл приблизительно до 80000 клеток/мл или приблизительно от 60000 клеток/мл приблизительно до 70000 клеток/мл (например, приблизительно 38000 клеток/мл, 39000 клеток/мл, 40000 клеток/мл, 41000 клеток/мл, 42000 клеток/мл, 43000 клеток/мл, 44000 клеток/мл, 45000 клеток/мл, 46000 клеток/мл, 47000 клеток/мл, 48000 клеток/мл, 49000 клеток/мл, 50000 клеток/мл, 51000 клеток/мл, 52000 клеток/мл, 53000 клеток/мл, 54000 клеток/мл, 55000 клеток/мл, 56000 клеток/мл, 57000 клеток/мл, 58000 клеток/мл, 59000 клеток/мл, 60000 клеток/мл, 61000 клеток/мл, 62000 клеток/мл, 63000 клеток/мл, 64000 клеток/мл, 65000 клеток/мл, 66000 клеток/мл, 67000 клеток/мл, 68000 клеток/мл, 69000 клеток/мл, 70000 клеток/мл, 71000 клеток/мл, 72000 клеток/мл, 73000 клеток/мл, 74000 клеток/мл, 75000 клеток/мл, 76000 клеток/мл, 77000 клеток/мл, 78000 клеток/мл, 79000 клеток/мл, 80000 клеток/мл, 81000 клеток/мл, 82000 клеток/мл, 83000 клеток/мл, 84000 клеток/мл, 85000 клеток/мл, 86000 клеток/мл, 87000 клеток/мл, 88000 клеток/мл, 89000 клеток/мл, 90000 клеток/мл, 91000 клеток/мл, 92000 клеток/мл, 93000 клеток/мл, 94000 клеток/мл, 95000 клеток/мл, 96000 клеток/мл, 97000 клеток/мл, 98000 клеток/мл, 99000 клеток/мл, 100000 клеток/мл или более), и с плотностью моноцитов, составляющей не более чем приблизительно 6×10^6 клеток/мл, например, с плотностью моноцитов, составляющей от $3,4 \times 10^6$ клеток/мл приблизительно до $5,9 \times 10^6$ клеток/мл, приблизительно от $3,5 \times 10^6$ клеток/мл приблизительно до $5,7 \times 10^6$ клеток/мл или приблизительно от 4×10^6 клеток/мл приблизительно до 5×10^6 клеток/мл (например, $5,9 \times 10^6$ клеток/мл, $5,8 \times 10^6$ клеток/мл, $5,7 \times 10^6$ клеток/мл, $5,6 \times 10^6$ клеток/мл, $5,5 \times 10^6$ клеток/мл, $5,4 \times 10^6$ клеток/мл, $5,3 \times 10^6$ клеток/мл, $5,2 \times 10^6$ клеток/мл, $5,1 \times 10^6$ клеток/мл, 5×10^6 клеток/мл, $4,9 \times 10^6$ клеток/мл, $4,8 \times 10^6$ клеток/мл, $4,7 \times 10^6$ клеток/мл, $4,6 \times 10^6$ клеток/мл, $4,5 \times 10^6$ клеток/мл, $4,4 \times 10^6$ клеток/мл, $4,3 \times 10^6$ клеток/мл, $4,2 \times 10^6$ клеток/мл, $4,1 \times 10^6$ клеток/мл, 4×10^6 клеток/мл, $3,9 \times 10^6$ клеток/мл, $3,8 \times 10^6$ клеток/мл, $3,7 \times 10^6$ клеток/мл, $3,6 \times 10^6$ клеток/мл, $3,5 \times 10^6$ клеток/мл, $3,4 \times 10^6$ клеток/мл или менее). Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 38000 клеток/мл приблизительно до 100000 клеток/мл, и с плотностью моноцитов, составляющей

приблизительно от $3,4 \times 10^6$ клеток/мл приблизительно до 6×10^6 клеток/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 40000 клеток/мл приблизительно до 80000 клеток/мл, и с плотностью моноцитов, составляющей приблизительно от 4×10^6 клеток/мл приблизительно до $5,5 \times 10^6$ клеток/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 50000 клеток/мл приблизительно до 90000 клеток/мл, и с плотностью моноцитов, составляющей приблизительно от 4×10^6 клеток/мл приблизительно до 5×10^6 клеток/мл.

[0020] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ клетками до соотношения с моноцитами, составляющего приблизительно от 1,1:1 приблизительно до 2,3:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора может быть обогащена CD34⁺ клетками до соотношения с моноцитами, составляющего приблизительно 1,10:1, 1,15:1, 1,20:1, 1,25:1, 1,30:1, 1,35:1, 1,40:1, 1,45:1, 1,50:1, 1,55:1, 1,60:1, 1,65:1, 1,70:1, 1,75:1, 1,80:1, 1,85:1, 1,90:1, 1,95:1, 2,00:1, 2,05:1, 2,10:1, 2,15:1, 2,20:1, 2,25:1 или 2,30:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ клетками до соотношения с моноцитами, составляющего приблизительно от 1,3:1 приблизительно до 1,9:1, например, до соотношения приблизительно 1,30:1, 1,35:1, 1,40:1, 1,45:1, 1,50:1, 1,55:1, 1,60:1, 1,65:1, 1,70:1, 1,75:1, 1,80:1, 1,85:1 или 1,90:1.

[0021] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток со встречаемостью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 0,051% приблизительно до 0,140% в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция клеток может характеризоваться встречаемостью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно 0,051%, 0,052%, 0,053%, 0,054%, 0,055%, 0,056%, 0,057%, 0,058%, 0,059%, 0,060%, 0,061%, 0,062%, 0,063%, 0,064%, 0,065%, 0,066%, 0,067%, 0,068%, 0,069%, 0,070%, 0,071%, 0,072%, 0,073%, 0,074%, 0,075%, 0,076%, 0,077%, 0,078%, 0,079%, 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%,

0,085%, 0,086%, 0,087%, 0,088%, 0,089%, 0,090%, 0,091%, 0,092%, 0,093%, 0,094%, 0,095%, 0,096%, 0,097%, 0,098%, 0,099%, 0,100%, 0,101%, 0,102%, 0,103%, 0,104%, 0,105%, 0,106%, 0,107%, 0,108%, 0,109%, 0,110%, 0,111%, 0,112%, 0,113%, 0,114%, 0,115%, 0,116%, 0,117%, 0,118%, 0,119%, 0,120%, 0,121%, 0,122%, 0,123%, 0,124%, 0,125%, 0,126%, 0,127%, 0,128%, 0,129%, 0,130%, 0,131%, 0,132%, 0,133%, 0,134%, 0,135%, 0,136%, 0,137%, 0,138%, 0,139% или 0,140%. Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция клеток характеризуется встречаемостью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 0,050% приблизительно до 0,120%, приблизительно от 0,060% приблизительно до 0,110% или приблизительно от 0,080% приблизительно до 0,100%. Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция клеток характеризуется встречаемостью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 0,080% приблизительно до 0,120%, например, со встречаемостью гемопоэтических стволовых клеток, составляющей приблизительно 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%, 0,085%, 0,086%, 0,087%, 0,088%, 0,089%, 0,090%, 0,091%, 0,092%, 0,093%, 0,094%, 0,095%, 0,096%, 0,097%, 0,098%, 0,099%, 0,100%, 0,101%, 0,102%, 0,103%, 0,104%, 0,105%, 0,106%, 0,107%, 0,108%, 0,109%, 0,110%, 0,111%, 0,112%, 0,113%, 0,114%, 0,115%, 0,116%, 0,117%, 0,118%, 0,119% или 0,120%. Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция клеток характеризуется встречаемостью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно 0,097%.

[0022] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для индукции увеличения встречаемости CD34⁺ клеток в периферической крови донора по меньшей мере в 3 раза при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 (например, с кратностью приблизительно от 3,4 раза приблизительно до 7,1 раза, например, приблизительно в 3,4 раза, 3,5 раза, 3,6 раза, 3,7 раза, 3,8 раза, 3,9 раза, 4,0 раза, 4,1 раза, 4,2 раза, 4,3 раза, 4,4 раза, 4,5 раза, 4,6 раза, 4,7 раза, 4,8 раза, 4,9 раза, 5,0 раз, 5,1 раза, 5,2 раза, 5,3 раза, 5,4 раза, 5,5 раза, 5,6 раза, 5,7 раза, 5,8 раза, 5,9 раза, 6,0 раз, 6,1 раза, 6,2 раза, 6,3 раза, 6,4 раза, 6,5 раза, 6,6 раза, 6,7 раза, 6,8 раза, 6,9 раза, 7,0 раз или 7,1 раза. Согласно некоторым вариантам осуществления, встречаемость CD34⁺ клеток в периферической крови донора увеличена с кратностью приблизительно от 4 раз приблизительно до 7 раз, приблизительно от 4,5 раза приблизительно до 6,5 раза или приблизительно от 5 раз приблизительно до 6 раз после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, встречаемость CD34⁺ клеток в периферической крови донора увеличена с кратностью приблизительно от 4,0 раз приблизительно до 6,0 раз после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4, например, приблизительно в 4,0 раза, 4,1 раза, 4,2 раза, 4,3 раза, 4,4 раза, 4,5 раза, 4,6 раза, 4,7 раза, 4,8 раза, 4,9 раза, 5,0 раз, 5,1 раза, 5,2 раза, 5,3 раза, 5,4 раза, 5,5 раза, 5,6 раза, 5,7

раза, 5,8 раза, 5,9 раза или 6,0 раз. Согласно некоторым вариантам осуществления, встречаемость CD34⁺ клеток в периферической крови донора увеличена приблизительно в 4,8 раза.

[0023] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лейкоцитов, составляющим приблизительно от 0,0003 приблизительно до 0,0016, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лейкоцитов в образце может составлять приблизительно 0,00030, 0,00031, 0,00032, 0,00033, 0,00034, 0,00035, 0,00036, 0,00037, 0,00038, 0,00039, 0,00040, 0,00041, 0,00042, 0,00043, 0,00044, 0,00045, 0,00046, 0,00047, 0,00048, 0,00049, 0,00050, 0,00051, 0,00052, 0,00053, 0,00054, 0,00055, 0,00056, 0,00057, 0,00058, 0,00059, 0,00060, 0,00061, 0,00062, 0,00063, 0,00064, 0,00065, 0,00066, 0,00067, 0,00068, 0,00069, 0,00070, 0,00071, 0,00072, 0,00073, 0,00074, 0,00075, 0,00076, 0,00077, 0,00078, 0,00079, 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159 или 0,00160. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лейкоцитов в образце составляет приблизительно от 0,0008 приблизительно до 0,0010. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лейкоцитов в образце составляет приблизительно от 0,0006 приблизительно до 0,0012, например, соотношение гемопоэтических стволовых клеток и лейкоцитов в образце составляет приблизительно 0,00060, 0,00061, 0,00062, 0,00063, 0,00064, 0,00065, 0,00066, 0,00067, 0,00068, 0,00069, 0,00070, 0,00071, 0,00072, 0,00073, 0,00074, 0,00075, 0,00076, 0,00077, 0,00078, 0,00079, 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119 или 0,00120. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лейкоцитов в образце составляет приблизительно 0,0009.

[0024] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу

мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с лейкоцитами, составляющего приблизительно от 5,5:1 приблизительно до 26,9:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора может быть обогащена CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с лейкоцитами, составляющего приблизительно 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1, 6,90:1, 6,95:1, 7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1, 7,40:1, 7,45:1, 7,50:1, 7,55:1, 7,60:1, 7,65:1, 7,70:1, 7,75:1, 7,80:1, 7,85:1, 7,90:1, 7,95:1, 8,00:1, 8,05:1, 8,10:1, 8,15:1, 8,20:1, 8,25:1, 8,30:1, 8,35:1, 8,40:1, 8,45:1, 8,50:1, 8,55:1, 8,60:1, 8,65:1, 8,70:1, 8,75:1, 8,80:1, 8,85:1, 8,90:1, 8,95:1, 9,00:1, 9,05:1, 9,10:1, 9,15:1, 9,20:1, 9,25:1, 9,30:1, 9,35:1, 9,40:1, 9,45:1, 9,50:1, 9,55:1, 9,60:1, 9,65:1, 9,70:1, 9,75:1, 9,80:1, 9,85:1, 9,90:1, 9,95:1, 10,00:1, 10,05:1, 10,10:1, 10,15:1, 10,20:1, 10,25:1, 10,30:1, 10,35:1, 10,40:1, 10,45:1, 10,50:1, 10,55:1, 10,60:1, 10,65:1, 10,70:1, 10,75:1, 10,80:1, 10,85:1, 10,90:1, 10,95:1, 11,00:1, 11,05:1, 11,10:1, 11,15:1, 11,20:1, 11,25:1, 11,30:1, 11,35:1, 11,40:1, 11,45:1, 11,50:1, 11,55:1, 11,60:1, 11,65:1, 11,70:1, 11,75:1, 11,80:1, 11,85:1, 11,90:1, 11,95:1, 12,00:1, 12,05:1, 12,10:1, 12,15:1, 12,20:1, 12,25:1, 12,30:1, 12,35:1, 12,40:1, 12,45:1, 12,50:1, 12,55:1, 12,60:1, 12,65:1, 12,70:1, 12,75:1, 12,80:1, 12,85:1, 12,90:1, 12,95:1, 13,00:1, 13,05:1, 13,10:1, 13,15:1, 13,20:1, 13,25:1, 13,30:1, 13,35:1, 13,40:1, 13,45:1, 13,50:1, 13,55:1, 13,60:1, 13,65:1, 13,70:1, 13,75:1, 13,80:1, 13,85:1, 13,90:1, 13,95:1, 14,00:1, 14,05:1, 14,10:1, 14,15:1, 14,20:1, 14,25:1, 14,30:1, 14,35:1, 14,40:1, 14,45:1, 14,50:1, 14,55:1, 14,60:1, 14,65:1, 14,70:1, 14,75:1, 14,80:1, 14,85:1, 14,90:1, 14,95:1, 15,00:1, 15,05:1, 15,10:1, 15,15:1, 15,20:1, 15,25:1, 15,30:1, 15,35:1, 15,40:1, 15,45:1, 15,50:1, 15,55:1, 15,60:1, 15,65:1, 15,70:1, 15,75:1, 15,80:1, 15,85:1, 15,90:1, 15,95:1, 16,00:1, 16,05:1, 16,10:1, 16,15:1, 16,20:1, 16,25:1, 16,30:1, 16,35:1, 16,40:1, 16,45:1, 16,50:1, 16,55:1, 16,60:1, 16,65:1, 16,70:1, 16,75:1, 16,80:1, 16,85:1, 16,90:1, 16,95:1, 17,00:1, 17,05:1, 17,10:1, 17,15:1, 17,20:1, 17,25:1, 17,30:1, 17,35:1, 17,40:1, 17,45:1, 17,50:1, 17,55:1, 17,60:1, 17,65:1, 17,70:1, 17,75:1, 17,80:1, 17,85:1, 17,90:1, 17,95:1, 18,00:1, 18,05:1, 18,10:1, 18,15:1, 18,20:1, 18,25:1, 18,30:1, 18,35:1, 18,40:1, 18,45:1, 18,50:1, 18,55:1, 18,60:1, 18,65:1, 18,70:1, 18,75:1, 18,80:1, 18,85:1, 18,90:1, 18,95:1, 19,00:1, 19,05:1, 19,10:1, 19,15:1, 19,20:1, 19,25:1, 19,30:1, 19,35:1, 19,40:1, 19,45:1, 19,50:1, 19,55:1, 19,60:1, 19,65:1, 19,70:1, 19,75:1, 19,80:1, 19,85:1, 19,90:1, 19,95:1, 20,00:1, 20,05:1, 20,10:1, 20,15:1, 20,20:1, 20,25:1, 20,30:1, 20,35:1, 20,40:1, 20,45:1, 20,50:1, 20,55:1, 20,60:1, 20,65:1, 20,70:1, 20,75:1, 20,80:1, 20,85:1, 20,90:1, 20,95:1, 21,00:1, 21,05:1, 21,10:1, 21,15:1, 21,20:1, 21,25:1, 21,30:1, 21,35:1, 21,40:1, 21,45:1, 21,50:1, 21,55:1, 21,60:1, 21,65:1, 21,70:1, 21,75:1, 21,80:1, 21,85:1, 21,90:1, 21,95:1, 22,00:1, 22,05:1, 22,10:1, 22,15:1, 22,20:1, 22,25:1, 22,30:1, 22,35:1, 22,40:1, 22,45:1, 22,50:1, 22,55:1, 22,60:1, 22,65:1,

22,70:1, 22,75:1, 22,80:1, 22,85:1, 22,90:1, 22,95:1, 23,00:1, 23,05:1, 23,10:1, 23,15:1, 23,20:1, 23,25:1, 23,30:1, 23,35:1, 23,40:1, 23,45:1, 23,50:1, 23,55:1, 23,60:1, 23,65:1, 23,70:1, 23,75:1, 23,80:1, 23,85:1, 23,90:1, 23,95:1, 24,00:1, 24,05:1, 24,10:1, 24,15:1, 24,20:1, 24,25:1, 24,30:1, 24,35:1, 24,40:1, 24,45:1, 24,50:1, 24,55:1, 24,60:1, 24,65:1, 24,70:1, 24,75:1, 24,80:1, 24,85:1, 24,90:1, 24,95:1, 25,05:1, 25,10:1, 25,15:1, 25,20:1, 25,25:1, 25,30:1, 25,35:1, 25,40:1, 25,45:1, 25,50:1, 25,55:1, 25,60:1, 25,65:1, 25,70:1, 25,75:1, 25,80:1, 25,85:1, 25,90:1, 25,95:1, 26,00:1, 26,05:1, 26,10:1, 26,15:1, 26,20:1, 26,25:1, 26,30:1, 26,35:1, 26,40:1, 26,45:1, 26,50:1, 26,55:1, 26,60:1, 26,65:1, 26,70:1, 26,75:1, 26,80:1, 26,85:1, 26,90:1 или 26,95:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с лейкоцитами, составляющего приблизительно от 5,5:1 приблизительно до 6,5:1, например, до соотношения приблизительно 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1 или 6,50:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с лейкоцитами, составляющего приблизительно 6,0:1.

[0025] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей по меньшей мере приблизительно 16000 клеток/мл, например, с плотностью приблизительно от 20000 клеток/мл приблизительно до 75000 клеток/мл, приблизительно от 25000 клеток/мл приблизительно до 70000 клеток/мл, приблизительно от 30000 клеток/мл приблизительно до 65000 клеток/мл, приблизительно от 35000 клеток/мл приблизительно до 60000 клеток/мл, приблизительно от 40000 клеток/мл приблизительно до 55000 клеток/мл или приблизительно от 45000 клеток/мл приблизительно до 50000 клеток/мл (например, приблизительно 16000 клеток/мл, 17000 клеток/мл, 18000 клеток/мл, 19000 клеток/мл, 20000 клеток/мл, 21000 клеток/мл, 22000 клеток/мл, 23000 клеток/мл, 24000 клеток/мл, 25000 клеток/мл, 26000 клеток/мл, 27000 клеток/мл, 28000 клеток/мл, 29000 клеток/мл, 30000 клеток/мл, 31000 клеток/мл, 32000 клеток/мл, 33000 клеток/мл, 34000 клеток/мл, 35000 клеток/мл, 36000 клеток/мл, 37000 клеток/мл, 38000 клеток/мл, 39000 клеток/мл, 40000 клеток/мл, 41000 клеток/мл, 42000 клеток/мл, 43000 клеток/мл, 44000 клеток/мл, 45000 клеток/мл, 46000 клеток/мл, 47000 клеток/мл, 48000 клеток/мл, 49000 клеток/мл, 50000 клеток/мл, 51000 клеток/мл, 52000 клеток/мл, 53000 клеток/мл, 54000 клеток/мл, 55000 клеток/мл, 56000 клеток/мл, 57000 клеток/мл, 58000 клеток/мл, 59000 клеток/мл, 60000 клеток/мл, 61000 клеток/мл, 62000 клеток/мл, 63000 клеток/мл, 64000 клеток/мл, 65000 клеток/мл, 66000 клеток/мл, 67000 клеток/мл, 68000 клеток/мл, 69000 клеток/мл, 70000 клеток/мл, 71000 клеток/мл, 72000 клеток/мл, 73000 клеток/мл, 74000 клеток/мл, 75000 клеток/мл, 76000 клеток/мл, 77000 клеток/мл или более), и с плотностью лейкоцитов, составляющей не более чем

приблизительно $5,3 \times 10^7$ клеток/мл, например, с плотностью лейкоцитов, составляющей приблизительно от $2,3 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до $5,3 \times 10^7$ клеток/мл, приблизительно от $2,5 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до $5,1 \times 10^7$ клеток/мл, приблизительно от $2,9 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до $4,5 \times 10^7$ клеток/мл, приблизительно от 3×10^7 клеток/мл приблизительно до 4×10^7 клеток/мл (например, $5,3 \times 10^7$ клеток/мл, $5,2 \times 10^7$ клеток/мл, $5,1 \times 10^7$ клеток/мл, 5×10^7 клеток/мл, $4,9 \times 10^7$ клеток/мл, $4,8 \times 10^7$ клеток/мл, $4,7 \times 10^7$ клеток/мл, $4,6 \times 10^7$ клеток/мл, $4,5 \times 10^7$ клеток/мл, $4,4 \times 10^7$ клеток/мл, $4,3 \times 10^7$ клеток/мл, $4,2 \times 10^7$ клеток/мл, $4,1 \times 10^7$ клеток/мл, 4×10^7 клеток/мл, $3,9 \times 10^7$ клеток/мл, $3,8 \times 10^7$ клеток/мл, $3,7 \times 10^7$ клеток/мл, $3,6 \times 10^7$ клеток/мл, $3,5 \times 10^7$ клеток/мл, $3,4 \times 10^7$ клеток/мл, $3,3 \times 10^7$ клеток/мл, $3,2 \times 10^7$ клеток/мл, $3,1 \times 10^7$ клеток/мл, 3×10^7 клеток/мл, $2,9 \times 10^7$ клеток/мл, $2,8 \times 10^7$ клеток/мл, $2,7 \times 10^7$ клеток/мл, $2,6 \times 10^7$ клеток/мл, $2,5 \times 10^7$ клеток/мл, $2,4 \times 10^7$ клеток/мл, $2,3 \times 10^7$ клеток/мл или менее). Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 20000 клеток/мл приблизительно до 75000 клеток/мл, и с плотностью лейкоцитов, составляющей приблизительно от $2,3 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до $5,3 \times 10^7$ клеток/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 30000 клеток/мл приблизительно до 60000 клеток/мл, и с плотностью лейкоцитов, составляющей приблизительно от $2,5 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до 5×10^7 клеток/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 40000 клеток/мл приблизительно до 50000 клеток/мл, и с плотностью лейкоцитов, составляющей приблизительно от 3×10^7 клеток/мл приблизительно до 4×10^7 клеток/мл.

[0026] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и нейтрофилов, составляющим приблизительно от 0,0007 приблизительно до 0,0043, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и нейтрофилов в образце может составлять приблизительно 0,00070, 0,00071, 0,00072, 0,00073, 0,00074, 0,00075, 0,00076, 0,00077, 0,00078, 0,00079, 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109,

0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119,
0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129,
0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139,
0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149,
0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159,
0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169,
0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00177, 0,00178, 0,00179,
0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189,
0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199,
0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209,
0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219,
0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229,
0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239,
0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249,
0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259,
0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269,
0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279,
0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289,
0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299,
0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308,
0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318,
0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328,
0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338,
0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348,
0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358,
0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368,
0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00377, 0,00378,
0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388,
0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398,
0,00399, 0,00400, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408,
0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418,
0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428,
0,00429 или 0,00430. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и нейтрофилов в образце составляет приблизительно от 0,002 приблизительно до 0,003. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и нейтрофилов в образце составляет приблизительно от 0,0014 приблизительно до 0,0034, например, соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и нейтрофилов в образце составляет приблизительно 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163,

0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00177, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339 или 0,00340. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и нейтрофилов в образце составляет приблизительно 0,0024.

[0027] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с нейтрофилами, составляющего приблизительно от 3,5:1 приблизительно до 22,0:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора может быть обогащена CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с нейтрофилами, составляющего приблизительно 3,50:1, 3,55:1, 3,60:1, 3,65:1, 3,70:1, 3,75:1, 3,80:1, 3,85:1, 3,90:1, 3,95:1, 4,00:1, 4,05:1, 4,10:1, 4,15:1, 4,20:1, 4,25:1, 4,30:1, 4,35:1, 4,40:1, 4,45:1, 4,50:1, 4,55:1, 4,60:1, 4,65:1, 4,70:1, 4,75:1, 4,80:1, 4,85:1, 4,90:1, 4,95:1, 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1, 6,90:1, 6,95:1, 7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1, 7,40:1, 7,45:1, 7,50:1, 7,55:1, 7,60:1, 7,65:1, 7,70:1, 7,75:1, 7,80:1, 7,85:1, 7,90:1, 7,95:1, 8,00:1, 8,05:1, 8,10:1, 8,15:1, 8,20:1, 8,25:1, 8,30:1, 8,35:1, 8,40:1, 8,45:1, 8,50:1, 8,55:1, 8,60:1, 8,65:1, 8,70:1, 8,75:1, 8,80:1, 8,85:1, 8,90:1, 8,95:1, 9,00:1, 9,05:1, 9,10:1, 9,15:1,

9,20:1, 9,25:1, 9,30:1, 9,35:1, 9,40:1, 9,45:1, 9,50:1, 9,55:1, 9,60:1, 9,65:1, 9,70:1, 9,75:1, 9,80:1, 9,85:1, 9,90:1, 9,95:1, 10,00:1, 10,05:1, 10,10:1, 10,15:1, 10,20:1, 10,25:1, 10,30:1, 10,35:1, 10,40:1, 10,45:1, 10,50:1, 10,55:1, 10,60:1, 10,65:1, 10,70:1, 10,75:1, 10,80:1, 10,85:1, 10,90:1, 10,95:1, 11,00:1, 11,05:1, 11,10:1, 11,15:1, 11,20:1, 11,25:1, 11,30:1, 11,35:1, 11,40:1, 11,45:1, 11,50:1, 11,55:1, 11,60:1, 11,65:1, 11,70:1, 11,75:1, 11,80:1, 11,85:1, 11,90:1, 11,95:1, 12,00:1, 12,05:1, 12,10:1, 12,15:1, 12,20:1, 12,25:1, 12,30:1, 12,35:1, 12,40:1, 12,45:1, 12,50:1, 12,55:1, 12,60:1, 12,65:1, 12,70:1, 12,75:1, 12,80:1, 12,85:1, 12,90:1, 12,95:1, 13,00:1, 13,05:1, 13,10:1, 13,15:1, 13,20:1, 13,25:1, 13,30:1, 13,35:1, 13,40:1, 13,45:1, 13,50:1, 13,55:1, 13,60:1, 13,65:1, 13,70:1, 13,75:1, 13,80:1, 13,85:1, 13,90:1, 13,95:1, 14,00:1, 14,05:1, 14,10:1, 14,15:1, 14,20:1, 14,25:1, 14,30:1, 14,35:1, 14,40:1, 14,45:1, 14,50:1, 14,55:1, 14,60:1, 14,65:1, 14,70:1, 14,75:1, 14,80:1, 14,85:1, 14,90:1, 14,95:1, 15,00:1, 15,05:1, 15,10:1, 15,15:1, 15,20:1, 15,25:1, 15,30:1, 15,35:1, 15,40:1, 15,45:1, 15,50:1, 15,55:1, 15,60:1, 15,65:1, 15,70:1, 15,75:1, 15,80:1, 15,85:1, 15,90:1, 15,95:1, 16,00:1, 16,05:1, 16,10:1, 16,15:1, 16,20:1, 16,25:1, 16,30:1, 16,35:1, 16,40:1, 16,45:1, 16,50:1, 16,55:1, 16,60:1, 16,65:1, 16,70:1, 16,75:1, 16,80:1, 16,85:1, 16,90:1, 16,95:1, 17,00:1, 17,05:1, 17,10:1, 17,15:1, 17,20:1, 17,25:1, 17,30:1, 17,35:1, 17,40:1, 17,45:1, 17,50:1, 17,55:1, 17,60:1, 17,65:1, 17,70:1, 17,75:1, 17,80:1, 17,85:1, 17,90:1, 17,95:1, 18,00:1, 18,05:1, 18,10:1, 18,15:1, 18,20:1, 18,25:1, 18,30:1, 18,35:1, 18,40:1, 18,45:1, 18,50:1, 18,55:1, 18,60:1, 18,65:1, 18,70:1, 18,75:1, 18,80:1, 18,85:1, 18,90:1, 18,95:1, 19,00:1, 19,05:1, 19,10:1, 19,15:1, 19,20:1, 19,25:1, 19,30:1, 19,35:1, 19,40:1, 19,45:1, 19,50:1, 19,55:1, 19,60:1, 19,65:1, 19,70:1, 19,75:1, 19,80:1, 19,85:1, 19,90:1, 19,95:1, 20,00:1, 20,05:1, 20,10:1, 20,15:1, 20,20:1, 20,25:1, 20,30:1, 20,35:1, 20,40:1, 20,45:1, 20,50:1, 20,55:1, 20,60:1, 20,65:1, 20,70:1, 20,75:1, 20,80:1, 20,85:1, 20,90:1, 20,95:1, 21,00:1, 21,05:1, 21,10:1, 21,15:1, 21,20:1, 21,25:1, 21,30:1, 21,35:1, 21,40:1, 21,45:1, 21,50:1, 21,55:1, 21,60:1, 21,65:1, 21,70:1, 21,75:1, 21,80:1, 21,85:1, 21,90:1, 21,95:1 или 22,00:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с нейтрофилами, составляющего приблизительно от 7,0:1 приблизительно до 10:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с нейтрофилами, составляющего приблизительно от 7,00:1 приблизительно до 9,00:1, например, до соотношения приблизительно 7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1, 7,40:1, 7,45:1, 7,50:1, 7,55:1, 7,60:1, 7,65:1, 7,70:1, 7,75:1, 7,80:1, 7,85:1, 7,90:1, 7,95:1, 8,00:1, 8,05:1, 8,10:1, 8,15:1, 8,20:1, 8,25:1, 8,30:1, 8,35:1, 8,40:1, 8,45:1, 8,50:1, 8,55:1, 8,60:1, 8,65:1, 8,70:1, 8,75:1, 8,80:1, 8,85:1, 8,90:1, 8,95:1 или 9,00:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с нейтрофилами, составляющего приблизительно 8,2:1.

[0028] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻

клеток, составляющей по меньшей мере приблизительно 16000 клеток/мл, например, с плотностью приблизительно от 20000 клеток/мл приблизительно до 75000 клеток/мл, приблизительно от 25000 клеток/мл приблизительно до 70000 клеток/мл, приблизительно от 30000 клеток/мл приблизительно до 65000 клеток/мл, приблизительно от 35000 клеток/мл приблизительно до 60000 клеток/мл, приблизительно от 40000 клеток/мл приблизительно до 55000 клеток/мл или приблизительно от 45000 клеток/мл приблизительно до 50000 клеток/мл (например, приблизительно 16000 клеток/мл, 17000 клеток/мл, 18000 клеток/мл, 19000 клеток/мл, 20000 клеток/мл, 21000 клеток/мл, 22000 клеток/мл, 23000 клеток/мл, 24000 клеток/мл, 25000 клеток/мл, 26000 клеток/мл, 27000 клеток/мл, 28000 клеток/мл, 29000 клеток/мл, 30000 клеток/мл, 31000 клеток/мл, 32000 клеток/мл, 33000 клеток/мл, 34000 клеток/мл, 35000 клеток/мл, 36000 клеток/мл, 37000 клеток/мл, 38000 клеток/мл, 39000 клеток/мл, 40000 клеток/мл, 41000 клеток/мл, 42000 клеток/мл, 43000 клеток/мл, 44000 клеток/мл, 45000 клеток/мл, 46000 клеток/мл, 47000 клеток/мл, 48000 клеток/мл, 49000 клеток/мл, 50000 клеток/мл, 51000 клеток/мл, 52000 клеток/мл, 53000 клеток/мл, 54000 клеток/мл, 55000 клеток/мл, 56000 клеток/мл, 57000 клеток/мл, 58000 клеток/мл, 59000 клеток/мл, 60000 клеток/мл, 61000 клеток/мл, 62000 клеток/мл, 63000 клеток/мл, 64000 клеток/мл, 65000 клеток/мл, 66000 клеток/мл, 67000 клеток/мл, 68000 клеток/мл, 69000 клеток/мл, 70000 клеток/мл, 71000 клеток/мл, 72000 клеток/мл, 73000 клеток/мл, 74000 клеток/мл, 75000 клеток/мл, 76000 клеток/мл, 77000 клеток/мл или более), и с плотностью нейтрофилов, составляющей не более чем приблизительно $2,5 \times 10^7$ клеток/мл, например, с плотностью нейтрофилов, составляющей приблизительно от 1×10^7 клеток/мл приблизительно до $2,5 \times 10^7$ клеток/мл, приблизительно от $1,3 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до 2×10^7 клеток/мл или приблизительно от $1,5 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до $1,9 \times 10^7$ клеток/мл (например, приблизительно $2,5 \times 10^7$ клеток/мл, $2,4 \times 10^7$ клеток/мл, $2,3 \times 10^7$ клеток/мл, $2,2 \times 10^7$ клеток/мл, $2,1 \times 10^7$ клеток/мл, 2×10^7 клеток/мл, $1,9 \times 10^7$ клеток/мл, $1,8 \times 10^7$ клеток/мл, $1,7 \times 10^7$ клеток/мл, $1,6 \times 10^7$ клеток/мл, $1,5 \times 10^7$ клеток/мл, $1,4 \times 10^7$ клеток/мл, $1,3 \times 10^7$ клеток/мл, $1,2 \times 10^7$ клеток/мл, $1,1 \times 10^7$ клеток/мл, 1×10^7 клеток/мл или менее). Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 20000 клеток/мл приблизительно до 75000 клеток/мл, и с плотностью нейтрофилов, составляющей приблизительно от 1×10^7 клеток/мл приблизительно до $2,5 \times 10^7$ клеток/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 30000 клеток/мл приблизительно до 60000 клеток/мл, и с плотностью нейтрофилов, составляющей приблизительно от $1,3 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до $2,3 \times 10^7$ клеток/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток

с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 40000 клеток/мл приблизительно до 50000 клеток/мл, и с плотностью нейтрофилов, составляющей приблизительно от $1,5 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до 2×10^7 клеток/мл.

[0029] Согласно еще одному аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лимфоцитов, составляющим приблизительно от 0,0008 приблизительно до 0,0069, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лимфоцитов в образце может составлять приблизительно 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362,

0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372,
0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383,
0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393,
0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404,
0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414,
0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424,
0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434,
0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438, 0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443, 0,00444,
0,00445, 0,00446, 0,00447, 0,00448, 0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454,
0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458, 0,00459, 0,00460, 0,00461, 0,00462, 0,00463, 0,00464,
0,00465, 0,00466, 0,00467, 0,00468, 0,00469, 0,00470, 0,00471, 0,00472, 0,00473, 0,00474,
0,00475, 0,00476, 0,00478, 0,00479, 0,00480, 0,00481, 0,00482, 0,00483, 0,00484, 0,00485,
0,00486, 0,00487, 0,00488, 0,00489, 0,00490, 0,00491, 0,00492, 0,00493, 0,00494, 0,00495,
0,00496, 0,00497, 0,00498, 0,00499, 0,00500, 0,00501, 0,00502, 0,00503, 0,00504, 0,00505,
0,00506, 0,00507, 0,00508, 0,00509, 0,00510, 0,00511, 0,00512, 0,00513, 0,00514, 0,00515,
0,00516, 0,00517, 0,00518, 0,00519, 0,00520, 0,00521, 0,00522, 0,00523, 0,00524, 0,00525,
0,00526, 0,00527, 0,00528, 0,00529, 0,00530, 0,00531, 0,00532, 0,00533, 0,00534, 0,00535,
0,00536, 0,00537, 0,00538, 0,00539, 0,00540, 0,00541, 0,00542, 0,00543, 0,00544, 0,00545,
0,00546, 0,00547, 0,00548, 0,00549, 0,00550, 0,00551, 0,00552, 0,00553, 0,00554, 0,00555,
0,00556, 0,00557, 0,00558, 0,00559, 0,00560, 0,00561, 0,00562, 0,00563, 0,00564, 0,00565,
0,00566, 0,00567, 0,00568, 0,00569, 0,00570, 0,00571, 0,00572, 0,00573, 0,00574, 0,00575,
0,00576, 0,00578, 0,00579, 0,00580, 0,00581, 0,00582, 0,00583, 0,00584, 0,00585, 0,00586,
0,00587, 0,00588, 0,00589, 0,00590, 0,00591, 0,00592, 0,00593, 0,00594, 0,00595, 0,00596,
0,00597, 0,00598, 0,00599, 0,00600, 0,00601, 0,00602, 0,00603, 0,00604, 0,00605, 0,00606,
0,00607, 0,00608, 0,00609, 0,00610, 0,00611, 0,00612, 0,00613, 0,00614, 0,00615, 0,00616,
0,00617, 0,00618, 0,00619, 0,00620, 0,00621, 0,00622, 0,00623, 0,00624, 0,00625, 0,00626,
0,00627, 0,00628, 0,00629, 0,00630, 0,00631, 0,00632, 0,00633, 0,00634, 0,00635, 0,00636,
0,00637, 0,00638, 0,00639, 0,00640, 0,00641, 0,00642, 0,00643, 0,00644, 0,00645, 0,00646,
0,00647, 0,00648, 0,00649, 0,00650, 0,00651, 0,00652, 0,00653, 0,00654, 0,00655, 0,00656,
0,00657, 0,00658, 0,00659, 0,00660, 0,00661, 0,00662, 0,00663, 0,00664, 0,00665, 0,00666,
0,00667, 0,00668, 0,00669, 0,00670, 0,00671, 0,00672, 0,00673, 0,00674, 0,00675, 0,00676,
0,00678, 0,00679, 0,00680, 0,00681, 0,00682, 0,00683, 0,00684, 0,00685, 0,00686, 0,00687,
0,00688, 0,00689 или 0,00690. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение
CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лимфоцитов в образце составляет приблизительно от
0,0011 приблизительно до 0,0031, например, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и
лимфоцитов в образце составляет приблизительно 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113,
0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123,
0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133,
0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143,
0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153,

0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309 или 0,00310. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лимфоцитов в образце составляет приблизительно 0,0021.

[0030] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с лимфоцитами, составляющего приблизительно от 5,6:1 приблизительно до 37,0:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора может быть обогащена CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с лимфоцитами, составляющего приблизительно 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1, 6,90:1, 6,95:1, 7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1, 7,40:1, 7,45:1, 7,50:1, 7,55:1, 7,60:1, 7,65:1, 7,70:1, 7,75:1, 7,80:1, 7,85:1, 7,90:1, 7,95:1, 8,00:1, 8,05:1, 8,10:1, 8,15:1, 8,20:1, 8,25:1, 8,30:1, 8,35:1, 8,40:1, 8,45:1, 8,50:1, 8,55:1, 8,60:1, 8,65:1, 8,70:1, 8,75:1, 8,80:1, 8,85:1, 8,90:1, 8,95:1, 9,00:1, 9,05:1, 9,10:1, 9,15:1, 9,20:1, 9,25:1, 9,30:1, 9,35:1, 9,40:1, 9,45:1, 9,50:1, 9,55:1, 9,60:1, 9,65:1, 9,70:1, 9,75:1, 9,80:1, 9,85:1, 9,90:1, 9,95:1, 10,00:1, 10,05:1, 10,10:1, 10,15:1, 10,20:1, 10,25:1, 10,30:1, 10,35:1, 10,40:1, 10,45:1, 10,50:1, 10,55:1, 10,60:1, 10,65:1, 10,70:1, 10,75:1, 10,80:1, 10,85:1, 10,90:1, 10,95:1, 11,00:1, 11,05:1, 11,10:1, 11,15:1, 11,20:1, 11,25:1, 11,30:1, 11,35:1, 11,40:1, 11,45:1, 11,50:1, 11,55:1, 11,60:1, 11,65:1, 11,70:1, 11,75:1, 11,80:1, 11,85:1, 11,90:1, 11,95:1, 12,00:1, 12,05:1, 12,10:1, 12,15:1,

34,25:1, 34,30:1, 34,35:1, 34,40:1, 34,45:1, 34,50:1, 34,55:1, 34,60:1, 34,65:1, 34,70:1, 34,75:1, 34,80:1, 34,85:1, 34,90:1, 34,95:1, 35,00:1, 35,05:1, 35,10:1, 35,15:1, 35,20:1, 35,25:1, 35,30:1, 35,35:1, 35,40:1, 35,45:1, 35,50:1, 35,55:1, 35,60:1, 35,65:1, 35,70:1, 35,75:1, 35,80:1, 35,85:1, 35,90:1, 35,95:1, 36,00:1, 36,05:1, 36,10:1, 36,15:1, 36,20:1, 36,25:1, 36,30:1, 36,35:1, 36,40:1, 36,45:1, 36,50:1, 36,55:1, 36,60:1, 36,65:1, 36,70:1, 36,75:1, 36,80:1, 36,85:1, 36,90:1, 36,95:1 или 37,00:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с лимфоцитами, составляющего приблизительно от 8,0:1 приблизительно до 10,0:1, например, до соотношения приблизительно 8,00:1, 8,05:1, 8,10:1, 8,15:1, 8,20:1, 8,25:1, 8,30:1, 8,35:1, 8,40:1, 8,45:1, 8,50:1, 8,55:1, 8,60:1, 8,65:1, 8,70:1, 8,75:1, 8,80:1, 8,85:1, 8,90:1, 8,95:1, 9,00:1, 9,05:1, 9,10:1, 9,15:1, 9,20:1, 9,25:1, 9,30:1, 9,35:1, 9,40:1, 9,45:1, 9,50:1, 9,55:1, 9,60:1, 9,65:1, 9,70:1, 9,75:1, 9,80:1, 9,85:1, 9,90:1, 9,95:1 или 10,00:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с лимфоцитами, составляющего приблизительно 9,3:1.

[0031] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей по меньшей мере приблизительно 16000 клеток/мл, например, с плотностью приблизительно от 20000 клеток/мл приблизительно до 75000 клеток/мл, приблизительно от 25000 клеток/мл приблизительно до 70000 клеток/мл, приблизительно от 30000 клеток/мл приблизительно до 65000 клеток/мл, приблизительно от 35000 клеток/мл приблизительно до 60000 клеток/мл, приблизительно от 40000 клеток/мл приблизительно до 55000 клеток/мл или приблизительно от 45000 клеток/мл приблизительно до 50000 клеток/мл (например, приблизительно 16000 клеток/мл, 17000 клеток/мл, 18000 клеток/мл, 19000 клеток/мл, 20000 клеток/мл, 21000 клеток/мл, 22000 клеток/мл, 23000 клеток/мл, 24000 клеток/мл, 25000 клеток/мл, 26000 клеток/мл, 27000 клеток/мл, 28000 клеток/мл, 29000 клеток/мл, 30000 клеток/мл, 31000 клеток/мл, 32000 клеток/мл, 33000 клеток/мл, 34000 клеток/мл, 35000 клеток/мл, 36000 клеток/мл, 37000 клеток/мл, 38000 клеток/мл, 39000 клеток/мл, 40000 клеток/мл, 41000 клеток/мл, 42000 клеток/мл, 43000 клеток/мл, 44000 клеток/мл, 45000 клеток/мл, 46000 клеток/мл, 47000 клеток/мл, 48000 клеток/мл, 49000 клеток/мл, 50000 клеток/мл, 51000 клеток/мл, 52000 клеток/мл, 53000 клеток/мл, 54000 клеток/мл, 55000 клеток/мл, 56000 клеток/мл, 57000 клеток/мл, 58000 клеток/мл, 59000 клеток/мл, 60000 клеток/мл, 61000 клеток/мл, 62000 клеток/мл, 63000 клеток/мл, 64000 клеток/мл, 65000 клеток/мл, 66000 клеток/мл, 67000 клеток/мл, 68000 клеток/мл, 69000 клеток/мл, 70000 клеток/мл, 71000 клеток/мл, 72000 клеток/мл, 73000 клеток/мл, 74000 клеток/мл, 75000 клеток/мл, 76000 клеток/мл, 77000 клеток/мл или более), и с плотностью лимфоцитов, составляющей не более чем приблизительно $2,4 \times 10^7$ клеток/мл, например, с плотностью лимфоцитов, составляющей

приблизительно от 1×10^7 клеток/мл приблизительно до $2,3 \times 10^7$ клеток/мл, приблизительно от $1,3 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до $2,1 \times 10^7$ клеток/мл или приблизительно от $1,5 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до $1,9 \times 10^7$ клеток/мл (например, приблизительно $2,4 \times 10^7$ клеток/мл, $2,3 \times 10^7$ клеток/мл, $2,2 \times 10^7$ клеток/мл, $2,1 \times 10^7$ клеток/мл, 2×10^7 клеток/мл, $1,9 \times 10^7$ клеток/мл, $1,8 \times 10^7$ клеток/мл, $1,7 \times 10^7$ клеток/мл, $1,6 \times 10^7$ клеток/мл, $1,5 \times 10^7$ клеток/мл, $1,4 \times 10^7$ клеток/мл, $1,3 \times 10^7$ клеток/мл, $1,2 \times 10^7$ клеток/мл, $1,1 \times 10^7$ клеток/мл, 1×10^7 клеток/мл или менее, $0,9 \times 10^7$ клеток/мл, $0,8 \times 10^7$ клеток/мл или менее). Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 20000 клеток/мл приблизительно до 75000 клеток/мл, и с плотностью лимфоцитов, составляющей приблизительно от 1×10^7 клеток/мл приблизительно до $2,3 \times 10^7$ клеток/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 30000 клеток/мл приблизительно до 60000 клеток/мл, и с плотностью лимфоцитов, составляющей приблизительно от $1,3 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до $2,3 \times 10^7$ клеток/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 40000 клеток/мл приблизительно до 50000 клеток/мл, и с плотностью лимфоцитов, составляющей приблизительно от $1,5 \times 10^7$ клеток/мл приблизительно до 2×10^7 клеток/мл.

[0032] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и моноцитов, составляющей приблизительно от 0,0028 приблизительно до 0,0130, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и моноцитов в образце может составлять приблизительно 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373,

0,00779, 0,00780, 0,00781, 0,00782, 0,00783, 0,00784, 0,00785, 0,00786, 0,00787, 0,00788,
0,00789, 0,00790, 0,00791, 0,00792, 0,00793, 0,00794, 0,00795, 0,00796, 0,00797, 0,00798,
0,00799, 0,00800, 0,00801, 0,00802, 0,00803, 0,00804, 0,00805, 0,00806, 0,00807, 0,00808,
0,00809, 0,00810, 0,00811, 0,00812, 0,00813, 0,00814, 0,00815, 0,00816, 0,00817, 0,00818,
0,00819, 0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826, 0,00827, 0,00828,
0,00829, 0,00830, 0,00831, 0,00832, 0,00833, 0,00834, 0,00835, 0,00836, 0,00837, 0,00838,
0,00839, 0,00840, 0,00841, 0,00842, 0,00843, 0,00844, 0,00845, 0,00846, 0,00847, 0,00848,
0,00849, 0,00850, 0,00851, 0,00852, 0,00853, 0,00854, 0,00855, 0,00856, 0,00857, 0,00858,
0,00859, 0,00860, 0,00861, 0,00862, 0,00863, 0,00864, 0,00865, 0,00866, 0,00867, 0,00868,
0,00869, 0,00870, 0,00871, 0,00872, 0,00873, 0,00874, 0,00875, 0,00876, 0,00877, 0,00878,
0,00879, 0,00880, 0,00881, 0,00882, 0,00883, 0,00884, 0,00885, 0,00886, 0,00887, 0,00888,
0,00889, 0,00890, 0,00891, 0,00892, 0,00893, 0,00894, 0,00895, 0,00896, 0,00897, 0,00898,
0,00899, 0,00900, 0,00901, 0,00902, 0,00903, 0,00904, 0,00905, 0,00906, 0,00907, 0,00908,
0,00909, 0,00910, 0,00911, 0,00912, 0,00913, 0,00914, 0,00915, 0,00916, 0,00917, 0,00918,
0,00919, 0,00920, 0,00921, 0,00922, 0,00923, 0,00924, 0,00925, 0,00926, 0,00927, 0,00928,
0,00929, 0,00930, 0,00931, 0,00932, 0,00933, 0,00934, 0,00935, 0,00936, 0,00937, 0,00938,
0,00939, 0,00940, 0,00941, 0,00942, 0,00943, 0,00944, 0,00945, 0,00946, 0,00947, 0,00948,
0,00949, 0,00950, 0,00951, 0,00952, 0,00953, 0,00954, 0,00955, 0,00956, 0,00957, 0,00958,
0,00959, 0,00960, 0,00961, 0,00962, 0,00963, 0,00964, 0,00965, 0,00966, 0,00967, 0,00968,
0,00969, 0,00970, 0,00971, 0,00972, 0,00973, 0,00974, 0,00975, 0,00976, 0,00977, 0,00978,
0,00979, 0,00980, 0,00981, 0,00982, 0,00983, 0,00984, 0,00985, 0,00986, 0,00987, 0,00988,
0,00989, 0,00990, 0,00991, 0,00992, 0,00993, 0,00994, 0,00995, 0,00996, 0,00997, 0,00998,
0,00999, 0,0100, 0,0101, 0,0103, 0,0104, 0,0105, 0,0106, 0,0107, 0,0108, 0,0109, 0,0110, 0,0111,
0,0112, 0,0113, 0,0114, 0,0115, 0,0116, 0,0117, 0,0118, 0,0119, 0,0120, 0,0121, 0,0122, 0,0123,
0,0124, 0,0125, 0,0126, 0,0127, 0,0128, 0,0129 или 0,0130. Согласно некоторым вариантам
осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и моноцитов в образце
составляет приблизительно от 0,0063 приблизительно до 0,0083, например, соотношение
CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и моноцитов в образце составляет приблизительно 0,00630,
0,00631, 0,00632, 0,00633, 0,00634, 0,00635, 0,00636, 0,00637, 0,00638, 0,00639, 0,00640,
0,00641, 0,00642, 0,00643, 0,00644, 0,00645, 0,00646, 0,00647, 0,00648, 0,00649, 0,00650,
0,00651, 0,00652, 0,00653, 0,00654, 0,00655, 0,00656, 0,00657, 0,00658, 0,00659, 0,00660,
0,00661, 0,00662, 0,00663, 0,00664, 0,00665, 0,00666, 0,00667, 0,00668, 0,00669, 0,00670,
0,00671, 0,00672, 0,00673, 0,00674, 0,00675, 0,00676, 0,00678, 0,00679, 0,00680, 0,00681,
0,00682, 0,00683, 0,00684, 0,00685, 0,00686, 0,00687, 0,00688, 0,00689, 0,00690, 0,00691,
0,00692, 0,00693, 0,00694, 0,00695, 0,00696, 0,00697, 0,00698, 0,00699, 0,00700, 0,00701,
0,00702, 0,00703, 0,00704, 0,00705, 0,00706, 0,00707, 0,00708, 0,00709, 0,00710, 0,00711,
0,00712, 0,00713, 0,00714, 0,00715, 0,00716, 0,00717, 0,00718, 0,00719, 0,00720, 0,00721,
0,00722, 0,00723, 0,00724, 0,00725, 0,00726, 0,00727, 0,00728, 0,00729, 0,00730, 0,00731,
0,00732, 0,00733, 0,00734, 0,00735, 0,00736, 0,00737, 0,00738, 0,00739, 0,00740, 0,00741,
0,00742, 0,00743, 0,00744, 0,00745, 0,00746, 0,00747, 0,00748, 0,00749, 0,00750, 0,00751,

0,00752, 0,00753, 0,00754, 0,00755, 0,00756, 0,00757, 0,00758, 0,00759, 0,00760, 0,00761, 0,00762, 0,00763, 0,00764, 0,00765, 0,00766, 0,00767, 0,00768, 0,00769, 0,00770, 0,00771, 0,00772, 0,00773, 0,00774, 0,00775, 0,00776, 0,00777, 0,00778, 0,00779, 0,00780, 0,00781, 0,00782, 0,00783, 0,00784, 0,00785, 0,00786, 0,00787, 0,00788, 0,00789, 0,00790, 0,00791, 0,00792, 0,00793, 0,00794, 0,00795, 0,00796, 0,00797, 0,00798, 0,00799, 0,00800, 0,00801, 0,00802, 0,00803, 0,00804, 0,00805, 0,00806, 0,00807, 0,00808, 0,00809, 0,00810, 0,00811, 0,00812, 0,00813, 0,00814, 0,00815, 0,00816, 0,00817, 0,00818, 0,00819, 0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826, 0,00827, 0,00828, 0,00829, 0,00830. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и моноцитов в образце составляет приблизительно 0,0073.

[0033] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с моноцитами, составляющего приблизительно от 1,5:1 приблизительно до 8,5:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора может быть обогащена CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с моноцитами, составляющего приблизительно 1,50:1, 1,55:1, 1,60:1, 1,65:1, 1,70:1, 1,75:1, 1,80:1, 1,85:1, 1,90:1, 1,95:1, 2,00:1, 2,05:1, 2,10:1, 2,15:1, 2,20:1, 2,25:1, 2,30:1, 2,35:1, 2,40:1, 2,45:1, 2,50:1, 2,55:1, 2,60:1, 2,65:1, 2,70:1, 2,75:1, 2,80:1, 2,85:1, 2,90:1, 2,95:1, 3,00:1, 3,05:1, 3,10:1, 3,15:1, 3,20:1, 3,25:1, 3,30:1, 3,35:1, 3,40:1, 3,45:1, 3,50:1, 3,55:1, 3,60:1, 3,65:1, 3,70:1, 3,75:1, 3,80:1, 3,85:1, 3,90:1, 3,95:1, 4,00:1, 4,05:1, 4,10:1, 4,15:1, 4,20:1, 4,25:1, 4,30:1, 4,35:1, 4,40:1, 4,45:1, 4,50:1, 4,55:1, 4,60:1, 4,65:1, 4,70:1, 4,75:1, 4,80:1, 4,85:1, 4,90:1, 4,95:1, 5,00:1, 5,05:1, 5,10:1, 5,15:1, 5,20:1, 5,25:1, 5,30:1, 5,35:1, 5,40:1, 5,45:1, 5,50:1, 5,55:1, 5,60:1, 5,65:1, 5,70:1, 5,75:1, 5,80:1, 5,85:1, 5,90:1, 5,95:1, 6,00:1, 6,05:1, 6,10:1, 6,15:1, 6,20:1, 6,25:1, 6,30:1, 6,35:1, 6,40:1, 6,45:1, 6,50:1, 6,55:1, 6,60:1, 6,65:1, 6,70:1, 6,75:1, 6,80:1, 6,85:1, 6,90:1, 6,95:1, 7,00:1, 7,05:1, 7,10:1, 7,15:1, 7,20:1, 7,25:1, 7,30:1, 7,35:1, 7,40:1, 7,45:1, 7,50:1, 7,55:1, 7,60:1, 7,65:1, 7,70:1, 7,75:1, 7,80:1, 7,85:1, 7,90:1, 7,95:1, 8,00:1, 8,05:1, 8,10:1, 8,15:1, 8,20:1, 8,25:1, 8,30:1, 8,35:1, 8,40:1, 8,45:1 или 8,50:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с моноцитами, составляющего приблизительно 1,9:1.

[0034] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻

клеток, составляющей по меньшей мере приблизительно 16000 клеток/мл, например, с плотностью приблизительно от 20000 клеток/мл приблизительно до 75000 клеток/мл, приблизительно от 25000 клеток/мл приблизительно до 70000 клеток/мл, приблизительно от 30000 клеток/мл приблизительно до 65000 клеток/мл, приблизительно от 35000 клеток/мл приблизительно до 60000 клеток/мл, приблизительно от 40000 клеток/мл приблизительно до 55000 клеток/мл или приблизительно от 45000 клеток/мл приблизительно до 50000 клеток/мл (например, приблизительно 16000 клеток/мл, 17000 клеток/мл, 18000 клеток/мл, 19000 клеток/мл, 20000 клеток/мл, 21000 клеток/мл, 22000 клеток/мл, 23000 клеток/мл, 24000 клеток/мл, 25000 клеток/мл, 26000 клеток/мл, 27000 клеток/мл, 28000 клеток/мл, 29000 клеток/мл, 30000 клеток/мл, 31000 клеток/мл, 32000 клеток/мл, 33000 клеток/мл, 34000 клеток/мл, 35000 клеток/мл, 36000 клеток/мл, 37000 клеток/мл, 38000 клеток/мл, 39000 клеток/мл, 40000 клеток/мл, 41000 клеток/мл, 42000 клеток/мл, 43000 клеток/мл, 44000 клеток/мл, 45000 клеток/мл, 46000 клеток/мл, 47000 клеток/мл, 48000 клеток/мл, 49000 клеток/мл, 50000 клеток/мл, 51000 клеток/мл, 52000 клеток/мл, 53000 клеток/мл, 54000 клеток/мл, 55000 клеток/мл, 56000 клеток/мл, 57000 клеток/мл, 58000 клеток/мл, 59000 клеток/мл, 60000 клеток/мл, 61000 клеток/мл, 62000 клеток/мл, 63000 клеток/мл, 64000 клеток/мл, 65000 клеток/мл, 66000 клеток/мл, 67000 клеток/мл, 68000 клеток/мл, 69000 клеток/мл, 70000 клеток/мл, 71000 клеток/мл, 72000 клеток/мл, 73000 клеток/мл, 74000 клеток/мл, 75000 клеток/мл, 76000 клеток/мл, 77000 клеток/мл или более), и с плотностью моноцитов, составляющей не более чем приблизительно 6×10^6 клеток/мл, например, с плотностью моноцитов, составляющей от $3,4 \times 10^6$ клеток/мл приблизительно до $5,9 \times 10^6$ клеток/мл, приблизительно от $3,5 \times 10^6$ клеток/мл приблизительно до $5,7 \times 10^6$ клеток/мл или приблизительно от 4×10^6 клеток/мл приблизительно до 5×10^6 клеток/мл (например, $5,9 \times 10^6$ клеток/мл, $5,8 \times 10^6$ клеток/мл, $5,7 \times 10^6$ клеток/мл, $5,6 \times 10^6$ клеток/мл, $5,5 \times 10^6$ клеток/мл, $5,4 \times 10^6$ клеток/мл, $5,3 \times 10^6$ клеток/мл, $5,2 \times 10^6$ клеток/мл, $5,1 \times 10^6$ клеток/мл, 5×10^6 клеток/мл, $4,9 \times 10^6$ клеток/мл, $4,8 \times 10^6$ клеток/мл, $4,7 \times 10^6$ клеток/мл, $4,6 \times 10^6$ клеток/мл, $4,5 \times 10^6$ клеток/мл, $4,4 \times 10^6$ клеток/мл, $4,3 \times 10^6$ клеток/мл, $4,2 \times 10^6$ клеток/мл, $4,1 \times 10^6$ клеток/мл, 4×10^6 клеток/мл, $3,9 \times 10^6$ клеток/мл, $3,8 \times 10^6$ клеток/мл, $3,7 \times 10^6$ клеток/мл, $3,6 \times 10^6$ клеток/мл, $3,5 \times 10^6$ клеток/мл, $3,4 \times 10^6$ клеток/мл или менее). Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 20000 клеток/мл приблизительно до 75000 клеток/мл, и с плотностью моноцитов, составляющей приблизительно от $3,4 \times 10^6$ клеток/мл приблизительно до 6×10^6 клеток/мл. Согласно некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 30000 клеток/мл приблизительно до 60000 клеток/мл, и с плотностью моноцитов, составляющей приблизительно от 4×10^6 клеток/мл приблизительно до $5,5 \times 10^6$ клеток/мл. Согласно

некоторым вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с плотностью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 40000 клеток/мл приблизительно до 50000 клеток/мл, и с плотностью моноцитов, составляющей приблизительно от 4×10⁶ клеток/мл приблизительно до 5×10⁶ клеток/мл.

[0035] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и CD34⁺ клеток, составляющим приблизительно от 0,393 приблизительно до 0,745, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и CD34⁺ клеток в образце может составлять приблизительно 0,393, 0,394, 0,395, 0,396, 0,397, 0,398, 0,399, 0,401, 0,402, 0,403, 0,404, 0,405, 0,406, 0,407, 0,408, 0,409, 0,410, 0,411, 0,412, 0,413, 0,414, 0,415, 0,416, 0,417, 0,418, 0,419, 0,420, 0,421, 0,422, 0,423, 0,424, 0,425, 0,426, 0,427, 0,428, 0,429, 0,430, 0,431, 0,432, 0,433, 0,434, 0,435, 0,436, 0,437, 0,438, 0,439, 0,440, 0,441, 0,442, 0,443, 0,444, 0,445, 0,446, 0,447, 0,448, 0,449, 0,450, 0,451, 0,452, 0,453, 0,454, 0,455, 0,456, 0,457, 0,458, 0,459, 0,460, 0,461, 0,462, 0,463, 0,464, 0,465, 0,466, 0,467, 0,468, 0,469, 0,470, 0,471, 0,472, 0,473, 0,474, 0,475, 0,476, 0,478, 0,479, 0,480, 0,481, 0,482, 0,483, 0,484, 0,485, 0,486, 0,487, 0,488, 0,489, 0,490, 0,491, 0,492, 0,493, 0,494, 0,495, 0,496, 0,497, 0,498, 0,499, 0,500, 0,501, 0,502, 0,503, 0,504, 0,505, 0,506, 0,507, 0,508, 0,509, 0,510, 0,511, 0,512, 0,513, 0,514, 0,515, 0,516, 0,517, 0,518, 0,519, 0,520, 0,521, 0,522, 0,523, 0,524, 0,525, 0,526, 0,527, 0,528, 0,529, 0,530, 0,531, 0,532, 0,533, 0,534, 0,535, 0,536, 0,537, 0,538, 0,539, 0,540, 0,541, 0,542, 0,543, 0,544, 0,545, 0,546, 0,547, 0,548, 0,549, 0,550, 0,551, 0,552, 0,553, 0,554, 0,555, 0,556, 0,557, 0,558, 0,559, 0,560, 0,561, 0,562, 0,563, 0,564, 0,565, 0,566, 0,567, 0,568, 0,569, 0,570, 0,571, 0,572, 0,573, 0,574, 0,575, 0,576, 0,578, 0,579, 0,580, 0,581, 0,582, 0,583, 0,584, 0,585, 0,586, 0,587, 0,588, 0,589, 0,590, 0,591, 0,592, 0,593, 0,594, 0,595, 0,596, 0,597, 0,598, 0,599, 0,600, 0,601, 0,602, 0,603, 0,604, 0,605, 0,606, 0,607, 0,608, 0,609, 0,610, 0,611, 0,612, 0,613, 0,614, 0,615, 0,616, 0,617, 0,618, 0,619, 0,620, 0,621, 0,622, 0,623, 0,624, 0,625, 0,626, 0,627, 0,628, 0,629, 0,630, 0,631, 0,632, 0,633, 0,634, 0,635, 0,636, 0,637, 0,638, 0,639, 0,640, 0,641, 0,642, 0,643, 0,644, 0,645, 0,646, 0,647, 0,648, 0,649, 0,650, 0,651, 0,652, 0,653, 0,654, 0,655, 0,656, 0,657, 0,658, 0,659, 0,660, 0,661, 0,662, 0,663, 0,664, 0,665, 0,666, 0,667, 0,668, 0,669, 0,670, 0,671, 0,672, 0,673, 0,674, 0,675, 0,676, 0,678, 0,679, 0,680, 0,681, 0,682, 0,683, 0,684, 0,685, 0,686, 0,687, 0,688, 0,689, 0,690, 0,691, 0,692, 0,693, 0,694, 0,695, 0,696, 0,697, 0,698, 0,699, 0,700, 0,701, 0,702, 0,703, 0,704, 0,705, 0,706, 0,707, 0,708, 0,709, 0,710, 0,711, 0,712, 0,713, 0,714, 0,715, 0,716, 0,717, 0,718, 0,719, 0,720, 0,721, 0,722, 0,723, 0,724, 0,725, 0,726, 0,727, 0,728, 0,729, 0,730, 0,731, 0,732, 0,733, 0,734, 0,735, 0,736, 0,737, 0,738, 0,739, 0,740, 0,741, 0,742, 0,743, 0,744 или 0,745. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и CD34⁺ клеток в образце

составляет приблизительно от 0,625 до 0,725, например, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и CD34⁺ клеток в образце составляет приблизительно 0,625, 0,626, 0,627, 0,628, 0,629, 0,630, 0,631, 0,632, 0,633, 0,634, 0,635, 0,636, 0,637, 0,638, 0,639, 0,640, 0,641, 0,642, 0,643, 0,644, 0,645, 0,646, 0,647, 0,648, 0,649, 0,650, 0,651, 0,652, 0,653, 0,654, 0,655, 0,656, 0,657, 0,658, 0,659, 0,660, 0,661, 0,662, 0,663, 0,664, 0,665, 0,666, 0,667, 0,668, 0,669, 0,670, 0,671, 0,672, 0,673, 0,674, 0,675, 0,676, 0,678, 0,679, 0,680, 0,681, 0,682, 0,683, 0,684, 0,685, 0,686, 0,687, 0,688, 0,689, 0,690, 0,691, 0,692, 0,693, 0,694, 0,695, 0,696, 0,697, 0,698, 0,699, 0,700, 0,701, 0,702, 0,703, 0,704, 0,705, 0,706, 0,707, 0,708, 0,709, 0,710, 0,711, 0,712, 0,713, 0,714, 0,715, 0,716, 0,717, 0,718, 0,719, 0,720, 0,721, 0,722, 0,723, 0,724 или 0,725. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и CD34⁺ клеток в образце составляет приблизительно 0,676.

[0036] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с CD34⁺ клетками, составляющего приблизительно от 1,1:1 до 4,8:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора может быть обогащена CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с моноцитами, составляющего приблизительно 1,10:1, 1,15:1, 1,20:1, 1,25:1, 1,30:1, 1,35:1, 1,40:1, 1,45:1, 1,50:1, 1,55:1, 1,60:1, 1,65:1, 1,70:1, 1,75:1, 1,80:1, 1,85:1, 1,90:1, 1,95:1, 2,00:1, 2,05:1, 2,10:1, 2,15:1, 2,20:1, 2,25:1, 2,30:1, 2,35:1, 2,40:1, 2,45:1, 2,50:1, 2,55:1, 2,60:1, 2,65:1, 2,70:1, 2,75:1, 2,80:1, 2,85:1, 2,90:1, 2,95:1, 3,00:1, 3,05:1, 3,10:1, 3,15:1, 3,20:1, 3,25:1, 3,30:1, 3,35:1, 3,40:1, 3,45:1, 3,50:1, 3,55:1, 3,60:1, 3,65:1, 3,70:1, 3,75:1, 3,80:1, 3,85:1, 3,90:1, 3,95:1, 4,00:1, 4,05:1, 4,10:1, 4,15:1, 4,20:1, 4,25:1, 4,30:1, 4,35:1, 4,40:1, 4,45:1, 4,50:1, 4,55:1, 4,60:1, 4,65:1, 4,70:1, 4,75:1 или 4,80:1. Согласно некоторым вариантам осуществления, периферическая кровь донора обогащена CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с CD34⁺ клетками, составляющего приблизительно 1,2:1.

[0037] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток со встречаемостью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 0,020% до 0,110% в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция клеток может характеризоваться встречаемостью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей

приблизительно 0,020%, 0,021%, 0,022%, 0,023%, 0,024%, 0,025%, 0,026%, 0,027%, 0,028%, 0,029%, 0,030%, 0,031%, 0,032%, 0,033%, 0,034%, 0,035%, 0,036%, 0,037%, 0,038%, 0,039%, 0,040%, 0,041%, 0,042%, 0,043%, 0,044%, 0,045%, 0,046%, 0,047%, 0,048%, 0,049%, 0,050%, 0,051%, 0,052%, 0,053%, 0,054%, 0,055%, 0,056%, 0,057%, 0,058%, 0,059%, 0,060%, 0,061%, 0,062%, 0,063%, 0,064%, 0,065%, 0,066%, 0,067%, 0,068%, 0,069%, 0,070%, 0,071%, 0,072%, 0,073%, 0,074%, 0,075%, 0,076%, 0,077%, 0,078%, 0,079%, 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%, 0,085%, 0,086%, 0,087%, 0,088%, 0,089%, 0,090%, 0,091%, 0,092%, 0,093%, 0,094%, 0,095%, 0,096%, 0,097%, 0,098%, 0,099%, 0,100%, 0,101%, 0,102%, 0,103%, 0,104%, 0,105%, 0,106%, 0,107%, 0,108%, 0,109% или 0,110%. Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция клеток характеризуется встречаемостью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 0,046% приблизительно до 0,086%, например, со встречаемостью гемопоэтических стволовых клеток, составляющей приблизительно 0,046%, 0,047%, 0,048%, 0,049%, 0,050%, 0,051%, 0,052%, 0,053%, 0,054%, 0,055%, 0,056%, 0,057%, 0,058%, 0,059%, 0,060%, 0,061%, 0,062%, 0,063%, 0,064%, 0,065%, 0,066%, 0,067%, 0,068%, 0,069%, 0,070%, 0,071%, 0,072%, 0,073%, 0,074%, 0,075%, 0,076%, 0,077%, 0,078%, 0,079%, 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%, 0,085% или 0,086%. Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция клеток характеризуется встречаемостью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно 0,066%.

[0038] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для индукции увеличения встречаемости CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток в периферической крови донора по меньшей мере в 3 раза при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 (например, с кратностью приблизительно от 5,1 раза приблизительно до 25,7 раза, например, приблизительно в 5,1 раза, 5,2 раза, 5,3 раза, 5,4 раза, 5,5 раза, 5,6 раза, 5,7 раза, 5,8 раза, 5,9 раза, 6,0 раз, 6,1 раза, 6,2 раза, 6,3 раза, 6,4 раза, 6,5 раза, 6,6 раза, 6,7 раза, 6,8 раза, 6,9 раза, 7,0 раз, 7,1 раза, 7,2 раза, 7,3 раза, 7,4 раза, 7,5 раза, 7,6 раза, 7,7 раза, 7,8 раза, 7,9 раза, 8,0 раз, 8,1 раза, 8,2 раза, 8,3 раза, 8,4 раза, 8,5 раза, 8,6 раза, 8,7 раза, 8,8 раза, 8,9 раза, 9,0 раз, 9,1 раза, 9,2 раза, 9,3 раза, 9,4 раза, 9,5 раза, 9,6 раза, 9,7 раза, 9,8 раза, 9,9 раза, 10,0 раз, 10,1 раза, 10,2 раза, 10,3 раза, 10,4 раза, 10,5 раза, 10,6 раза, 10,7 раза, 10,8 раза, 10,9 раза, 11,0 раз, 11,1 раза, 11,2 раза, 11,3 раза, 11,4 раза, 11,5 раза, 11,6 раза, 11,7 раза, 11,8 раза, 11,9 раза, 12,0 раз, 12,1 раза, 12,2 раза, 12,3 раза, 12,4 раза, 12,5 раза, 12,6 раза, 12,7 раза, 12,8 раза, 12,9 раза, 13,0 раз, 13,1 раза, 13,2 раза, 13,3 раза, 13,4 раза, 13,5 раза, 13,6 раза, 13,7 раза, 13,8 раза, 13,9 раза, 14,0 раз, 14,1 раза, 14,2 раза, 14,3 раза, 14,4 раза, 14,5 раза, 14,6 раза, 14,7 раза, 14,8 раза, 14,9 раза, 15,0 раз, 15,1 раза, 15,2 раза, 15,3 раза, 15,4 раза, 15,5 раза, 15,6 раза, 15,7 раза, 15,8 раза, 15,9 раза, 16,0 раз, 16,1 раза, 16,2 раза, 16,3 раза, 16,4 раза, 16,5 раза, 16,6 раза, 16,7 раза, 16,8 раза,

16,9 раза, 17,0 раз, 17,1 раза, 17,2 раза, 17,3 раза, 17,4 раза, 17,5 раза, 17,6 раза, 17,7 раза, 17,8 раза, 17,9 раза, 18,0 раз, 18,1 раза, 18,2 раза, 18,3 раза, 18,4 раза, 18,5 раза, 18,6 раза, 18,7 раза, 18,8 раза, 18,9 раза, 19,0 раз, 19,1 раза, 19,2 раза, 19,3 раза, 19,4 раза, 19,5 раза, 19,6 раза, 19,7 раза, 19,8 раза, 19,9 раза, 20,0 раз, 20,1 раза, 20,2 раза, 20,3 раза, 20,4 раза, 20,5 раза, 20,6 раза, 20,7 раза, 20,8 раза, 20,9 раза, 21,0 раз, 21,1 раза, 21,2 раза, 21,3 раза, 21,4 раза, 21,5 раза, 21,6 раза, 21,7 раза, 21,8 раза, 21,9 раза, 22,0 раз, 22,1 раза, 22,2 раза, 22,3 раза, 22,4 раза, 22,5 раза, 22,6 раза, 22,7 раза, 22,8 раза, 22,9 раза, 23,0 раз, 23,1 раза, 23,2 раза, 23,3 раза, 23,4 раза, 23,5 раза, 23,6 раза, 23,7 раза, 23,8 раза, 23,9 раза, 24,0 раз, 24,1 раза, 24,2 раза, 24,3 раза, 24,4 раза, 24,5 раза, 24,6 раза, 24,7 раза, 24,8 раза, 24,9 раза, 25,0 раз, 25,1 раза, 25,2 раза, 25,3 раза, 25,4 раза, 25,5 раза, 25,6 раза или 25,7 раза. Согласно некоторым вариантам осуществления, встречаемость CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток в периферической крови донора увеличена с кратностью приблизительно от 5,1 раза приблизительно до 7,1 раза после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4, например, приблизительно в 5,1 раза, 5,2 раза, 5,3 раза, 5,4 раза, 5,5 раза, 5,6 раза, 5,7 раза, 5,8 раза, 5,9 раза, 6,0 раз, 6,1 раза, 6,2 раза, 6,3 раза, 6,4 раза, 6,5 раза, 6,6 раза, 6,7 раза, 6,8 раза, 6,9 раза, 7,0 раз или 7,1 раза. Согласно некоторым вариантам осуществления, встречаемость CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток в периферической крови донора увеличена приблизительно в 5,8 раза.

[0039] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток, из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору мобилизующих количеств агониста CXCR2 и антагониста CXCR4, получение значений, заложенных для каждого из одного или нескольких параметров, представленных в Таблице 2, характеризующих образец периферической крови донора, и выделение образца с целью наращивания *ex vivo* гемопоэтических стволовых клеток или для применения при лечении одного или нескольких ассоциированных со стволовыми клетками нарушений у пациента-млекопитающего, если значение, заложенное для каждого из одного или нескольких параметров, отвечает соответствующему референсному критерию для каждого из одного или нескольких параметров. Согласно некоторым вариантам осуществления, один или несколько референсных параметров представляют собой набор параметров, перечисленных в любой из Таблиц 3-6, представленных в этом документе.

[0040] Согласно некоторым вариантам осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения, образец выделяют у донора в диапазоне приблизительно от 3 часов приблизительно до 5 часов после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 (например, приблизительно через 3 часа, 3,1 часа, 3,2 часа, 3,3 часа, 3,4 часа, 3,5 часа, 3,6 часа, 3,7 часа, 3,8 часа, 3,9 часа, 4,0 часа, 4,1 часа, 4,2 часа, 4,3 часа, 4,4 часа, 4,5 часа, 4,6 часа, 4,7 часа, 4,8 часа, 4,9 часа или 5,0 часов после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4). Согласно некоторым вариантам осуществления, образец выделяют у донора приблизительно через 4 часа после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

[0041] Согласно некоторым вариантам осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения, агонист CXCR2 представляет собой Gro- β T или его вариант. Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 может представлять собой пептид, характеризующийся идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2, составляющей по меньшей мере приблизительно 85% (например, по меньшей мере приблизительно 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более). Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 представляет собой пептид, характеризующийся идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2, составляющей приблизительно от 85% до 100%, такой как пептид, характеризующийся идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2, составляющей приблизительно от 86% приблизительно до 100%, приблизительно от 87% приблизительно до 99%, приблизительно от 88% приблизительно до 98%, приблизительно от 89%, приблизительно до 97%, приблизительно от 90% приблизительно до 96% или приблизительно от 91% приблизительно до 95%. Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 представляет собой пептид, характеризующийся аминокислотной последовательностью, отличающейся от последовательности SEQ ID NO: 2 лишь одной или несколькими консервативными аминокислотными заменами (например, 1-10 консервативными аминокислотными заменами, 1-5 консервативными аминокислотными заменами или 1-3 консервативными аминокислотными заменами, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 консервативными аминокислотными заменами). Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 представляет собой Gro- β T. Согласно некоторым вариантам осуществления, Gro- β T не является ковалентно модифицированным. Согласно некоторым вариантам осуществления, Gro- β T не является ковалентно модифицированным фрагментом полиалкиленгликоля, таким как фрагмент полиэтиленгликоля.

[0042] Согласно некоторым вариантам осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения, агонист CXCR2 представляет собой Gro- β или его вариант. Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 может представлять собой пептид, характеризующийся идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1, составляющей по меньшей мере приблизительно 85% (например, приблизительно 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99% или более). Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 представляет собой пептид, характеризующийся идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1, составляющей приблизительно от 85% до 100%, такой как пептид, характеризующийся идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2, составляющей приблизительно от 86% приблизительно до 100%, приблизительно от 87% приблизительно до 99%, приблизительно от 88% приблизительно до 98%, приблизительно от 89% приблизительно до 97%, приблизительно от 90% приблизительно до 96% или приблизительно от 91% приблизительно до 95%. Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2

представляет собой пептид, характеризующийся аминокислотной последовательностью, отличающейся от последовательности SEQ ID NO: 1 лишь одной или несколькими консервативными аминокислотными заменами (например, 1-10 консервативными аминокислотными заменами, 1-5 консервативными аминокислотными заменами или 1-3 консервативными аминокислотными заменами, например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 консервативными аминокислотными заменами). Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 представляет собой G α - β . Согласно некоторым вариантам осуществления, G α - β T не является ковалентно модифицированным. Согласно некоторым вариантам осуществления, G α - β не является ковалентно модифицированным фрагментом полиалкиленгликоля, таким как фрагмент полиэтиленгликоля.

[0043] Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 (например, G α - β или G α - β T, такой как немодифицированный G α - β или G α - β T) вводят донору в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 1 мг/кг, например, в дозе приблизительно 50 мкг/кг, 55 мкг/кг, 60 мкг/кг, 65 мкг/кг, 70 мкг/кг, 75 мкг/кг, 80 мкг/кг, 85 мкг/кг, 90 мкг/кг, 95 мкг/кг, 100 мкг/кг, 105 мкг/кг, 110 мкг/кг, 115 мкг/кг, 120 мкг/кг, 125 мкг/кг, 130 мкг/кг, 135 мкг/кг, 140 мкг/кг, 145 мкг/кг, 150 мкг/кг, 155 мкг/кг, 160 мкг/кг, 165 мкг/кг, 170 мкг/кг, 175 мкг/кг, 180 мкг/кг, 185 мкг/кг, 190 мкг/кг, 195 мкг/кг, 200 мкг/кг, 205 мкг/кг, 210 мкг/кг, 215 мкг/кг, 220 мкг/кг, 225 мкг/кг, 230 мкг/кг, 235 мкг/кг, 240 мкг/кг, 245 мкг/кг, 250 мкг/кг, 255 мкг/кг, 260 мкг/кг, 265 мкг/кг, 270 мкг/кг, 275 мкг/кг, 280 мкг/кг, 285 мкг/кг, 290 мкг/кг, 295 мкг/кг, 300 мкг/кг, 305 мкг/кг, 310 мкг/кг, 315 мкг/кг, 320 мкг/кг, 325 мкг/кг, 330 мкг/кг, 335 мкг/кг, 340 мкг/кг, 345 мкг/кг, 350 мкг/кг, 355 мкг/кг, 360 мкг/кг, 365 мкг/кг, 370 мкг/кг, 375 мкг/кг, 380 мкг/кг, 400 мкг/кг, 405 мкг/кг, 410 мкг/кг, 415 мкг/кг, 425 мкг/кг, 430 мкг/кг, 435 мкг/кг, 440 мкг/кг, 445 мкг/кг, 450 мкг/кг, 455 мкг/кг, 460 мкг/кг, 465 мкг/кг, 470 мкг/кг, 475 мкг/кг, 480 мкг/кг, 485 мкг/кг, 490 мкг/кг, 495 мкг/кг, 500 мкг/кг, 505 мкг/кг, 510 мкг/кг, 505 мкг/кг, 515 мкг/кг, 520 мкг/кг, 525 мкг/кг, 530 мкг/кг, 545 мкг/кг, 550 мкг/кг, 555 мкг/кг, 560 мкг/кг, 565 мкг/кг, 570 мкг/кг, 575 мкг/кг, 580 мкг/кг, 585 мкг/кг, 590 мкг/кг, 595 мкг/кг, 600 мкг/кг, 605 мкг/кг, 610 мкг/кг, 615 мкг/кг, 620 мкг/кг, 625 мкг/кг, 630 мкг/кг, 635 мкг/кг, 640 мкг/кг, 645 мкг/кг, 650 мкг/кг, 655 мкг/кг, 660 мкг/кг, 665 мкг/кг, 670 мкг/кг, 675 мкг/кг, 680 мкг/кг, 685 мкг/кг, 690 мкг/кг, 695 мкг/кг, 700 мкг/кг, 705 мкг/кг, 710 мкг/кг, 715 мкг/кг, 720 мкг/кг, 725 мкг/кг, 730 мкг/кг, 735 мкг/кг, 740 мкг/кг, 745 мкг/кг, 750 мкг/кг, 755 мкг/кг, 760 мкг/кг, 765 мкг/кг, 770 мкг/кг, 775 мкг/кг, 780 мкг/кг, 785 мкг/кг, 790 мкг/кг, 795 мкг/кг, 800 мкг/кг, 805 мкг/кг, 810 мкг/кг, 815 мкг/кг, 820 мкг/кг, 825 мкг/кг, 830 мкг/кг, 835 мкг/кг, 840 мкг/кг, 845 мкг/кг, 850 мкг/кг, 855 мкг/кг, 860 мкг/кг, 865 мкг/кг, 870 мкг/кг, 875 мкг/кг, 880 мкг/кг, 885 мкг/кг, 890 мкг/кг, 895 мкг/кг, 900 мкг/кг, 905 мкг/кг, 910 мкг/кг, 915 мкг/кг, 920 мкг/кг, 925 мкг/кг, 930 мкг/кг, 935 мкг/кг, 940 мкг/кг, 945 мкг/кг, 950 мкг/кг, 955 мкг/кг, 960 мкг/кг, 965 мкг/кг, 970 мкг/кг, 975 мкг/кг, 980 мкг/кг, 985 мкг/кг, 990 мкг/кг, 995 мкг/кг или 1000 мкг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 (например, G α - β или G α - β T, такой как немодифицированный G α - β или G α - β T) вводят донору в дозе приблизительно от 50

мкг/кг приблизительно до 300 мкг/кг, например, в дозе приблизительно от 100 мкг/кг приблизительно до 250 мкг/кг или приблизительно от 125 мкг/кг приблизительно до 225 мкг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 (например, G α - β или G α - β T, такой как немодифицированный G α - β или G α - β T) вводят донору в дозе приблизительно 150 мкг/кг.

[0044] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего (например, донора-человека) в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2, выбранного из группы, состоящей из G α - β , G α - β T и их вариантов, в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 1 мг/кг (например, в дозе 50 мкг/кг, 55 мкг/кг, 60 мкг/кг, 65 мкг/кг, 70 мкг/кг, 75 мкг/кг, 80 мкг/кг, 85 мкг/кг, 90 мкг/кг, 95 мкг/кг, 100 мкг/кг, 105 мкг/кг, 110 мкг/кг, 115 мкг/кг, 120 мкг/кг, 125 мкг/кг, 130 мкг/кг, 135 мкг/кг, 140 мкг/кг, 145 мкг/кг, 150 мкг/кг, 155 мкг/кг, 160 мкг/кг, 165 мкг/кг, 170 мкг/кг, 175 мкг/кг, 180 мкг/кг, 185 мкг/кг, 190 мкг/кг, 195 мкг/кг, 200 мкг/кг, 205 мкг/кг, 210 мкг/кг, 215 мкг/кг, 220 мкг/кг, 225 мкг/кг, 230 мкг/кг, 235 мкг/кг, 240 мкг/кг, 245 мкг/кг, 250 мкг/кг, 255 мкг/кг, 260 мкг/кг, 265 мкг/кг, 270 мкг/кг, 275 мкг/кг, 280 мкг/кг, 285 мкг/кг, 290 мкг/кг, 295 мкг/кг, 300 мкг/кг, 305 мкг/кг, 310 мкг/кг, 315 мкг/кг, 320 мкг/кг, 325 мкг/кг, 330 мкг/кг, 335 мкг/кг, 340 мкг/кг, 345 мкг/кг, 350 мкг/кг, 355 мкг/кг, 360 мкг/кг, 365 мкг/кг, 370 мкг/кг, 375 мкг/кг, 380 мкг/кг, 400 мкг/кг, 405 мкг/кг, 410 мкг/кг, 415 мкг/кг, 425 мкг/кг, 430 мкг/кг, 435 мкг/кг, 440 мкг/кг, 445 мкг/кг, 450 мкг/кг, 455 мкг/кг, 460 мкг/кг, 465 мкг/кг, 470 мкг/кг, 475 мкг/кг, 480 мкг/кг, 485 мкг/кг, 490 мкг/кг, 495 мкг/кг, 500 мкг/кг, 505 мкг/кг, 510 мкг/кг, 515 мкг/кг, 520 мкг/кг, 525 мкг/кг, 530 мкг/кг, 545 мкг/кг, 550 мкг/кг, 555 мкг/кг, 560 мкг/кг, 565 мкг/кг, 570 мкг/кг, 575 мкг/кг, 580 мкг/кг, 585 мкг/кг, 590 мкг/кг, 595 мкг/кг, 600 мкг/кг, 605 мкг/кг, 610 мкг/кг, 615 мкг/кг, 620 мкг/кг, 625 мкг/кг, 630 мкг/кг, 635 мкг/кг, 640 мкг/кг, 645 мкг/кг, 650 мкг/кг, 655 мкг/кг, 660 мкг/кг, 665 мкг/кг, 670 мкг/кг, 675 мкг/кг, 680 мкг/кг, 685 мкг/кг, 690 мкг/кг, 695 мкг/кг, 700 мкг/кг, 705 мкг/кг, 710 мкг/кг, 715 мкг/кг, 720 мкг/кг, 725 мкг/кг, 730 мкг/кг, 735 мкг/кг, 740 мкг/кг, 745 мкг/кг, 750 мкг/кг, 755 мкг/кг, 760 мкг/кг, 765 мкг/кг, 770 мкг/кг, 775 мкг/кг, 780 мкг/кг, 785 мкг/кг, 790 мкг/кг, 795 мкг/кг, 800 мкг/кг, 805 мкг/кг, 810 мкг/кг, 815 мкг/кг, 820 мкг/кг, 825 мкг/кг, 830 мкг/кг, 835 мкг/кг, 840 мкг/кг, 845 мкг/кг, 850 мкг/кг, 855 мкг/кг, 860 мкг/кг, 865 мкг/кг, 870 мкг/кг, 875 мкг/кг, 880 мкг/кг, 885 мкг/кг, 890 мкг/кг, 895 мкг/кг, 900 мкг/кг, 905 мкг/кг, 910 мкг/кг, 915 мкг/кг, 920 мкг/кг, 925 мкг/кг, 930 мкг/кг, 935 мкг/кг, 940 мкг/кг, 945 мкг/кг, 950 мкг/кг, 955 мкг/кг, 960 мкг/кг, 965 мкг/кг, 970 мкг/кг, 975 мкг/кг, 980 мкг/кг, 985 мкг/кг, 990 мкг/кг, 995 мкг/кг или 1000 мкг/кг). Согласно некоторым вариантам осуществления, способ дополнительно включает в себя введение донору антагониста CXCR4.

[0045] Согласно некоторым вариантам осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения, агонист CXCR2 (например, G α - β или G α - β T, такой как немодифицированный G α - β или G α - β T) вводят донору в дозе приблизительно от 50 мкг/кг

приблизительно до 300 мкг/кг, например, в дозе приблизительно 50 мкг/кг, 55 мкг/кг, 60 мкг/кг, 65 мкг/кг, 70 мкг/кг, 75 мкг/кг, 80 мкг/кг, 85 мкг/кг, 90 мкг/кг, 95 мкг/кг, 100 мкг/кг, 105 мкг/кг, 110 мкг/кг, 115 мкг/кг, 120 мкг/кг, 125 мкг/кг, 130 мкг/кг, 135 мкг/кг, 140 мкг/кг, 145 мкг/кг, 150 мкг/кг, 155 мкг/кг, 160 мкг/кг, 165 мкг/кг, 170 мкг/кг, 175 мкг/кг, 180 мкг/кг, 185 мкг/кг, 190 мкг/кг, 195 мкг/кг, 200 мкг/кг, 205 мкг/кг, 210 мкг/кг, 215 мкг/кг, 220 мкг/кг, 225 мкг/кг, 230 мкг/кг, 235 мкг/кг, 240 мкг/кг, 245 мкг/кг, 250 мкг/кг, 255 мкг/кг, 260 мкг/кг, 265 мкг/кг, 270 мкг/кг, 275 мкг/кг, 280 мкг/кг, 285 мкг/кг, 290 мкг/кг, 295 мкг/кг или 300 мкг/кг.

[0046] Согласно некоторым вариантам осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения, агонист CXCR2 (например, G α - β или G α - β T, такой как немодифицированный G α - β или G α - β T) вводят донору в дозе приблизительно от 100 мкг/кг приблизительно до 250 мкг/кг, например, в дозе приблизительно 100 мкг/кг, 105 мкг/кг, 110 мкг/кг, 115 мкг/кг, 120 мкг/кг, 125 мкг/кг, 130 мкг/кг, 135 мкг/кг, 140 мкг/кг, 145 мкг/кг, 150 мкг/кг, 155 мкг/кг, 160 мкг/кг, 165 мкг/кг, 170 мкг/кг, 175 мкг/кг, 180 мкг/кг, 185 мкг/кг, 190 мкг/кг, 195 мкг/кг, 200 мкг/кг, 205 мкг/кг, 210 мкг/кг, 215 мкг/кг, 220 мкг/кг, 225 мкг/кг, 230 мкг/кг, 235 мкг/кг, 240 мкг/кг, 245 мкг/кг или 250 мкг/кг.

[0047] Согласно некоторым вариантам осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения, агонист CXCR2 (например, G α - β или G α - β T, такой как немодифицированный G α - β или G α - β T) вводят донору в дозе приблизительно 150 мкг/кг. Например, согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 (например, G α - β или G α - β T, такой как немодифицированный G α - β или G α - β T) вводят донору в дозе приблизительно от 50 мкг/кг в сутки приблизительно до 1 мг/кг в сутки, например, в дозе приблизительно 50 мкг/кг в сутки, 55 мкг/кг в сутки, 60 мкг/кг в сутки, 65 мкг/кг в сутки, 70 мкг/кг в сутки, 75 мкг/кг в сутки, 80 мкг/кг в сутки, 85 мкг/кг в сутки, 90 мкг/кг в сутки, 95 мкг/кг в сутки, 100 мкг/кг в сутки, 105 мкг/кг в сутки, 110 мкг/кг в сутки, 115 мкг/кг в сутки, 120 мкг/кг в сутки, 125 мкг/кг в сутки, 130 мкг/кг в сутки, 135 мкг/кг в сутки, 140 мкг/кг в сутки, 145 мкг/кг в сутки, 150 мкг/кг в сутки, 155 мкг/кг в сутки, 160 мкг/кг в сутки, 165 мкг/кг в сутки, 170 мкг/кг в сутки, 175 мкг/кг в сутки, 180 мкг/кг в сутки, 185 мкг/кг в сутки, 190 мкг/кг в сутки, 195 мкг/кг в сутки, 200 мкг/кг в сутки, 205 мкг/кг в сутки, 210 мкг/кг в сутки, 215 мкг/кг в сутки, 220 мкг/кг в сутки, 225 мкг/кг в сутки, 230 мкг/кг в сутки, 235 мкг/кг в сутки, 240 мкг/кг в сутки, 245 мкг/кг в сутки, 250 мкг/кг в сутки, 255 мкг/кг в сутки, 260 мкг/кг в сутки, 265 мкг/кг в сутки, 270 мкг/кг в сутки, 275 мкг/кг в сутки, 280 мкг/кг в сутки, 285 мкг/кг в сутки, 290 мкг/кг в сутки, 295 мкг/кг в сутки, 300 мкг/кг в сутки, 305 мкг/кг в сутки, 310 мкг/кг в сутки, 315 мкг/кг в сутки, 320 мкг/кг в сутки, 325 мкг/кг в сутки, 330 мкг/кг в сутки, 335 мкг/кг в сутки, 340 мкг/кг в сутки, 345 мкг/кг в сутки, 350 мкг/кг в сутки, 355 мкг/кг в сутки, 360 мкг/кг в сутки, 365 мкг/кг в сутки, 370 мкг/кг в сутки, 375 мкг/кг в сутки, 380 мкг/кг в сутки, 400 мкг/кг в сутки, 405 мкг/кг в сутки, 410 мкг/кг в сутки, 415 мкг/кг в сутки, 425 мкг/кг в сутки, 430 мкг/кг в сутки, 435 мкг/кг в сутки, 440 мкг/кг в сутки, 445 мкг/кг в сутки, 450 мкг/кг в сутки, 210 мкг/кг в сутки, 300 мкг/кг в сутки, 400 мкг/кг в сутки, 405 мкг/кг в сутки, 410 мкг/кг в сутки, 415 мкг/кг в сутки, 420 мкг/кг в

сутки, 425 мкг/кг в сутки, 430 мкг/кг в сутки, 435 мкг/кг в сутки, 440 мкг/кг в сутки, 445 мкг/кг в сутки, 450 мкг/кг в сутки, 455 мкг/кг в сутки, 460 мкг/кг в сутки, 465 мкг/кг в сутки, 470 мкг/кг в сутки, 475 мкг/кг в сутки, 480 мкг/кг в сутки, 485 мкг/кг в сутки, 490 мкг/кг в сутки, 495 мкг/кг в сутки, 500 мкг/кг в сутки, 505 мкг/кг в сутки, 510 мкг/кг в сутки, 505 мкг/кг в сутки, 515 мкг/кг в сутки, 520 мкг/кг в сутки, 525 мкг/кг в сутки, 530 мкг/кг в сутки, 545 мкг/кг в сутки, 550 мкг/кг в сутки, 555 мкг/кг в сутки, 560 мкг/кг в сутки, 565 мкг/кг в сутки, 570 мкг/кг в сутки, 575 мкг/кг в сутки, 580 мкг/кг в сутки, 585 мкг/кг в сутки, 590 мкг/кг в сутки, 595 мкг/кг в сутки, 600 мкг/кг в сутки, 605 мкг/кг в сутки, 610 мкг/кг в сутки, 615 мкг/кг в сутки, 620 мкг/кг в сутки, 625 мкг/кг в сутки, 630 мкг/кг в сутки, 635 мкг/кг в сутки, 640 мкг/кг в сутки, 645 мкг/кг в сутки, 650 мкг/кг в сутки, 655 мкг/кг в сутки, 660 мкг/кг в сутки, 665 мкг/кг в сутки, 670 мкг/кг в сутки, 675 мкг/кг в сутки, 680 мкг/кг в сутки, 685 мкг/кг в сутки, 690 мкг/кг в сутки, 695 мкг/кг в сутки, 700 мкг/кг в сутки, 705 мкг/кг в сутки, 710 мкг/кг в сутки, 715 мкг/кг в сутки, 720 мкг/кг в сутки, 725 мкг/кг в сутки, 730 мкг/кг в сутки, 735 мкг/кг в сутки, 740 мкг/кг в сутки, 745 мкг/кг в сутки, 750 мкг/кг в сутки, 755 мкг/кг в сутки, 760 мкг/кг в сутки, 765 мкг/кг в сутки, 770 мкг/кг в сутки, 775 мкг/кг в сутки, 780 мкг/кг в сутки, 785 мкг/кг в сутки, 790 мкг/кг в сутки, 795 мкг/кг в сутки, 800 мкг/кг в сутки, 805 мкг/кг в сутки, 810 мкг/кг в сутки, 815 мкг/кг в сутки, 820 мкг/кг в сутки, 825 мкг/кг в сутки, 830 мкг/кг в сутки, 835 мкг/кг в сутки, 840 мкг/кг в сутки, 845 мкг/кг в сутки, 850 мкг/кг в сутки, 855 мкг/кг в сутки, 860 мкг/кг в сутки, 865 мкг/кг в сутки, 870 мкг/кг в сутки, 875 мкг/кг в сутки, 880 мкг/кг в сутки, 885 мкг/кг в сутки, 890 мкг/кг в сутки, 895 мкг/кг в сутки, 900 мкг/кг в сутки, 905 мкг/кг в сутки, 910 мкг/кг в сутки, 915 мкг/кг в сутки, 920 мкг/кг в сутки, 925 мкг/кг в сутки, 930 мкг/кг в сутки, 935 мкг/кг в сутки, 940 мкг/кг в сутки, 945 мкг/кг в сутки, 950 мкг/кг в сутки, 955 мкг/кг в сутки, 960 мкг/кг в сутки, 965 мкг/кг в сутки, 970 мкг/кг в сутки, 975 мкг/кг в сутки, 980 мкг/кг в сутки, 985 мкг/кг в сутки, 990 мкг/кг в сутки, 995 мкг/кг в сутки или 1000 мкг/кг в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 (например, G α - β или G α - β T, такой как немодифицированный G α - β или G α - β T) вводят донору в дозе приблизительно от 50 мкг/кг в сутки приблизительно до 300 мкг/кг в сутки, например, в дозе приблизительно от 100 мкг/кг в сутки приблизительно до 250 мкг/кг в сутки или приблизительно от 125 мкг/кг в сутки приблизительно до 225 мкг/кг в сутки или приблизительно от 125 мкг/кг в сутки приблизительно до 175 мкг/кг в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 (например, G α - β или G α - β T, такой как немодифицированный G α - β или G α - β T) вводят донору в дозе приблизительно 150 мкг/кг в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 может быть введен в виде однократной дозы. Согласно другим вариантам осуществления, the CXCR2 agonist может быть введен в виде двух или более доз.

[0048] Согласно некоторым вариантам осуществления, эквивалентная доза для человека (HED) может быть получена исходя из данных по дозированному введению животным с использованием коэффициента пересчета. Например, в документе Nair and Jacob, *J. Basic Clin. Pharma.* (2016) 7:27-31 раскрыты способы межвидовой экстраполяции

доз. Например, согласно одному неограничивающему примеру, HED может быть получена исходя из дозы для макак-резус путем умножения дозы для макак-резус приблизительно на 0,324.

[0049] Согласно некоторым вариантам осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения, агонист CXCR2 (например, G α - β или G α - β T, такой как немодифицированный G α - β или G α - β T) вводят донору внутривенно.

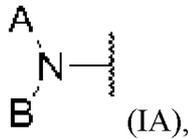
[0050] Согласно некоторым вариантам осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения, антагонист CXCR4 представляет собой соединение, представленное формулой (I)

Z-линкер-Z' (I)

или его фармацевтически приемлемую соль, где Z представляет собой:

(i) циклический полиамин, содержащий от 9 до 32 кольцевых атомов, где от 2 до 8 кольцевых атомов представляют собой атомы азота, отделенные друг от друга 2 или более атомами углерода; или

(ii) амин, представленный формулой (IA)

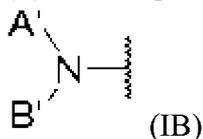


где A содержит моноциклическую или бициклическую конденсированную кольцевую систему, содержащую по меньшей мере один атом азота, и B представляет собой H или заместитель, состоящий из 1-20 атомов;

и где Z' представляет собой:

(i) циклический полиамин, содержащий от 9 до 32 кольцевых атомов, где от 2 до 8 кольцевых атомов представляют собой атомы азота, отделенные друг от друга 2 или более атомами углерода;

(ii) амин, представленный формулой (IB)



где A' содержит моноциклическую или бициклическую конденсированную кольцевую систему, содержащую по меньшей мере один атом азота, и B' представляет собой H или заместитель, состоящий из 1-20 атомов; или

(iii) заместитель, представленный формулой (IC)



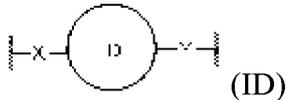
где каждый R независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, n равен 1 или 2, и X представляет собой гетероарильную группу или меркаптан;

где линкер представляет собой связь, необязательно замещенный C₁-C₆алкилен, необязательно замещенный C₁-C₆гетероалкилен, необязательно замещенный C₂-C₆алкенилен, необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкенилен, необязательно

замещенный C₂-C₆алкинилен, необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкинилен, необязательно замещенный циклоалкилен, необязательно замещенный гетероциклоалкилен, необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероарилен.

[0051] Согласно некоторым вариантам осуществления, каждый Z и Z' независимо представляют собой циклический полиамин, содержащий от 9 до 32 кольцевых атомов, из которых от 2 до 8 атомов представляют собой атомы азота, разделенные друг от друга 2 или более атомами углерода. Z и Z' могут представлять собой идентичные заместители. Согласно некоторым вариантам осуществления, Z и/или Z' представляет собой циклический полиамин, содержащий от 10 до 24 кольцевых атомов, такой как циклический полиамин, содержащий 14 кольцевых атомов. Согласно некоторым вариантам осуществления, Z содержит 4 атома азота. Z и/или Z' могут представлять собой, например, 1,4,8,11-тетраазоциклотетрадекан.

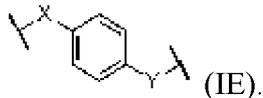
[0052] Согласно некоторым вариантам осуществления, линкер представлен формулой (ID)



где кольцо D представляет собой необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу; и

каждый X и Y независимо представляют собой необязательно замещенный C₁-C₆алкилен, необязательно замещенный C₁-C₆гетероалкилен, необязательно замещенный C₂-C₆алкенилен, необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкенилен, необязательно замещенный C₂-C₆алкинилен или необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкинилен.

Согласно некоторым вариантам осуществления, линкер представлен формулой (IE)



где кольцо D представляет собой необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу; и

каждый X и Y независимо представляют собой необязательно замещенный C₁-C₆алкилен, необязательно замещенный C₁-C₆гетероалкилен, необязательно замещенный C₂-C₆алкенилен, необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкенилен, необязательно замещенный C₂-C₆алкинилен или необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкинилен.

[0053] Согласно некоторым вариантам осуществления, каждый X и Y независимо представляют собой необязательно замещенный C₁-C₆алкилен. Согласно некоторым вариантам осуществления, X и Y представляют собой идентичные заместители, такие как идентичные алкиленовые заместители (например, метиленовый, этиленовый, пропиленовый или бутиленовый заместители).

[0054] Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 представляет собой плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 (например, плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль) вводят донору подкожно. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 (например, плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль) вводят донору в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 500 мкг/кг, например, в дозе приблизительно 50 мкг/кг, 55 мкг/кг, 60 мкг/кг, 65 мкг/кг, 70 мкг/кг, 75 мкг/кг, 80 мкг/кг, 85 мкг/кг, 90 мкг/кг, 95 мкг/кг, 100 мкг/кг, 105 мкг/кг, 110 мкг/кг, 115 мкг/кг, 120 мкг/кг, 125 мкг/кг, 130 мкг/кг, 135 мкг/кг, 140 мкг/кг, 145 мкг/кг, 150 мкг/кг, 155 мкг/кг, 160 мкг/кг, 165 мкг/кг, 170 мкг/кг, 175 мкг/кг, 180 мкг/кг, 185 мкг/кг, 190 мкг/кг, 195 мкг/кг, 200 мкг/кг, 205 мкг/кг, 210 мкг/кг, 215 мкг/кг, 220 мкг/кг, 225 мкг/кг, 230 мкг/кг, 235 мкг/кг, 240 мкг/кг, 245 мкг/кг, 250 мкг/кг, 255 мкг/кг, 260 мкг/кг, 265 мкг/кг, 270 мкг/кг, 275 мкг/кг, 280 мкг/кг, 285 мкг/кг, 290 мкг/кг, 295 мкг/кг, 300 мкг/кг, 305 мкг/кг, 310 мкг/кг, 315 мкг/кг, 320 мкг/кг, 325 мкг/кг, 330 мкг/кг, 335 мкг/кг, 340 мкг/кг, 345 мкг/кг, 350 мкг/кг, 355 мкг/кг, 360 мкг/кг, 365 мкг/кг, 370 мкг/кг, 375 мкг/кг, 380 мкг/кг, 385 мкг/кг, 390 мкг/кг, 395 мкг/кг, 400 мкг/кг, 405 мкг/кг, 410 мкг/кг, 415 мкг/кг, 420 мкг/кг, 425 мкг/кг, 430 мкг/кг, 435 мкг/кг, 440 мкг/кг, 445 мкг/кг, 450 мкг/кг, 455 мкг/кг, 460 мкг/кг, 465 мкг/кг, 470 мкг/кг, 475 мкг/кг, 480 мкг/кг, 485 мкг/кг, 490 мкг/кг, 495 мкг/кг или 500 мкг/кг. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 (например, плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль) вводят донору в дозе приблизительно от 200 мкг/кг приблизительно до 300 мкг/кг, например, в дозе приблизительно 240 мкг/кг.

[0055] Например, согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 (например, плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль) вводят донору в дозе приблизительно от 50 мкг/кг в сутки приблизительно до 500 мкг/кг в сутки, например, в дозе приблизительно 50 мкг/кг в сутки, 55 мкг/кг в сутки, 60 мкг/кг в сутки, 65 мкг/кг в сутки, 70 мкг/кг в сутки, 75 мкг/кг в сутки, 80 мкг/кг в сутки, 85 мкг/кг в сутки, 90 мкг/кг в сутки, 95 мкг/кг в сутки, 100 мкг/кг в сутки, 105 мкг/кг в сутки, 110 мкг/кг в сутки, 115 мкг/кг в сутки, 120 мкг/кг в сутки, 125 мкг/кг в сутки, 130 мкг/кг в сутки, 135 мкг/кг в сутки, 140 мкг/кг в сутки, 145 мкг/кг в сутки, 150 мкг/кг в сутки, 155 мкг/кг в сутки, 160 мкг/кг в сутки, 165 мкг/кг в сутки, 170 мкг/кг в сутки, 175 мкг/кг в сутки, 180 мкг/кг в сутки, 185 мкг/кг в сутки, 190 мкг/кг в сутки, 195 мкг/кг в сутки, 200 мкг/кг в сутки, 205 мкг/кг в сутки, 210 мкг/кг в сутки, 215 мкг/кг в сутки, 220 мкг/кг в сутки, 225 мкг/кг в сутки, 230 мкг/кг в сутки, 235 мкг/кг в сутки, 240 мкг/кг в сутки, 245 мкг/кг в сутки, 250 мкг/кг в сутки, 255 мкг/кг в сутки, 260 мкг/кг в сутки, 265 мкг/кг в сутки, 270 мкг/кг в сутки, 275 мкг/кг в сутки, 280 мкг/кг в сутки, 285 мкг/кг в сутки, 290 мкг/кг в сутки, 295 мкг/кг в сутки, 300 мкг/кг в сутки, 305 мкг/кг в сутки, 310 мкг/кг в сутки, 315 мкг/кг в сутки, 320 мкг/кг в сутки, 325 мкг/кг в сутки, 330 мкг/кг в сутки, 335 мкг/кг в сутки, 340 мкг/кг в сутки, 345 мкг/кг в сутки, 350 мкг/кг в сутки, 355 мкг/кг в сутки, 360 мкг/кг в сутки, 365 мкг/кг в сутки, 370 мкг/кг в сутки, 375 мкг/кг в сутки, 380 мкг/кг в сутки, 385 мкг/кг в сутки, 390 мкг/кг в сутки,

395 мкг/кг в сутки, 400 мкг/кг в сутки, 405 мкг/кг в сутки, 410 мкг/кг в сутки, 415 мкг/кг в сутки, 420 мкг/кг в сутки, 425 мкг/кг в сутки, 430 мкг/кг в сутки, 435 мкг/кг в сутки, 440 мкг/кг в сутки, 445 мкг/кг в сутки, 450 мкг/кг в сутки, 455 мкг/кг в сутки, 460 мкг/кг в сутки, 465 мкг/кг в сутки, 470 мкг/кг в сутки, 475 мкг/кг в сутки, 480 мкг/кг в сутки, 485 мкг/кг в сутки, 490 мкг/кг в сутки, 495 мкг/кг в сутки или 500 мкг/кг в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 (например, плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль) вводят донору в дозе приблизительно от 200 мкг/кг в сутки приблизительно до 300 мкг/кг в сутки, например, в дозе приблизительно 240 мкг/кг в сутки. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 может быть введен в виде однократной дозы. Согласно другим вариантам осуществления, антагонист CXCR4 может быть введен в виде двух или более доз.

[0056] Согласно некоторым вариантам осуществления любого из описанных выше аспектов настоящего изобретения, агонист CXCR2 и антагонист CXCR4 вводят донору параллельно. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 вводят донору до введения агониста CXCR2. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 может быть введен донору в диапазоне приблизительно от 1 минуты приблизительно до 180 минут до введения агониста CXCR2, например, приблизительно от 15 минут приблизительно до 180 минут, приблизительно от 30 минут приблизительно до 180 минут, приблизительно от 40 минут приблизительно до 160 минут, приблизительно от 50 минут приблизительно до 150 минут, приблизительно от 60 минут приблизительно до 140 минут, приблизительно от 70 минут приблизительно до 130 минут, приблизительно от 60 минут приблизительно до 120 минут, приблизительно от 70 минут приблизительно до 110 минут или приблизительно от 80 минут приблизительно до 100 минут (например, приблизительно за 30 минут, приблизительно за 35 минут, приблизительно за 40 минут, приблизительно за 45 минут, приблизительно за 50 минут, приблизительно за 55 минут, приблизительно за 60 минут, приблизительно за 65 минут, приблизительно за 70 минут, приблизительно за 75 минут, приблизительно за 80 минут, приблизительно за 85 минут, приблизительно за 90 минут, приблизительно за 95 минут, приблизительно за 100 минут, приблизительно за 105 минут, приблизительно за 110 минут, приблизительно за 115 минут, приблизительно за 120 минут, приблизительно за 125 минут, приблизительно за 130 минут, приблизительно за 135 минут, приблизительно за 140 минут, приблизительно за 145 минут, приблизительно за 150 минут, приблизительно за 155 минут, приблизительно за 160 минут, приблизительно за 165 минут, приблизительно за 170 минут, приблизительно за 175 минут или приблизительно за 180 минут) до введения агониста CXCR2. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 вводят донору в диапазоне приблизительно от 30 минут приблизительно до 60 минут до введения агониста CXCR2 (например, приблизительно за 30 минут, приблизительно за 35 минут, приблизительно за 40 минут, приблизительно за 45 минут, приблизительно за 50 минут, приблизительно за 55 минут или приблизительно за 60 минут до введения агониста CXCR2). Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 может быть введен донору приблизительно за 45 минут

до введения агониста CXCR2.

[0057] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в себя популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего (например, донора-человека), в которой соотношение CD34⁺ клеток и лейкоцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0008 приблизительно до 0,0021. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и лейкоцитов может составлять приблизительно 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224 или 0,00225. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и лейкоцитов составляет приблизительно от 0,0010 приблизительно до 0,0018, например, соотношение CD34⁺ клеток и лейкоцитов составляет приблизительно 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179 или 0,00180. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и лейкоцитов составляет приблизительно 0,0014.

[0058] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в себя популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего (например, донора-человека), в которой соотношение CD34⁺ клеток и нейтрофилов в популяции составляет приблизительно от 0,0018 приблизительно до 0,0058. Согласно некоторым

вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и нейтрофилов может составлять приблизительно 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00377, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00400, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434, 0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438, 0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443, 0,00444, 0,00445, 0,00446, 0,00447, 0,00448, 0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454, 0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458, 0,00459, 0,00460, 0,00461, 0,00462, 0,00463, 0,00464, 0,00465, 0,00466, 0,00467, 0,00468, 0,00469, 0,00470, 0,00471, 0,00472, 0,00473, 0,00474, 0,00475, 0,00476, 0,00477, 0,00478, 0,00479, 0,00480, 0,00481, 0,00482, 0,00483, 0,00484, 0,00485, 0,00486, 0,00487, 0,00488, 0,00489, 0,00490, 0,00491, 0,00492, 0,00493, 0,00494, 0,00495, 0,00496, 0,00497, 0,00498, 0,00499, 0,00500, 0,00501, 0,00502, 0,00503, 0,00504, 0,00505, 0,00506, 0,00507, 0,00508, 0,00509, 0,00510, 0,00511, 0,00512, 0,00513, 0,00514, 0,00515, 0,00516, 0,00517, 0,00518, 0,00519, 0,00520, 0,00521, 0,00522, 0,00523, 0,00524, 0,00525, 0,00526, 0,00527, 0,00528, 0,00529, 0,00530, 0,00531, 0,00532, 0,00533, 0,00534, 0,00535, 0,00536, 0,00537, 0,00538, 0,00539, 0,00540, 0,00541, 0,00542, 0,00543, 0,00544, 0,00545, 0,00546, 0,00547, 0,00548, 0,00549, 0,00550, 0,00551, 0,00552, 0,00553, 0,00554, 0,00555, 0,00556, 0,00557, 0,00558, 0,00559, 0,00560, 0,00561, 0,00562, 0,00563, 0,00564, 0,00565, 0,00566,

0,00567, 0,00568, 0,00569, 0,00570, 0,00571, 0,00572, 0,00573, 0,00574, 0,00575, 0,00576, 0,00577, 0,00578, 0,00579 или 0,00580. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и нейтрофилов составляет приблизительно от 0,0026 приблизительно до 0,0046, например, соотношение CD34⁺ клеток и нейтрофилов составляет приблизительно 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00377, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00400, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434, 0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438, 0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443, 0,00444, 0,00445, 0,00446, 0,00447, 0,00448, 0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454, 0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458, 0,00459 или 0,00460. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и нейтрофилов составляет приблизительно 0,0036.

[0059] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в себя популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего (например, донора-человека), в которой соотношение CD34⁺ клеток и лимфоцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0021 приблизительно до 0,0094. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и лимфоцитов может составлять приблизительно 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287,

0,00687, 0,00688, 0,00689, 0,00690, 0,00691, 0,00692, 0,00693, 0,00694, 0,00695, 0,00696,
0,00697, 0,00698, 0,00699, 0,00700, 0,00701, 0,00702, 0,00703, 0,00704, 0,00705, 0,00706,
0,00707, 0,00708, 0,00709, 0,00710, 0,00711, 0,00712, 0,00713, 0,00714, 0,00715, 0,00716,
0,00717, 0,00718, 0,00719, 0,00720, 0,00721, 0,00722, 0,00723, 0,00724, 0,00725, 0,00726,
0,00727, 0,00728, 0,00729, 0,00730, 0,00731, 0,00732, 0,00733, 0,00734, 0,00735, 0,00736,
0,00737, 0,00738, 0,00739, 0,00740, 0,00741, 0,00742, 0,00743, 0,00744, 0,00745, 0,00746,
0,00747, 0,00748, 0,00749, 0,00750, 0,00751, 0,00752, 0,00753, 0,00754, 0,00755, 0,00756,
0,00757, 0,00758, 0,00759, 0,00760, 0,00761, 0,00762, 0,00763, 0,00764, 0,00765, 0,00766,
0,00767, 0,00768, 0,00769, 0,00770, 0,00771, 0,00772, 0,00773, 0,00774, 0,00775, 0,00776,
0,00777, 0,00778, 0,00779, 0,00780, 0,00781, 0,00782, 0,00783, 0,00784, 0,00785, 0,00786,
0,00787, 0,00788, 0,00789, 0,00790, 0,00791, 0,00792, 0,00793, 0,00794, 0,00795, 0,00796,
0,00797, 0,00798, 0,00799, 0,00800, 0,00801, 0,00802, 0,00803, 0,00804, 0,00805, 0,00806,
0,00807, 0,00808, 0,00809, 0,00810, 0,00811, 0,00812, 0,00813, 0,00814, 0,00815, 0,00816,
0,00817, 0,00818, 0,00819, 0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826,
0,00827, 0,00828, 0,00829, 0,00830, 0,00831, 0,00832, 0,00833, 0,00834, 0,00835, 0,00836,
0,00837, 0,00838, 0,00839, 0,00840, 0,00841, 0,00842, 0,00843, 0,00844, 0,00845, 0,00846,
0,00847, 0,00848, 0,00849, 0,00850, 0,00851, 0,00852, 0,00853, 0,00854, 0,00855, 0,00856,
0,00857, 0,00858, 0,00859, 0,00860, 0,00861, 0,00862, 0,00863, 0,00864, 0,00865, 0,00866,
0,00867, 0,00868, 0,00869, 0,00870, 0,00871, 0,00872, 0,00873, 0,00874, 0,00875, 0,00876,
0,00877, 0,00878, 0,00879, 0,00880, 0,00881, 0,00882, 0,00883, 0,00884, 0,00885, 0,00886,
0,00887, 0,00888, 0,00889, 0,00890, 0,00891, 0,00892, 0,00893, 0,00894, 0,00895, 0,00896,
0,00897, 0,00898, 0,00899, 0,00900, 0,00901, 0,00902, 0,00903, 0,00904, 0,00905, 0,00906,
0,00907, 0,00908, 0,00909, 0,00910, 0,00911, 0,00912, 0,00913, 0,00914, 0,00915, 0,00916,
0,00917, 0,00918, 0,00919, 0,00920, 0,00921, 0,00922, 0,00923, 0,00924, 0,00925, 0,00926,
0,00927, 0,00928, 0,00929, 0,00930, 0,00931, 0,00932, 0,00933, 0,00934, 0,00935, 0,00936,
0,00937, 0,00938, 0,00939 или 0,00940. Согласно некоторым вариантам осуществления,
соотношение CD34⁺ клеток и лимфоцитов составляет приблизительно от 0,0025
приблизительно до 0,0035, например, соотношение CD34⁺ клеток и лимфоцитов составляет
приблизительно 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257,
0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267,
0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277,
0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287,
0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297,
0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306,
0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316,
0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326,
0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336,
0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346,
0,00347, 0,00348, 0,00349 или 0,00350. Согласно некоторым вариантам осуществления,
соотношение CD34⁺ клеток и лимфоцитов составляет приблизительно 0,0031.

[0060] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в себя популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего (например, донора-человека), в которой соотношение CD34⁺ клеток и моноцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0071 приблизительно до 0,0174. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и моноцитов может составлять приблизительно 0,00710, 0,00711, 0,00712, 0,00713, 0,00714, 0,00715, 0,00716, 0,00717, 0,00718, 0,00719, 0,00720, 0,00721, 0,00722, 0,00723, 0,00724, 0,00725, 0,00726, 0,00727, 0,00728, 0,00729, 0,00730, 0,00731, 0,00732, 0,00733, 0,00734, 0,00735, 0,00736, 0,00737, 0,00738, 0,00739, 0,00740, 0,00741, 0,00742, 0,00743, 0,00744, 0,00745, 0,00746, 0,00747, 0,00748, 0,00749, 0,00750, 0,00751, 0,00752, 0,00753, 0,00754, 0,00755, 0,00756, 0,00757, 0,00758, 0,00759, 0,00760, 0,00761, 0,00762, 0,00763, 0,00764, 0,00765, 0,00766, 0,00767, 0,00768, 0,00769, 0,00770, 0,00771, 0,00772, 0,00773, 0,00774, 0,00775, 0,00776, 0,00777, 0,00778, 0,00779, 0,00780, 0,00781, 0,00782, 0,00783, 0,00784, 0,00785, 0,00786, 0,00787, 0,00788, 0,00789, 0,00790, 0,00791, 0,00792, 0,00793, 0,00794, 0,00795, 0,00796, 0,00797, 0,00798, 0,00799, 0,00800, 0,00801, 0,00802, 0,00803, 0,00804, 0,00805, 0,00806, 0,00807, 0,00808, 0,00809, 0,00810, 0,00811, 0,00812, 0,00813, 0,00814, 0,00815, 0,00816, 0,00817, 0,00818, 0,00819, 0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826, 0,00827, 0,00828, 0,00829, 0,00830, 0,00831, 0,00832, 0,00833, 0,00834, 0,00835, 0,00836, 0,00837, 0,00838, 0,00839, 0,00840, 0,00841, 0,00842, 0,00843, 0,00844, 0,00845, 0,00846, 0,00847, 0,00848, 0,00849, 0,00850, 0,00851, 0,00852, 0,00853, 0,00854, 0,00855, 0,00856, 0,00857, 0,00858, 0,00859, 0,00860, 0,00861, 0,00862, 0,00863, 0,00864, 0,00865, 0,00866, 0,00867, 0,00868, 0,00869, 0,00870, 0,00871, 0,00872, 0,00873, 0,00874, 0,00875, 0,00876, 0,00877, 0,00878, 0,00879, 0,00880, 0,00881, 0,00882, 0,00883, 0,00884, 0,00885, 0,00886, 0,00887, 0,00888, 0,00889, 0,00890, 0,00891, 0,00892, 0,00893, 0,00894, 0,00895, 0,00896, 0,00897, 0,00898, 0,00899, 0,00900, 0,00901, 0,00902, 0,00903, 0,00904, 0,00905, 0,00906, 0,00907, 0,00908, 0,00909, 0,00910, 0,00911, 0,00912, 0,00913, 0,00914, 0,00915, 0,00916, 0,00917, 0,00918, 0,00919, 0,00920, 0,00921, 0,00922, 0,00923, 0,00924, 0,00925, 0,00926, 0,00927, 0,00928, 0,00929, 0,00930, 0,00931, 0,00932, 0,00933, 0,00934, 0,00935, 0,00936, 0,00937, 0,00938, 0,00939, 0,00940, 0,00941, 0,00942, 0,00943, 0,00944, 0,00945, 0,00946, 0,00947, 0,00948, 0,00949, 0,00950, 0,00951, 0,00952, 0,00953, 0,00954, 0,00955, 0,00956, 0,00957, 0,00958, 0,00959, 0,00960, 0,00961, 0,00962, 0,00963, 0,00964, 0,00965, 0,00966, 0,00967, 0,00968, 0,00969, 0,00970, 0,00971, 0,00972, 0,00973, 0,00974, 0,00975, 0,00976, 0,00977, 0,00978, 0,00979, 0,00980, 0,00981, 0,00982, 0,00983, 0,00984, 0,00985, 0,00986, 0,00987, 0,00988, 0,00989, 0,00990, 0,00991, 0,00992, 0,00993, 0,00994, 0,00995, 0,00996, 0,00997, 0,00998, 0,00999, 0,0100, 0,0101, 0,0103, 0,0104, 0,0105, 0,0106, 0,0107, 0,0108, 0,0109, 0,0110, 0,0111, 0,0112, 0,0113, 0,0114, 0,0115, 0,0116, 0,0117, 0,0118, 0,0119, 0,0120, 0,0121, 0,0122, 0,0123, 0,0124, 0,0125, 0,0126, 0,0127, 0,0128, 0,0129, 0,0130, 0,0131, 0,0132, 0,0133, 0,0134, 0,0135, 0,0136, 0,0137, 0,0138, 0,0139, 0,0140, 0,0141, 0,0142, 0,0143, 0,0144, 0,0145, 0,0146, 0,0147, 0,0148, 0,0149, 0,0150, 0,0151, 0,0152, 0,0153, 0,0154, 0,0155, 0,0156, 0,0157,

0,0158, 0,0159, 0,0160, 0,0161, 0,0162, 0,0163, 0,0164, 0,0165, 0,0166, 0,0167, 0,0168, 0,0169, 0,0170, 0,0171, 0,0172, 0,0173 или 0,0174. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и моноцитов составляет приблизительно от 0,0100 приблизительно до 0,0140, например, соотношение CD34⁺ клеток и моноцитов составляет приблизительно 0,0100, 0,0101, 0,0103, 0,0104, 0,0105, 0,0106, 0,0107, 0,0108, 0,0109, 0,0110, 0,0111, 0,0112, 0,0113, 0,0114, 0,0115, 0,0116, 0,0117, 0,0118, 0,0119, 0,0120, 0,0121, 0,0122, 0,0123, 0,0124, 0,0125, 0,0126, 0,0127, 0,0128, 0,0129, 0,0130, 0,0131, 0,0132, 0,0133, 0,0134, 0,0135, 0,0136, 0,0137, 0,0138, 0,0139 или 0,0140. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ клеток и моноцитов составляет приблизительно 0,0118.

[0061] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в себя популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего (например, донора-человека), в которой встречаемость CD34⁺ клеток в популяции составляет приблизительно от 0,051% приблизительно до 0,140%. Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция клеток может характеризоваться встречаемостью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно 0,051%, 0,052%, 0,053%, 0,054%, 0,055%, 0,056%, 0,057%, 0,058%, 0,059%, 0,060%, 0,061%, 0,062%, 0,063%, 0,064%, 0,065%, 0,066%, 0,067%, 0,068%, 0,069%, 0,070%, 0,071%, 0,072%, 0,073%, 0,074%, 0,075%, 0,076%, 0,077%, 0,078%, 0,079%, 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%, 0,085%, 0,086%, 0,087%, 0,088%, 0,089%, 0,090%, 0,091%, 0,092%, 0,093%, 0,094%, 0,095%, 0,096%, 0,097%, 0,098%, 0,099%, 0,100%, 0,101%, 0,102%, 0,103%, 0,104%, 0,105%, 0,106%, 0,107%, 0,108%, 0,109%, 0,110%, 0,111%, 0,112%, 0,113%, 0,114%, 0,115%, 0,116%, 0,117%, 0,118%, 0,119%, 0,120%, 0,121%, 0,122%, 0,123%, 0,124%, 0,125%, 0,126%, 0,127%, 0,128%, 0,129%, 0,130%, 0,131%, 0,132%, 0,133%, 0,134%, 0,135%, 0,136%, 0,137%, 0,138%, 0,139% или 0,140%. Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция клеток характеризуется встречаемостью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 0,080% приблизительно до 0,120%, например, встречаемостью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%, 0,085%, 0,086%, 0,087%, 0,088%, 0,089%, 0,090%, 0,091%, 0,092%, 0,093%, 0,094%, 0,095%, 0,096%, 0,097%, 0,098%, 0,099%, 0,100%, 0,101%, 0,102%, 0,103%, 0,104%, 0,105%, 0,106%, 0,107%, 0,108%, 0,109%, 0,110%, 0,111%, 0,112%, 0,113%, 0,114%, 0,115%, 0,116%, 0,117%, 0,118%, 0,119% или 0,120%. Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция клеток характеризуется встречаемостью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно 0,097%.

[0062] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в себя популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего (например, донора-человека), в которой соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лейкоцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0003 приблизительно до 0,0016. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и

лейкоцитов может составлять приблизительно 0,00030, 0,00031, 0,00032, 0,00033, 0,00034, 0,00035, 0,00036, 0,00037, 0,00038, 0,00039, 0,00040, 0,00041, 0,00042, 0,00043, 0,00044, 0,00045, 0,00046, 0,00047, 0,00048, 0,00049, 0,00050, 0,00051, 0,00052, 0,00053, 0,00054, 0,00055, 0,00056, 0,00057, 0,00058, 0,00059, 0,00060, 0,00061, 0,00062, 0,00063, 0,00064, 0,00065, 0,00066, 0,00067, 0,00068, 0,00069, 0,00070, 0,00071, 0,00072, 0,00073, 0,00074, 0,00075, 0,00076, 0,00077, 0,00078, 0,00079, 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159 или 0,00160. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и лейкоцитов составляет приблизительно от 0,0006 приблизительно до 0,0012, например, соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и лейкоцитов составляет приблизительно 0,00060, 0,00061, 0,00062, 0,00063, 0,00064, 0,00065, 0,00066, 0,00067, 0,00068, 0,00069, 0,00070, 0,00071, 0,00072, 0,00073, 0,00074, 0,00075, 0,00076, 0,00077, 0,00078, 0,00079, 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119 или 0,00120. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и лейкоцитов составляет приблизительно 0,0009.

[0063] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в себя популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего (например, донора-человека), в которой соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и нейтрофилов в популяции составляет приблизительно от 0,0007 приблизительно до 0,0043. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и нейтрофилов может составлять приблизительно 0,00070, 0,00071, 0,00072, 0,00073, 0,00074, 0,00075, 0,00076, 0,00077, 0,00078, 0,00079, 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154,

0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164,
0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174,
0,00175, 0,00176, 0,00177, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184,
0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194,
0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204,
0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214,
0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224,
0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234,
0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244,
0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254,
0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264,
0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274,
0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284,
0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294,
0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303,
0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313,
0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323,
0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333,
0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343,
0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353,
0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363,
0,00364, 0,00365, 0,00366, 0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373,
0,00374, 0,00375, 0,00376, 0,00377, 0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383,
0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387, 0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393,
0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397, 0,00398, 0,00399, 0,00400, 0,00401, 0,00402, 0,00403,
0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408, 0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413,
0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418, 0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423,
0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428, 0,00429 или 0,00430. Согласно некоторым
вариантам осуществления, соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и нейтрофилов
составляет приблизительно от 0,0014 приблизительно до 0,0034, например, соотношение
 $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и нейтрофилов составляет приблизительно 0,00140, 0,00141,
0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151,
0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161,
0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171,
0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00177, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181,
0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191,
0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201,
0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211,
0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221,
0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231,

0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00277, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339 или 0,00340. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и нейтрофилов составляет приблизительно 0,0024.

[0064] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в себя популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего (например, донора-человека), в которой соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лимфоцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0008 приблизительно до 0,0069. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лимфоцитов может составлять приблизительно 0,00080, 0,00081, 0,00082, 0,00083, 0,00084, 0,00085, 0,00086, 0,00087, 0,00088, 0,00089, 0,00090, 0,00091, 0,00092, 0,00093, 0,00094, 0,00095, 0,00096, 0,00097, 0,00098, 0,00099, 0,00100, 0,00101, 0,00102, 0,00103, 0,00104, 0,00105, 0,00106, 0,00107, 0,00108, 0,00109, 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286,

0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296,
0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306,
0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316,
0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326,
0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336,
0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346,
0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356,
0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364, 0,00365, 0,00366,
0,00367, 0,00368, 0,00369, 0,00370, 0,00371, 0,00372, 0,00373, 0,00374, 0,00375, 0,00376,
0,00378, 0,00379, 0,00380, 0,00381, 0,00382, 0,00383, 0,00384, 0,00385, 0,00386, 0,00387,
0,00388, 0,00389, 0,00390, 0,00391, 0,00392, 0,00393, 0,00394, 0,00395, 0,00396, 0,00397,
0,00398, 0,00399, 0,00401, 0,00402, 0,00403, 0,00404, 0,00405, 0,00406, 0,00407, 0,00408,
0,00409, 0,00410, 0,00411, 0,00412, 0,00413, 0,00414, 0,00415, 0,00416, 0,00417, 0,00418,
0,00419, 0,00420, 0,00421, 0,00422, 0,00423, 0,00424, 0,00425, 0,00426, 0,00427, 0,00428,
0,00429, 0,00430, 0,00431, 0,00432, 0,00433, 0,00434, 0,00435, 0,00436, 0,00437, 0,00438,
0,00439, 0,00440, 0,00441, 0,00442, 0,00443, 0,00444, 0,00445, 0,00446, 0,00447, 0,00448,
0,00449, 0,00450, 0,00451, 0,00452, 0,00453, 0,00454, 0,00455, 0,00456, 0,00457, 0,00458,
0,00459, 0,00460, 0,00461, 0,00462, 0,00463, 0,00464, 0,00465, 0,00466, 0,00467, 0,00468,
0,00469, 0,00470, 0,00471, 0,00472, 0,00473, 0,00474, 0,00475, 0,00476, 0,00478, 0,00479,
0,00480, 0,00481, 0,00482, 0,00483, 0,00484, 0,00485, 0,00486, 0,00487, 0,00488, 0,00489,
0,00490, 0,00491, 0,00492, 0,00493, 0,00494, 0,00495, 0,00496, 0,00497, 0,00498, 0,00499,
0,00500, 0,00501, 0,00502, 0,00503, 0,00504, 0,00505, 0,00506, 0,00507, 0,00508, 0,00509,
0,00510, 0,00511, 0,00512, 0,00513, 0,00514, 0,00515, 0,00516, 0,00517, 0,00518, 0,00519,
0,00520, 0,00521, 0,00522, 0,00523, 0,00524, 0,00525, 0,00526, 0,00527, 0,00528, 0,00529,
0,00530, 0,00531, 0,00532, 0,00533, 0,00534, 0,00535, 0,00536, 0,00537, 0,00538, 0,00539,
0,00540, 0,00541, 0,00542, 0,00543, 0,00544, 0,00545, 0,00546, 0,00547, 0,00548, 0,00549,
0,00550, 0,00551, 0,00552, 0,00553, 0,00554, 0,00555, 0,00556, 0,00557, 0,00558, 0,00559,
0,00560, 0,00561, 0,00562, 0,00563, 0,00564, 0,00565, 0,00566, 0,00567, 0,00568, 0,00569,
0,00570, 0,00571, 0,00572, 0,00573, 0,00574, 0,00575, 0,00576, 0,00578, 0,00579, 0,00580,
0,00581, 0,00582, 0,00583, 0,00584, 0,00585, 0,00586, 0,00587, 0,00588, 0,00589, 0,00590,
0,00591, 0,00592, 0,00593, 0,00594, 0,00595, 0,00596, 0,00597, 0,00598, 0,00599, 0,00600,
0,00601, 0,00602, 0,00603, 0,00604, 0,00605, 0,00606, 0,00607, 0,00608, 0,00609, 0,00610,
0,00611, 0,00612, 0,00613, 0,00614, 0,00615, 0,00616, 0,00617, 0,00618, 0,00619, 0,00620,
0,00621, 0,00622, 0,00623, 0,00624, 0,00625, 0,00626, 0,00627, 0,00628, 0,00629, 0,00630,
0,00631, 0,00632, 0,00633, 0,00634, 0,00635, 0,00636, 0,00637, 0,00638, 0,00639, 0,00640,
0,00641, 0,00642, 0,00643, 0,00644, 0,00645, 0,00646, 0,00647, 0,00648, 0,00649, 0,00650,
0,00651, 0,00652, 0,00653, 0,00654, 0,00655, 0,00656, 0,00657, 0,00658, 0,00659, 0,00660,
0,00661, 0,00662, 0,00663, 0,00664, 0,00665, 0,00666, 0,00667, 0,00668, 0,00669, 0,00670,
0,00671, 0,00672, 0,00673, 0,00674, 0,00675, 0,00676, 0,00678, 0,00679, 0,00680, 0,00681,
0,00682, 0,00683, 0,00684, 0,00685, 0,00686, 0,00687, 0,00688, 0,00689 или 0,00690. Согласно

некоторым вариантам осуществления, соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и лимфоцитов составляет приблизительно от 0,0011 приблизительно до 0,0031, например, соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и лимфоцитов составляет приблизительно 0,00110, 0,00111, 0,00112, 0,00113, 0,00114, 0,00115, 0,00116, 0,00117, 0,00118, 0,00119, 0,00120, 0,00121, 0,00122, 0,00123, 0,00124, 0,00125, 0,00126, 0,00127, 0,00128, 0,00129, 0,00130, 0,00131, 0,00132, 0,00133, 0,00134, 0,00135, 0,00136, 0,00137, 0,00138, 0,00139, 0,00140, 0,00141, 0,00142, 0,00143, 0,00144, 0,00145, 0,00146, 0,00147, 0,00148, 0,00149, 0,00150, 0,00151, 0,00152, 0,00153, 0,00154, 0,00155, 0,00156, 0,00157, 0,00158, 0,00159, 0,00160, 0,00161, 0,00162, 0,00163, 0,00164, 0,00165, 0,00166, 0,00167, 0,00168, 0,00169, 0,00170, 0,00171, 0,00172, 0,00173, 0,00174, 0,00175, 0,00176, 0,00178, 0,00179, 0,00180, 0,00181, 0,00182, 0,00183, 0,00184, 0,00185, 0,00186, 0,00187, 0,00188, 0,00189, 0,00190, 0,00191, 0,00192, 0,00193, 0,00194, 0,00195, 0,00196, 0,00197, 0,00198, 0,00199, 0,00200, 0,00201, 0,00202, 0,00203, 0,00204, 0,00205, 0,00206, 0,00207, 0,00208, 0,00209, 0,00210, 0,00211, 0,00212, 0,00213, 0,00214, 0,00215, 0,00216, 0,00217, 0,00218, 0,00219, 0,00220, 0,00221, 0,00222, 0,00223, 0,00224, 0,00225, 0,00226, 0,00227, 0,00228, 0,00229, 0,00230, 0,00231, 0,00232, 0,00233, 0,00234, 0,00235, 0,00236, 0,00237, 0,00238, 0,00239, 0,00240, 0,00241, 0,00242, 0,00243, 0,00244, 0,00245, 0,00246, 0,00247, 0,00248, 0,00249, 0,00250, 0,00251, 0,00252, 0,00253, 0,00254, 0,00255, 0,00256, 0,00257, 0,00258, 0,00259, 0,00260, 0,00261, 0,00262, 0,00263, 0,00264, 0,00265, 0,00266, 0,00267, 0,00268, 0,00269, 0,00270, 0,00271, 0,00272, 0,00273, 0,00274, 0,00275, 0,00276, 0,00278, 0,00279, 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309 или 0,00310. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и лимфоцитов составляет приблизительно 0,0021.

[0065] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в себя популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего (например, донора-человека), в которой соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и моноцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0028 приблизительно до 0,0130. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и моноцитов может составлять приблизительно 0,00280, 0,00281, 0,00282, 0,00283, 0,00284, 0,00285, 0,00286, 0,00287, 0,00288, 0,00289, 0,00290, 0,00291, 0,00292, 0,00293, 0,00294, 0,00295, 0,00296, 0,00297, 0,00298, 0,00299, 0,00300, 0,00301, 0,00302, 0,00303, 0,00304, 0,00305, 0,00306, 0,00307, 0,00308, 0,00309, 0,00310, 0,00311, 0,00312, 0,00313, 0,00314, 0,00315, 0,00316, 0,00317, 0,00318, 0,00319, 0,00320, 0,00321, 0,00322, 0,00323, 0,00324, 0,00325, 0,00326, 0,00327, 0,00328, 0,00329, 0,00330, 0,00331, 0,00332, 0,00333, 0,00334, 0,00335, 0,00336, 0,00337, 0,00338, 0,00339, 0,00340, 0,00341, 0,00342, 0,00343, 0,00344, 0,00345, 0,00346, 0,00347, 0,00348, 0,00349, 0,00350, 0,00351, 0,00352, 0,00353, 0,00354, 0,00355, 0,00356, 0,00357, 0,00358, 0,00359, 0,00360, 0,00361, 0,00362, 0,00363, 0,00364,

0,00770, 0,00771, 0,00772, 0,00773, 0,00774, 0,00775, 0,00776, 0,00777, 0,00778, 0,00779,
0,00780, 0,00781, 0,00782, 0,00783, 0,00784, 0,00785, 0,00786, 0,00787, 0,00788, 0,00789,
0,00790, 0,00791, 0,00792, 0,00793, 0,00794, 0,00795, 0,00796, 0,00797, 0,00798, 0,00799,
0,00800, 0,00801, 0,00802, 0,00803, 0,00804, 0,00805, 0,00806, 0,00807, 0,00808, 0,00809,
0,00810, 0,00811, 0,00812, 0,00813, 0,00814, 0,00815, 0,00816, 0,00817, 0,00818, 0,00819,
0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826, 0,00827, 0,00828, 0,00829,
0,00830, 0,00831, 0,00832, 0,00833, 0,00834, 0,00835, 0,00836, 0,00837, 0,00838, 0,00839,
0,00840, 0,00841, 0,00842, 0,00843, 0,00844, 0,00845, 0,00846, 0,00847, 0,00848, 0,00849,
0,00850, 0,00851, 0,00852, 0,00853, 0,00854, 0,00855, 0,00856, 0,00857, 0,00858, 0,00859,
0,00860, 0,00861, 0,00862, 0,00863, 0,00864, 0,00865, 0,00866, 0,00867, 0,00868, 0,00869,
0,00870, 0,00871, 0,00872, 0,00873, 0,00874, 0,00875, 0,00876, 0,00877, 0,00878, 0,00879,
0,00880, 0,00881, 0,00882, 0,00883, 0,00884, 0,00885, 0,00886, 0,00887, 0,00888, 0,00889,
0,00890, 0,00891, 0,00892, 0,00893, 0,00894, 0,00895, 0,00896, 0,00897, 0,00898, 0,00899,
0,00900, 0,00901, 0,00902, 0,00903, 0,00904, 0,00905, 0,00906, 0,00907, 0,00908, 0,00909,
0,00910, 0,00911, 0,00912, 0,00913, 0,00914, 0,00915, 0,00916, 0,00917, 0,00918, 0,00919,
0,00920, 0,00921, 0,00922, 0,00923, 0,00924, 0,00925, 0,00926, 0,00927, 0,00928, 0,00929,
0,00930, 0,00931, 0,00932, 0,00933, 0,00934, 0,00935, 0,00936, 0,00937, 0,00938, 0,00939,
0,00940, 0,00941, 0,00942, 0,00943, 0,00944, 0,00945, 0,00946, 0,00947, 0,00948, 0,00949,
0,00950, 0,00951, 0,00952, 0,00953, 0,00954, 0,00955, 0,00956, 0,00957, 0,00958, 0,00959,
0,00960, 0,00961, 0,00962, 0,00963, 0,00964, 0,00965, 0,00966, 0,00967, 0,00968, 0,00969,
0,00970, 0,00971, 0,00972, 0,00973, 0,00974, 0,00975, 0,00976, 0,00977, 0,00978, 0,00979,
0,00980, 0,00981, 0,00982, 0,00983, 0,00984, 0,00985, 0,00986, 0,00987, 0,00988, 0,00989,
0,00990, 0,00991, 0,00992, 0,00993, 0,00994, 0,00995, 0,00996, 0,00997, 0,00998, 0,00999,
0,0100, 0,0101, 0,0103, 0,0104, 0,0105, 0,0106, 0,0107, 0,0108, 0,0109, 0,0110, 0,0111, 0,0112,
0,0113, 0,0114, 0,0115, 0,0116, 0,0117, 0,0118, 0,0119, 0,0120, 0,0121, 0,0122, 0,0123, 0,0124,
0,0125, 0,0126, 0,0127, 0,0128, 0,0129 или 0,0130. Согласно некоторым вариантам
осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и моноцитов составляет
приблизительно от 0,0063 приблизительно до 0,0083, например, соотношение CD34⁺ CD90⁺
CD45RA⁻ клеток и моноцитов составляет приблизительно 0,00630, 0,00631, 0,00632,
0,00633, 0,00634, 0,00635, 0,00636, 0,00637, 0,00638, 0,00639, 0,00640, 0,00641, 0,00642,
0,00643, 0,00644, 0,00645, 0,00646, 0,00647, 0,00648, 0,00649, 0,00650, 0,00651, 0,00652,
0,00653, 0,00654, 0,00655, 0,00656, 0,00657, 0,00658, 0,00659, 0,00660, 0,00661, 0,00662,
0,00663, 0,00664, 0,00665, 0,00666, 0,00667, 0,00668, 0,00669, 0,00670, 0,00671, 0,00672,
0,00673, 0,00674, 0,00675, 0,00676, 0,00678, 0,00679, 0,00680, 0,00681, 0,00682, 0,00683,
0,00684, 0,00685, 0,00686, 0,00687, 0,00688, 0,00689, 0,00690, 0,00691, 0,00692, 0,00693,
0,00694, 0,00695, 0,00696, 0,00697, 0,00698, 0,00699, 0,00700, 0,00701, 0,00702, 0,00703,
0,00704, 0,00705, 0,00706, 0,00707, 0,00708, 0,00709, 0,00710, 0,00711, 0,00712, 0,00713,
0,00714, 0,00715, 0,00716, 0,00717, 0,00718, 0,00719, 0,00720, 0,00721, 0,00722, 0,00723,
0,00724, 0,00725, 0,00726, 0,00727, 0,00728, 0,00729, 0,00730, 0,00731, 0,00732, 0,00733,
0,00734, 0,00735, 0,00736, 0,00737, 0,00738, 0,00739, 0,00740, 0,00741, 0,00742, 0,00743,

0,00744, 0,00745, 0,00746, 0,00747, 0,00748, 0,00749, 0,00750, 0,00751, 0,00752, 0,00753, 0,00754, 0,00755, 0,00756, 0,00757, 0,00758, 0,00759, 0,00760, 0,00761, 0,00762, 0,00763, 0,00764, 0,00765, 0,00766, 0,00767, 0,00768, 0,00769, 0,00770, 0,00771, 0,00772, 0,00773, 0,00774, 0,00775, 0,00776, 0,00777, 0,00778, 0,00779, 0,00780, 0,00781, 0,00782, 0,00783, 0,00784, 0,00785, 0,00786, 0,00787, 0,00788, 0,00789, 0,00790, 0,00791, 0,00792, 0,00793, 0,00794, 0,00795, 0,00796, 0,00797, 0,00798, 0,00799, 0,00800, 0,00801, 0,00802, 0,00803, 0,00804, 0,00805, 0,00806, 0,00807, 0,00808, 0,00809, 0,00810, 0,00811, 0,00812, 0,00813, 0,00814, 0,00815, 0,00816, 0,00817, 0,00818, 0,00819, 0,00820, 0,00821, 0,00822, 0,00823, 0,00824, 0,00825, 0,00826, 0,00827, 0,00828, 0,00829 или 0,00830. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и моноцитов составляет приблизительно 0,0073.

[0066] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в себя популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего (например, донора-человека), в которой соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и $CD34^+$ клеток в популяции составляет приблизительно от 0,393 приблизительно до 0,745. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток и $CD34^+$ клеток может составлять приблизительно 0,393, 0,394, 0,395, 0,396, 0,397, 0,398, 0,399, 0,401, 0,402, 0,403, 0,404, 0,405, 0,406, 0,407, 0,408, 0,409, 0,410, 0,411, 0,412, 0,413, 0,414, 0,415, 0,416, 0,417, 0,418, 0,419, 0,420, 0,421, 0,422, 0,423, 0,424, 0,425, 0,426, 0,427, 0,428, 0,429, 0,430, 0,431, 0,432, 0,433, 0,434, 0,435, 0,436, 0,437, 0,438, 0,439, 0,440, 0,441, 0,442, 0,443, 0,444, 0,445, 0,446, 0,447, 0,448, 0,449, 0,450, 0,451, 0,452, 0,453, 0,454, 0,455, 0,456, 0,457, 0,458, 0,459, 0,460, 0,461, 0,462, 0,463, 0,464, 0,465, 0,466, 0,467, 0,468, 0,469, 0,470, 0,471, 0,472, 0,473, 0,474, 0,475, 0,476, 0,478, 0,479, 0,480, 0,481, 0,482, 0,483, 0,484, 0,485, 0,486, 0,487, 0,488, 0,489, 0,490, 0,491, 0,492, 0,493, 0,494, 0,495, 0,496, 0,497, 0,498, 0,499, 0,500, 0,501, 0,502, 0,503, 0,504, 0,505, 0,506, 0,507, 0,508, 0,509, 0,510, 0,511, 0,512, 0,513, 0,514, 0,515, 0,516, 0,517, 0,518, 0,519, 0,520, 0,521, 0,522, 0,523, 0,524, 0,525, 0,526, 0,527, 0,528, 0,529, 0,530, 0,531, 0,532, 0,533, 0,534, 0,535, 0,536, 0,537, 0,538, 0,539, 0,540, 0,541, 0,542, 0,543, 0,544, 0,545, 0,546, 0,547, 0,548, 0,549, 0,550, 0,551, 0,552, 0,553, 0,554, 0,555, 0,556, 0,557, 0,558, 0,559, 0,560, 0,561, 0,562, 0,563, 0,564, 0,565, 0,566, 0,567, 0,568, 0,569, 0,570, 0,571, 0,572, 0,573, 0,574, 0,575, 0,576, 0,578, 0,579, 0,580, 0,581, 0,582, 0,583, 0,584, 0,585, 0,586, 0,587, 0,588, 0,589, 0,590, 0,591, 0,592, 0,593, 0,594, 0,595, 0,596, 0,597, 0,598, 0,599, 0,600, 0,601, 0,602, 0,603, 0,604, 0,605, 0,606, 0,607, 0,608, 0,609, 0,610, 0,611, 0,612, 0,613, 0,614, 0,615, 0,616, 0,617, 0,618, 0,619, 0,620, 0,621, 0,622, 0,623, 0,624, 0,625, 0,626, 0,627, 0,628, 0,629, 0,630, 0,631, 0,632, 0,633, 0,634, 0,635, 0,636, 0,637, 0,638, 0,639, 0,640, 0,641, 0,642, 0,643, 0,644, 0,645, 0,646, 0,647, 0,648, 0,649, 0,650, 0,651, 0,652, 0,653, 0,654, 0,655, 0,656, 0,657, 0,658, 0,659, 0,660, 0,661, 0,662, 0,663, 0,664, 0,665, 0,666, 0,667, 0,668, 0,669, 0,670, 0,671, 0,672, 0,673, 0,674, 0,675, 0,676, 0,678, 0,679, 0,680, 0,681, 0,682, 0,683, 0,684, 0,685, 0,686, 0,687, 0,688, 0,689, 0,690, 0,691, 0,692, 0,693, 0,694, 0,695, 0,696, 0,697, 0,698, 0,699, 0,700, 0,701, 0,702, 0,703, 0,704, 0,705, 0,706, 0,707, 0,708, 0,709, 0,710, 0,711,

0,712, 0,713, 0,714, 0,715, 0,716, 0,717, 0,718, 0,719, 0,720, 0,721, 0,722, 0,723, 0,724, 0,725, 0,726, 0,727, 0,728, 0,729, 0,730, 0,731, 0,732, 0,733, 0,734, 0,735, 0,736, 0,737, 0,738, 0,739, 0,740, 0,741, 0,742, 0,743, 0,744 или 0,745. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и CD34⁺ клеток составляет приблизительно от 0,625 приблизительно до 0,725, например, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и CD34⁺ клеток составляет приблизительно 0,625, 0,626, 0,627, 0,628, 0,629, 0,630, 0,631, 0,632, 0,633, 0,634, 0,635, 0,636, 0,637, 0,638, 0,639, 0,640, 0,641, 0,642, 0,643, 0,644, 0,645, 0,646, 0,647, 0,648, 0,649, 0,650, 0,651, 0,652, 0,653, 0,654, 0,655, 0,656, 0,657, 0,658, 0,659, 0,660, 0,661, 0,662, 0,663, 0,664, 0,665, 0,666, 0,667, 0,668, 0,669, 0,670, 0,671, 0,672, 0,673, 0,674, 0,675, 0,676, 0,678, 0,679, 0,680, 0,681, 0,682, 0,683, 0,684, 0,685, 0,686, 0,687, 0,688, 0,689, 0,690, 0,691, 0,692, 0,693, 0,694, 0,695, 0,696, 0,697, 0,698, 0,699, 0,700, 0,701, 0,702, 0,703, 0,704, 0,705, 0,706, 0,707, 0,708, 0,709, 0,710, 0,711, 0,712, 0,713, 0,714, 0,715, 0,716, 0,717, 0,718, 0,719, 0,720, 0,721, 0,722, 0,723, 0,724 или 0,725. Согласно некоторым вариантам осуществления, соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и CD34⁺ клеток составляет приблизительно 0,676.

[0067] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей в себя популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего (например, донора-человека), в которой встречаемость CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток в популяции составляет приблизительно от 0,020% приблизительно до 0,110%. Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция клеток может характеризоваться встречаемостью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно 0,020%, 0,021%, 0,022%, 0,023%, 0,024%, 0,025%, 0,026%, 0,027%, 0,028%, 0,029%, 0,030%, 0,031%, 0,032%, 0,033%, 0,034%, 0,035%, 0,036%, 0,037%, 0,038%, 0,039%, 0,040%, 0,041%, 0,042%, 0,043%, 0,044%, 0,045%, 0,046%, 0,047%, 0,048%, 0,049%, 0,050%, 0,051%, 0,052%, 0,053%, 0,054%, 0,055%, 0,056%, 0,057%, 0,058%, 0,059%, 0,060%, 0,061%, 0,062%, 0,063%, 0,064%, 0,065%, 0,066%, 0,067%, 0,068%, 0,069%, 0,070%, 0,071%, 0,072%, 0,073%, 0,074%, 0,075%, 0,076%, 0,077%, 0,078%, 0,079%, 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%, 0,085%, 0,086%, 0,087%, 0,088%, 0,089%, 0,090%, 0,091%, 0,092%, 0,093%, 0,094%, 0,095%, 0,096%, 0,097%, 0,098%, 0,099%, 0,100%, 0,101%, 0,102%, 0,103%, 0,104%, 0,105%, 0,106%, 0,107%, 0,108%, 0,109% или 0,110%. Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция клеток характеризуется встречаемостью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 0,046% приблизительно до 0,086%, например, встречаемостью гемопоэтических стволовых клеток, составляющей приблизительно 0,046%, 0,047%, 0,048%, 0,049%, 0,050%, 0,051%, 0,052%, 0,053%, 0,054%, 0,055%, 0,056%, 0,057%, 0,058%, 0,059%, 0,060%, 0,061%, 0,062%, 0,063%, 0,064%, 0,065%, 0,066%, 0,067%, 0,068%, 0,069%, 0,070%, 0,071%, 0,072%, 0,073%, 0,074%, 0,075%, 0,076%, 0,077%, 0,078%, 0,079%, 0,080%, 0,081%, 0,082%, 0,083%, 0,084%, 0,085% или 0,086%. Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция клеток характеризуется встречаемостью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно 0,066%.

[0068] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу лечения ассоциированного со стволовыми клетками нарушения у пациента-млекопитающего (например, пациента-человека), причем способ включает в себя мобилизацию популяции гемопоэтических стволовых клеток у донора-млекопитающего (например, донора-человека) в соответствии с любым из описанных выше способов и введение в организм пациента путем инфузии терапевтически эффективного количества гемопоэтических стволовых клеток или их потомков.

[0069] Согласно дополнительному аспекту, настоящее изобретение относится к способу лечения ассоциированного со стволовыми клетками нарушения у пациента-млекопитающего (например, пациента-человека), причем способ включает в себя введение пациенту путем инфузии терапевтически эффективного количества гемопоэтических стволовых клеток, мобилизованных согласно любому из описанных выше способов, или их потомков.

[0070] Согласно другому аспекту, настоящее изобретение относится к способу лечения ассоциированного со стволовыми клетками нарушения у пациента-млекопитающего (например, пациента-человека), причем способ включает в себя введение пациенту любой одной или нескольких из описанных выше композиций.

[0071] Согласно некоторым вариантам осуществления любого из трех предыдущих аспектов, ассоциированное со стволовыми клетками нарушение представляет собой гемоглобинопатию, такую как серповидно-клеточная анемия, талассемия, анемия Фанкони, апластическая анемия и синдром Вискотта-Олдрича. Согласно некоторым вариантам осуществления, ассоциированное со стволовыми клетками нарушение представляет собой миелодиспластическое нарушение. Ассоциированное со стволовыми клетками нарушение может представлять собой иммунодефицитное нарушение, такое как врожденный иммунодефицит или приобретенный иммунодефицит, например, инфекцию вирусом иммунодефицита человека или синдром приобретенного иммунодефицита. Согласно некоторым вариантам осуществления, ассоциированное со стволовыми клетками нарушение представляет собой метаболическое нарушение, такое как метаболическое нарушение, выбранное из болезней накопления гликогена, мукополисахаридозов, болезни Гоше, болезни Гурлера, сфинголипидозов и метахроматической лейкоцистрофии.

[0072] Согласно некоторым вариантам осуществления, ассоциированное со стволовыми клетками нарушение представляет собой злокачественную опухоль. Злокачественная опухоль может представлять собой, например, лейкоз, лимфому, множественную миелому и нейробластому. Согласно некоторым вариантам осуществления, злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль системы крови. Согласно некоторым вариантам осуществления, злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз, острый лимфоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, хронический лимфоидный лейкоз, множественную миелому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому или неходжкинскую лимфому.

[0073] Согласно некоторым вариантам осуществления, ассоциированное со

стволовыми клетками нарушение представляет собой нарушение, выбранное из группы, состоящей из недостаточности аденозиндезаминазы и тяжелого комбинированного иммунодефицита, синдрома гиперпродукции иммуноглобулина М, болезни Чедиака-Хигаши, наследственного лимфогистиоцитоза, остеопетроза, несовершенного остеогенеза, болезней накопления, большой талассемии, системного склероза, системной красной волчанки, рассеянного склероза и ювенильного ревматоидного артрита.

[0074] Согласно некоторым вариантам осуществления, ассоциированное со стволовыми клетками нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение, такое как аутоиммунное нарушение, выбранное из рассеянного склероза, системной волчанки человека, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, treating псориаза, сахарного диабета I типа, острого диссеминированного энцефаломиелита, болезни Аддисона, универсальной алопеции, анкилозирующего спондилита, синдрома антифосфолипидных антител, апластической анемии, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного заболевания внутреннего уха, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома, аутоиммунного оофорита, болезни Бало, болезни Бехчета, буллезного пемфигоида, кардиомиопатии, болезни Чагаса, синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, болезни Крона, рубцующегося пемфигоида, герпетиформного дерматита при целиакии, синдрома холодной агглютинации, синдрома CREST, болезни Дего, дискоидной волчанки, вегетативной дистонии, эндометриоза, первичной криоглобулинемии смешанного типа, фибромиалгии/фибромиозита, синдрома Гудпасчера, болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре, тиреоидита Хашимото, гнойного гидраденита, идиопатической и/или острой тромбоцитопенической пурпуры, идиопатического легочного фиброза, IgA-нейропатии, интерстициального цистита, ювенильного артрита, болезни Кавасаки, красного плоского лишая, болезни Лайма, болезни Меньера, смешанного заболевания соединительной ткани, миастении гравис, нейромиотонии, опсо-миоклонального синдрома, неврита зрительного нерва, тиреоидита Орда, вульгарного пемфигуса, пернициозной анемии, полихондрии, полимиозита и дерматомиозита, первичного билиарного цирроза, узелкового полиартериита, полигландулярных синдромов, ревматической полимиалгии, первичной агаммаглобулинемии, феномена Рейно, синдрома Рейтера, ревматической лихорадки, саркоидоза, склеродермии, синдрома Шегрена, синдрома скованного человека, артериита Такаясу, темпорального артериита, язвенного колита, увеита, васкулита, витилиго, вульводинии и гранулематоза Вегенера.

[0075] Согласно некоторым вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки являются аутологичными по отношению к пациенту. Согласно некоторым вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки являются аллогенными по отношению к пациенту, и могут быть, например, сингенными по антигенам HLA по отношению к пациенту.

[0076] Согласно некоторым вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые

клетки были генетически модифицированы с разрушением эндогенного гена, такой как ген, кодирующий белок главного комплекса гистосовместимости. Гемопозитические стволовые клетки могут быть генетически модифицированы с разрушением эндогенного, например CRISPR-ассоциированного, белка, такого как каспаза 9, или другой описанной в настоящем документе нуклеазы, такой как подобная активаторам транскрипции эффекторная нуклеаза, мегануклеаза или нуклеаза «цинковые пальцы».

[0077] Согласно некоторым вариантам осуществления, гемопозитические стволовые клетки или их потомки поддерживают функциональный потенциал гемопозитических стволовых клеток спустя двое или более суток после введения в организм пациента путем инфузии гемопозитических стволовых клеток или их потомков. Согласно некоторым вариантам осуществления, гемопозитические стволовые клетки или их потомки локализуются в кроветворной ткани и/или восстанавливают гемопоэз после введения путем инфузии гемопозитических стволовых клеток или их потомков в организм пациента. Согласно некоторым вариантам осуществления, после введения в организм пациента путем инфузии гемопозитические стволовые клетки или их потомки дают начало восстановлению популяции клеток, выбранных из группы, состоящей из мегакариоцитов, тромбоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, тучных клеток, миелобластов, базофилов, нейтрофилов, эозинофилов, микроглии, гранулоцитов, моноцитов, остеокластов, антиген-презентирующих клеток.

[0078] Согласно другому аспекту, настоящее раскрытие относится к способу мобилизации CD34^{dim} клеток из костного мозга донора-человека в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору (i) агониста CXCR2, выбранного из группы, состоящей из G α - β , G α - β T и их вариантов, в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 1000 мкг/кг и (ii) антагониста CXCR4.

[0079] Согласно другому аспекту, настоящее раскрытие относится к способу проведения трансплантации аллогенных гемопозитических стволовых клеток у нуждающегося в этом пациента, причем способ включает в себя введение пациенту путем инфузии терапевтически эффективного количества аллогенных гемопозитических стволовых клеток, где гемопозитические стволовые клетки были мобилизованы из костного мозга донора-человека в периферическую кровь донора-человека способом, включающим в себя введение донору (i) агониста CXCR2, выбранного из группы, состоящей из G α - β , G α - β T и их вариантов, в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 1000 мкг/кг и (ii) антагониста CXCR4.

[0080] Согласно другому аспекту, настоящее раскрытие относится к способу профилактики, снижения риска развития или снижения тяжести инфекции после трансплантации у нуждающегося в этом пациента, причем способ включает в себя введение пациенту путем инфузии терапевтически эффективного количества гемопозитических стволовых клеток, где гемопозитические стволовые клетки были мобилизованы из костного мозга донора-человека в периферическую кровь донора-человека способом, включающим в себя введение донору-человеку (i) агониста CXCR2, выбранного из группы, состоящей из

Gro- β , Gro- β T и их вариантов, в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 1000 мкг/кг и (ii) антагониста CXCR4.

[0081] Согласно другому аспекту, настоящее раскрытие относится к способу профилактики, снижения риска развития или снижения тяжести реакции «трансплантат против хозяина» у нуждающегося в этом пациента, причем способ включает в себя введение пациенту путем инфузии терапевтически эффективного количества гемопоэтических стволовых клеток, где гемопоэтические стволовые клетки были мобилизованы из костного мозга донора-человека в периферическую кровь донора-человека способом, включающим в себя введение донору-человеку (i) агониста CXCR2, выбранного из группы, состоящей из Gro- β , Gro- β T и их вариантов, в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 1000 мкг/кг и (ii) антагониста CXCR4.

[0082] Согласно определенным вариантам осуществления, CD34^{dim} клетки присутствуют в периферической крови в большем количестве, чем когда гемопоэтические стволовые клетки были мобилизованы с использованием антагониста CXCR4 в отдельности. Согласно определенным вариантам осуществления, CD34^{dim} клетки способны супрессировать пролиферацию аллореактивных T-лимфоцитов при введении реципиенту.

[0083] Согласно определенным вариантам осуществления, агонист CXCR2 представляет собой Gro- β T. Согласно определенным вариантам осуществления, агонист CXCR2 вводят донору в дозе приблизительно от 100 мкг/кг приблизительно до 250 мкг/кг. Согласно определенным вариантам осуществления, агонист CXCR2 вводят донору в дозе приблизительно от 125 мкг/кг приблизительно до 225 мкг/кг. Согласно определенным вариантам осуществления, агонист CXCR2 вводят донору в дозе приблизительно 150 мкг/кг. Согласно определенным вариантам осуществления, агонист CXCR2 вводят донору внутривенно.

[0084] Согласно определенным вариантам осуществления, антагонист CXCR4 вводят донору подкожно. Согласно определенным вариантам осуществления, антагонист CXCR4 представляет собой плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль. Согласно определенным вариантам осуществления, плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль вводят донору в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 500 мкг/кг. Согласно определенным вариантам осуществления, плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль вводят донору в дозе приблизительно от 200 мкг/кг приблизительно до 300 мкг/кг. Согласно определенным вариантам осуществления, плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль вводят донору в дозе приблизительно 240 мкг/кг.

[0085] Согласно определенным вариантам осуществления, способ дополнительно включает в себя тестирование образца периферической крови на присутствие CD34^{dim} клеток и выделение образца с целью наращивания *ex vivo* CD34^{dim} клеток.

[0086] Согласно определенным вариантам осуществления, настоящее раскрытие относится к популяции CD34^{dim} клеток, полученных согласно любому из описанных выше способов, или к содержащей их композиции.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

[0087] На Фиг. 1А представлен график, на котором показано, что при совместном введении мышам Gro- β T и плериксафора (AMD3100) наблюдается синергичный рост результатов мобилизации, и трансплантаты обогащены эффективно трансплантируемыми стабильными гемопоэтическими стволовыми клетками (LT-HSC=Lin⁻ c-kit⁺ Sca-1⁺ CD150⁺ CD48⁺). На Фиг. 1В представлен график, на котором показано, что на 16 неделю трансплантаты, содержащие клетки, мобилизованные Gro- β T и плериксафором, приводят к более высоким показателям конкурентной репопуляции (CRU), чем трансплантаты, содержащие клетки, мобилизованные G-CSF в отдельности.

[0088] Фиг. 2А представляет собой график, на котором продемонстрирован профиль фармакокинетики для разных доз Gro- β T после внутривенного введения макакам-резус. Фиг. 2В представляет собой график, на котором продемонстрирован профиль фармакокинетики для разных доз Gro- β T после подкожного введения макакам-резус. Во всех экспериментах, Gro- β T вводили субъектам параллельно с плериксафором.

[0089] На Фиг. 3А представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ лейкоцитов (лейкоциты, «WBC») на разные дозы Gro- β T после внутривенного введения макакам-резус. Ответ лейкоцитов представлен как в виде количества мобилизованных клеток (вверху), так и кратности изменения плотности лейкоцитов относительно базовой плотности лейкоцитов до введения (внизу). На Фиг. 3В представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ лейкоцитов (лейкоциты, «WBC») на разные дозы Gro- β T после подкожного введения макакам-резус. Ответ лейкоцитов представлен как в виде количества мобилизованных клеток (вверху), так и кратности изменения плотности лейкоцитов относительно базовой плотности лейкоцитов до введения (внизу). Во всех экспериментах, Gro- β T вводили субъектам параллельно с плериксафором.

[0090] На Фиг. 4А представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ нейтрофилов на разные дозы Gro- β T после внутривенного введения макакам-резус. Ответ нейтрофилов представлен как в виде количества мобилизованных клеток (вверху), так и кратности изменения плотности нейтрофилов относительно базовой плотности нейтрофилов до введения (внизу). На Фиг. 4В представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ нейтрофилов на разные дозы Gro- β T после подкожного введения макакам-резус. Ответ нейтрофилов представлен как в виде количества мобилизованных клеток (вверху), так и кратности изменения плотности нейтрофилов относительно базовой плотности нейтрофилов до введения (внизу). Во всех экспериментах, Gro- β T вводили субъектам параллельно с плериксафором.

[0091] На Фиг. 5А представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ лимфоцитов на разные дозы Gro- β T после внутривенного введения макакам-резус. Ответ лимфоцитов представлен как в виде количества мобилизованных клеток (вверху), так и кратности изменения плотности лимфоцитов

относительно базовой плотности лимфоцитов до введения (внизу). На Фиг. 5В представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ лимфоцитов на разные дозы Gro- β T после подкожного введения макакам-резус. Ответ лимфоцитов представлен как в виде количества мобилизованных клеток (вверху), так и кратности изменения плотности лимфоцитов относительно базовой плотности лимфоцитов до введения (внизу). Во всех экспериментах, Gro- β T вводили субъектам параллельно с плериксафором.

[0092] На Фиг. 6А представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ моноцитов на разные дозы Gro- β T после внутривенного введения макакам-резус. Ответ моноцитов представлен как в виде количества мобилизованных клеток (вверху), так и кратности изменения плотности моноцитов относительно базовой плотности моноцитов до введения (внизу). На Фиг. 6В представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ моноцитов на разные дозы Gro- β T после подкожного введения макакам-резус. Ответ моноцитов представлен как в виде количества мобилизованных клеток (вверху), так и кратности изменения плотности моноцитов относительно базовой плотности моноцитов до введения (внизу). Во всех экспериментах, Gro- β T вводили субъектам параллельно с плериксафором.

[0093] На Фиг. 7А представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ CD34⁺ клеток на разные дозы Gro- β T после внутривенного введения макакам-резус. Ответ CD34⁺ клеток представлен как в виде встречаемости CD34⁺ клеток в образце, полученном из периферической крови субъектов (вверху), так и кратности изменения встречаемости CD34⁺ клеток относительно базовой встречаемости CD34⁺ клеток до введения (внизу). Фиг. 7В представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ CD34⁺ клеток на разные дозы Gro- β T после подкожного введения макакам-резус. Ответ CD34⁺ клеток представлен как в виде встречаемости CD34⁺ клеток в образце, полученном из периферической крови субъектов (вверху), так и кратности изменения встречаемости CD34⁺ клеток относительно базовой встречаемости CD34⁺ клеток до введения (внизу). Во всех экспериментах, Gro- β T вводили субъектам параллельно с плериксафором.

[0094] Фиг. 8А представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ CD34⁺ клеток на разные дозы Gro- β T после внутривенного введения макакам-резус. Ответ CD34⁺ клеток представлен как в виде количества мобилизованных клеток (вверху), так и кратности изменения плотности CD34⁺ клеток относительно базовой плотности CD34⁺ клеток до введения (внизу). На Фиг. 8В представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ CD34⁺ клеток на разные дозы Gro- β T после подкожного введения макакам-резус. Ответ CD34⁺ клеток представлен как в виде количества мобилизованных клеток (вверху), так и кратности изменения плотности CD34⁺ клеток относительно базовой плотности CD34⁺ клеток до введения (внизу). Во всех экспериментах, Gro- β T вводили субъектам параллельно с плериксафором.

[0095] На Фиг. 9А представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ гемопоэтических стволовых клеток ($CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток) на разные дозы $Gr\alpha\beta T$ после внутривенного введения макакам-резус. Ответ $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток представлен как в виде встречаемости $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток в образце, полученном из периферической крови субъектов (вверху), так и кратности изменения встречаемости $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток относительно базовой встречаемости $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток до введения (внизу). На Фиг. 9В представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ гемопоэтических стволовых клеток ($CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток) на разные дозы $Gr\alpha\beta T$ после подкожного введения макакам-резус. Ответ $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток представлен как в виде встречаемости $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток в образце, полученном из периферической крови субъектов (вверху), так и кратности изменения встречаемости $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток относительно базовой встречаемости $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток до введения (внизу). Во всех экспериментах, $Gr\alpha\beta T$ вводили субъектам параллельно с плериксафором.

[0096] На Фиг. 10А представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ гемопоэтических стволовых клеток ($CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток) на разные дозы $Gr\alpha\beta T$ после внутривенного введения макакам-резус. Ответ $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток представлен как в виде количества мобилизованных клеток (вверху), так и кратности изменения плотности $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток относительно базовой плотности $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток до введения (внизу). На Фиг. 10В представлена серия графиков, на которых продемонстрирован мобилизационный ответ гемопоэтических стволовых клеток ($CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток) на разные дозы $Gr\alpha\beta T$ после подкожного введения макакам-резус. Ответ $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток представлен как в виде количества мобилизованных клеток (вверху), так и кратности изменения плотности $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток относительно базовой плотности $CD34^+ CD90^+ CD45RA^-$ клеток до введения (внизу). Во всех экспериментах, $Gr\alpha\beta T$ вводили субъектам параллельно с плериксафором.

[0097] На Фиг. 11 представлена серия графиков, на которых продемонстрирован рост количества колониеобразующих единиц (КОЕ) гемопоэтических стволовых клеток, достигнутый путем внутривенного введения макакам-резус разных доз $Gr\alpha\beta T$. Колониеобразующий ответ представлен как в виде концентрации КОЕ (вверху), так и кратности изменения концентрации КОЕ относительно базовой концентрации КОЕ до введения (внизу). Во всех экспериментах, $Gr\alpha\beta T$ вводили субъектам параллельно с плериксафором.

[0098] На Фиг. 12А представлена серия графиков, на которых продемонстрирован ответ плазматической матричной металлопротеиназы 9 (ММР9) на разные дозы $Gr\alpha\beta T$ после внутривенного введения макакам-резус. Ответ плазматической ММР9 представлен как в виде абсолютной концентрации (вверху), так и кратности изменения концентрации плазматической ММР9 относительно базовой концентрации плазматической ММР9 до

введения (внизу). На Фиг. 12В представлена серия графиков, на которых продемонстрирован ответ плазматической ММР9 на разные дозы Gro- β T после подкожного введения макакам-резус. Ответ плазматической ММР9 представлен как в виде абсолютной концентрации (вверху), так и кратности изменения концентрации плазматической ММР9 относительно базовой концентрации плазматической ММР9 до введения (внизу). Во всех экспериментах, Gro- β T вводили субъектам параллельно с плериксафором.

[0099] На Фиг. 13А представлена серия графиков, на которых продемонстрирован ответ плазматического тканевого ингибитора матричной металлопротеиназы 1 (TIMP-1) на разные дозы Gro- β T после внутривенного введения макакам-резус. Ответ плазматического TIMP-1 представлен как в виде абсолютной концентрации (вверху), так и кратности изменения концентрации плазматического TIMP-1 относительно базовой концентрации TIMP-1 до введения (внизу). На Фиг. 13В представлена серия графиков, на которых продемонстрирован ответ плазматического TIMP-1 на разные дозы Gro- β T после подкожного введения макакам-резус. Ответ плазматического TIMP-1 представлен как в виде абсолютной концентрации (вверху), так и кратности изменения концентрации плазматического TIMP-1 относительно базовой концентрации TIMP-1 до введения (внизу). Во всех экспериментах, Gro- β T вводили субъектам параллельно с плериксафором.

[0100] Фиг. 14А представляет собой график, на котором продемонстрировано изменение молярного соотношения плазматического ММР9 и плазматического TIMP-1 на разные дозы Gro- β T после внутривенного введения макакам-резус. Фиг. 14В представляет собой график, на котором продемонстрировано изменение молярного соотношения плазматического ММР9 и плазматического TIMP-1 на разные дозы Gro- β T после подкожного введения макакам-резус. Во всех экспериментах, Gro- β T вводили субъектам параллельно с плериксафором.

[0101] На Фиг. 15 представлены типичные диаграммы проточной цитометрии образцов крови, полученных у макак-резус спустя 4 часа после мобилизации. Внутривенное введение 450 мкг/кг Gro- β T и подкожное введение 1 мг/кг плериксафора (AMD3100) приводит к мобилизации популяции CD34^{dim} клеток.

[0102] На Фиг. 16 представлены типичные диаграммы проточной цитометрии образцов крови, полученных у макак-резус спустя 4 часа после мобилизации, относительно базовых величин. Мобилизацию индуцировали путем (1) внутривенного введения 450 мкг/кг Gro- β T и подкожного введения 1 мг/кг плериксафора (AMD3100), или (2) подкожного введения 1 мг/кг плериксафора (AMD3100). Комбинация Gro- β T и плериксафора (по сравнению с плериксафором в отдельности) приводит к усилению мобилизации CD34^{dim} клеток.

[0103] На Фиг. 17 представлен график, количественно отображающий концентрацию CD34^{dim} клеток в периферической крови у не получавших лечения макак-резус («немобилизованные»), у макак-резус, которые получали лечение путем внутривенного введения 450 мкг/кг Gro- β T и подкожного введения 1 мг/кг плериксафора

(«Gro-β T+плериксафор»), у макак-резус, которые получали лечение путем подкожного введения 1 мг/кг плериксафора («плериксафор»), и у макак-резус, которые получали лечение путем подкожного введения 50 мкг/кг (1 р/сут × 5) G-CSF («G-CSF»). В крови, мобилизованной Gro-β T+плериксафором, CD34^{dim} клетки присутствовали в значительно большем количестве.

[0104] На Фиг. 18 представлен график, отображающий композицию немобилизованных клеток и трансплантатов, мобилизованных G-CSF, Gro-β T и AMD3100, и AMD3100 в отдельности. Как показано, для трансплантатов, мобилизованных с использованием Gro-β T и AMD3100, обнаружено 3-кратное увеличение числа CD34^{dim} клеток и 3-кратное увеличение T-клеток по сравнению с трансплантатами, мобилизованными с использованием G-CSF.

[0105] На Фиг. 19 представлены графики, демонстрирующие, что мобилизованные Gro-β T и AMD3100 CD34^{dim} клетки супрессировали пролиферацию T-клеток, измеренную путем окрашивания культуры сложным сукцинимидиловым эфиром карбоксифлуоресцеина (CFSE) спустя 4 суток. «Микрогранулы» означает стимуляцию T-клеток с использованием анти-CD2/CD3/CD28 микрогранул.

[0106] Фиг. 20 представлена кривая выживаемости, демонстрирующая, что на 24 сутки все мыши (13/13) с трансплантированными немобилизованными РВМС погибали от aGVHD по сравнению с 5/16 мышами с трансплантированной периферической кровью, мобилизованной AMD3100, с 3/16 мышами с трансплантированными РВМС, мобилизованными G-CSF, и отсутствием погибших мышей с трансплантированными РВМС, мобилизованными Gro-β T и AMD3100. На 60 сутки после трансплантации оставались живы 15/16 мышей с трансплантированными РВМС, мобилизованными Gro-β T и AMD3100, тогда как только 10/16 мышей с трансплантированными РВМС, мобилизованными AMD3100, и 11/16 мышей с трансплантированными РВМС, мобилизованными G-CSF, оставались живы. $p < 0,0001$ (сравнение Gro-β T и AMD3100 относительно немобилизованных) и $p < 0,05$ (сравнение Gro-β T и AMD3100 относительно AMD3100 в отдельности).

[0107] На Фиг. 21А представлено количество CD45⁺CD3⁺ T-клеток у мышей на 14 сутки после трансплантации немобилизованных РВМС, РВМС, мобилизованных Gro-β T и плериксафором (т.е., AMD3100), РВМС, мобилизованных плериксафором в отдельности, и РВМС, мобилизованных G-CSF в отдельности. На Фиг. 21В представлено количество T-клеток у мышей на 14 сутки после трансплантации немобилизованных РВМС, РВМС, мобилизованных Gro-β T и плериксафором (т.е., AMD3100), и РВМС, мобилизованных Gro-β T и плериксафором, из которых были удалены CD34^{dim} клетки. На Фиг. 21С представлена кривая выживаемости мышей с трансплантированными немобилизованными РВМС, РВМС, мобилизованными Gro-β T и AMD3100, и РВМС, мобилизованными Gro-β T и AMD3100, из которых были удалены CD34^{dim} клетки.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0108] Настоящее изобретение относится к композициям и способам для

мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников у субъекта. Например, субъект может являться донором гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников (т.е., донором), таким как донор-млекопитающее (например, донор-человек). Композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут быть дополнительно использованы для лечения одного или нескольких ассоциированных со стволовыми клетками нарушений у пациента, такого как пациент-человек. С использованием композиций и способов, описанных в настоящем документе, донору, описанному в настоящем документе, может быть введен агонист хемокинового рецептора С-Х-С типа 2 (CXCR2), такой как Gro- β или его вариант, такой как процессированная форма Gro- β (например, Gro- β T), описанный в настоящем документе, необязательно в комбинации с антагонистом хемокинового рецептора С-Х-С типа 4 (CXCR4), таким как 1,1'-[1,4-фениленбис(метилден)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан или его вариант, в количествах, достаточных для мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников. Композиции и способы, описанные в настоящем документе, способны мобилизовать гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники из тканевой ниши стволовых клеток в организме донора в циркулирующую периферическую кровь, снижая при этом мобилизацию других клеток гемопоэтического происхождения, таких как лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты и моноциты. Таким образом, композиции и способы, описанные в настоящем документе, делают возможной селективную мобилизацию у донора гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, которые могут быть затем выделены у донора для терапевтического применения.

[0109] Настоящее изобретение отчасти основано на открытии, что введение агониста CXCR2, такого как Gro- β , Gro- β T или его вариант, необязательно в комбинации с антагонистом CXCR4, таким как плериксафор или его фармацевтически приемлемая соль, в определенных дозах, которые обеспечивают важный клинический эффект мобилизации популяций клеток, которые обогащены гемопоэтическими стволовыми клетками относительно других типов клеток, таких как лейкоциты, нейтрофилы и моноциты. Эта способность является преимуществом, поскольку указанные другие типы клеток могут быть нежелательны для введения пациенту-человеку, получающему терапию путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Таким образом, популяции мобилизованных гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, полученные с использованием композиций и способов, описанных в настоящем документе, особенно применимы для терапии путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.

[0110] После мобилизации, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть выделены для наращивания *ex vivo* и/или для терапевтического применения. Согласно некоторым вариантам осуществления, после сбора мобилизованных гемопоэтических стволовых клеток и/или клеток-предшественников, изъятые клетки могут быть введены путем инфузии в организм пациента, такого как донор или другой субъект (например, субъект, который является для донора сингенным по

антигенам HLA) для лечения одной или нескольких патологий системы кроветворения. В дополнение и в качестве альтернативы, мобилизованные клетки могут быть изъяты, а затем наращены *ex vivo*, например, путем приведения клеток в контакт с антагонистом рецептора ароматических углеводов с целью продуцирования популяции гемопоэтических стволовых клеток, характеризующейся достаточным для трансплантации количеством клеток.

[0111] Описанные в настоящем документе гемопоэтические стволовые клетки способны дифференцироваться в разнообразные типы клеток гемопоэтического происхождения, а потому могут вводиться пациенту с целью создать или воссоздать популяцию типа клеток, который является у пациента поврежденным или дефицитным. Пациентом может служить, например, пациент, страдающий одним или несколькими заболеваниями крови, такими как аутоиммунное заболевание, злокачественная опухоль, гемоглобинопатия или другие патологии системы кроветворения, и потому нуждающийся в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения целого ряда состояний системы кроветворения, в том числе таких как серповидно-клеточная анемия, талассемия, анемия Фанкони, синдром Вискотта-Олдрича, недостаточность аденозиндезаминазы/тяжелый комбинированный иммунодефицит, метахроматическая лейкодистрофия, анемия Даймонда-Блэкфана и синдром Швахмана-Даймонда, инфекция вирусом иммунодефицита человека и синдром приобретенного иммунодефицита, а также злокачественные опухоли и аутоиммунные заболевания.

[0112] В последующих разделах представлено описание антагонистов CXCR4 и агонистов CXCR2, которые могут быть введены донору с целью индукции мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников из тканевой ниши стволовых клеток в периферическую кровь, из которой клетки могут быть затем выделены и введены путем инфузии в организм пациента для лечения, например, одного или нескольких ассоциированных со стволовыми клетками нарушений, таких как злокачественная опухоль, аутоиммунное заболевание или метаболическое нарушение, описанные в настоящем документе. В последующих разделах дополнительно описаны способы определения, являются ли популяции клеток, мобилизованных агонистом CXCR2 и/или антагонистом CXCR4, подходящими для выделения с целью наращивания *ex vivo* и/или для терапевтических применений.

Определения

[0113] В контексте настоящего документа термин «приблизительно» относится к величине, которая находится в диапазоне значений, больших или меньших на 10% относительно описанного значения. Например, термин «приблизительно 5 нМ» определяет диапазон от 4,5 нМ до 5,5 нМ.

[0114] В контексте настоящего документа термины «получать» и «получение» означает получение во владение физической величины или значения, такого как числовое значение, прямого получения или непрямого получения физической величины или

значения. «Прямое получение» означает осуществление процесса (например, проведение исследования или теста образца или анализа образца) для получения физической величины или значения. «Непрямое получение» относится к получению физической величины или значения от другой стороны или источника (например, от лаборатории третьей стороны, которая прямо получила физическую величину или значение). Прямое получение физической величины включает в себя осуществление процесса, например, анализа образца, такого как образец гемопоэтических клеток, выделенных у донора, который подвергался или подвергается протоколу мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, описанному в настоящем документе. Прямое получение значения включает в себя осуществление процесса, такого как исследование, применительно к образцу или другому веществу, например, осуществление аналитического процесса, который включает в себя определение количества гемопоэтических стволовых клеток в образце, соотношения гемопоэтических стволовых клеток и другого типа клеток гемопоэтического происхождения или встречаемости гемопоэтических стволовых клеток среди общего количества клеток в образце.

[0115] В контексте настоящего документа термин «аффинность» относится к силе нековалентного взаимодействия между двумя или несколькими молекулами, такими как два или несколько белков (например, металлопротеиназы и ее эндогенного ингибитора, описанного в настоящем документе). Аффинность может выражаться количественно, например, в виде равновесной константы диссоциации (K_d), или в виде константы ингибирования (K_i) в случаях, когда одним из партнеров по связыванию является фермент. Аффинность связывания может быть определена посредством стандартных методик, в том числе таких как методы на основе твердофазного иммуноферментного анализа (ELISA), методы на основе поверхностного плазмонного резонанса и методы на основе изотермической титрационной калориметрии.

[0116] В контексте настоящего документа термин «антитело» относится к молекуле иммуноглобулина, которая специфически связывается или иммунологически взаимодействует с конкретным антигеном, и включает в себя поликлональные, моноклональные, генно-инженерные и иным образом модифицированные формы антител, включая без ограничения химерные антитела, гуманизированные антитела, гетероконъюгатные антитела (например, би-, три- и тетраспецифичные антитела, диатела, триатела и тетратела) и антиген-связывающие участки антител, включая, например, фрагменты Fab', F(ab')₂, Fab, Fv, rIgG и scFv. Если не указано иное, то подразумевается, что термин «моноклональное антитело» (mAb) включает в себя как интактные молекулы, так и фрагменты антител (включая, например, фрагменты Fab и F(ab')₂), которые способны специфично связываться с белком-мишенью. В контексте настоящего документа фрагменты Fab и F(ab')₂ относятся к фрагментам антител с отсутствующим фрагментом Fc интактного антитела. Примеры таких фрагментов антител описаны в настоящем документе.

[0117] В контексте настоящего документа термин «антиген-связывающий фрагмент» относится к одному или нескольким фрагментам антитела, которые сохраняют

способность специфично связываться с антигеном-мишенью. Антиген-связывающая функция антитела может реализовываться фрагментами полноразмерного антитела. Фрагменты антител могут представлять собой, например, Fab, F(ab')₂, scFv, диатело, триатело, аффитело, нанотело, аптамер или доменное антитело. Примеры связывающих фрагментов, охватываемых термином «антиген-связывающий фрагмент» антитела, включают в себя без ограничения: (i) фрагмент Fab, одновалентный фрагмент, состоящий из доменов V_L, V_H, C_L и C_{H1}; (ii) фрагмент F(ab')₂, двухвалентный фрагмент, содержащий два фрагмента Fab, связанных дисульфидным мостиком в шарнирной области; (iii) фрагмент Fd, состоящий из доменов V_H и C_{H1}; (iv) фрагмент Fv, состоящий из доменов V_L и V_H одного плеча антитела, (v) фрагмент dAb, включающий в себя домены V_H и V_L; (vi) фрагмент dAb, который состоит из домена V_H (см., например, Ward *et al.* (1989) *Nature* 341:544-546); (vii) фрагмент dAb, который состоит из домена V_H или V_L; (viii) выделенный определяющий комплементарность участок (CDR); и (ix) комбинацию двух или более (например, двух, трех, четыре, пяти или шести) выделенных CDR, которые могут быть необязательно соединены синтетическим линкером. Кроме того, хотя два домена фрагмента Fv, V_L и V_H, кодируются двумя отдельными генами, с использованием рекомбинантных методов они могут быть объединены посредством линкера, что позволяет им существовать в виде единой белковой цепи, в которой фрагменты V_L и V_H соединены с формированием одновалентных молекул (известных как одноцепочечный Fv (scFv); см., например, Bird *et al.* (1988) *Science* 242:423-426 и Huston *et al.* (1988) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:5879-5883). Указанные фрагменты антител могут быть получены с использованием традиционных методик, известных специалистам в данной области техники, и фрагменты могут быть подвергнуты проверке на применимость аналогичным образом в качестве интактных антител. Антиген-связывающие фрагменты могут быть получены технологией рекомбинантных ДНК, путем ферментативного или химического расщепления интактных иммуноглобулинов или, в определенных случаях, известными из уровня техники методами химического синтеза белков.

[0118] В контексте настоящего документа термин «биспецифичное антитело» относится, например, к моноклональному антителу, часто антителу человека или гуманизованному антителу, которое способно связываться по меньшей мере с двумя различными антигенами.

[0119] В контексте настоящего документа термин «CD34^{dim} клетки» относится к популяции клеток, из которой по меньшей мере часть популяции экспрессирует маркеры CD34, CD11b и CD45 и практически не экспрессирует маркеры CD3, CD8 или CD20, где CD34 и CD45 экспрессируются на сравнительно низком уровне. Эта популяция клеток обладает свойствами моноцитов, например, способностью супрессировать пролиферацию аллореактивных Т-лимфоцитов (D'Aveni *et al.* (2015) *Science Translational Medicine* 7(281):1-12). Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция CD34^{dim} может представлять собой CD14⁺ клетки.

[0120] При рассмотрении диаграммы проточной цитометрии специалист может

легко распознать популяцию CD34^{dim} клеток как популяцию клеток, которая является CD34⁺, но характеризуется яркостью в диапазоне от базового уровня флуоресценции (например, автофлуоресценции) в исследуемой популяции клеток до яркости популяции флуоресцирующих CD34⁺ клеток (например, гемопоэтических стволовых клеток и/или CD34⁺ CD90⁺ клеток). Например, согласно определенным вариантам осуществления, популяция CD34^{dim} клеток характеризуется яркостью от 5% до 95% от яркости популяции флуоресцирующих CD34⁺ клеток (например, гемопоэтических стволовых клеток), но ярче чем популяция CD34⁻ клеток.

[0121] Согласно определенным вариантам осуществления, CD34^{dim} клетки характеризуется яркостью от 10% до 90%, от 10% до 80%, от 10% до 70%, от 10% до 60%, от 10% до 50%, от 10% до 40%, от 10% до 30%, от 10% до 20%, от 20% до 90%, от 20% до 80%, от 20% до 70%, от 20% до 60%, от 20% до 50%, от 20% до 40%, от 20% до 30%, от 30% до 90%, от 30% до 80%, от 30% до 70%, от 30% до 60%, от 30% до 50%, от 30% до 40%, от 40% до 90%, от 40% до 80%, от 40% до 70%, от 40% до 60%, от 40% до 50%, от 50% до 90%, от 50% до 80%, от 50% до 70%, от 50% до 60%, от 60% до 90%, от 60% до 80%, от 60% до 70%, от 70% до 90%, от 70% до 80% или от 80% до 90% от яркости флуоресцирующих CD34⁺ клеток (например, гемопоэтических стволовых клеток), но ярче чем популяция CD34⁻ клеток. Согласно определенным вариантам осуществления, CD34^{dim} клетки ярче по меньшей мере на 5%, ярче по меньшей мере на 10%, ярче по меньшей мере на 20% или ярче по меньшей мере на 30% чем CD34⁻ клетки, но менее яркие чем флуоресцирующие CD34⁺ клетки (например, гемопоэтические стволовые клетки).

[0122] Согласно определенным вариантам осуществления, CD34^{dim} клетки идентифицируют в образце клеток путем использования проточной цитометрии с магнитными микрогранулами вместо флуоресценции. Магнитные микрогранулы селективно осаждают флуоресцирующие CD34⁺ клетки, оставляя в клеточном образце CD34^{dim} клетки.

[0123] Согласно определенным вариантам осуществления, CD34^{dim} клетки идентифицируют путем измерения числа копий CD34, экспрессированных клетками. Например, CD34^{dim} клетки характеризуется числом копий CD34 от 5% до 95% по сравнению с флуоресцирующими CD34⁺ клетками (например, гемопоэтическими стволовыми клетками), или числом копий CD34 от 10% до 90%, от 10% до 80%, от 10% до 70%, от 10% до 60%, от 10% до 50%, от 10% до 40%, от 10% до 30%, от 10% до 20%, от 20% до 90%, от 20% до 80%, от 20% до 70%, от 20% до 60%, от 20% до 50%, от 20% до 40%, от 20% до 30%, от 30% до 90%, от 30% до 80%, от 30% до 70%, от 30% до 60%, от 30% до 50%, от 30% до 40%, от 40% до 90%, от 40% до 80%, от 40% до 70%, от 40% до 60%, от 40% до 50%, от 50% до 90%, от 50% до 80%, от 50% до 70%, от 50% до 60%, от 60% до 90%, от 60% до 80%, от 60% до 70%, от 70% до 90%, от 70% до 80% или от 80% до 90% по сравнению с флуоресцирующими CD34⁺ клетками (например, гемопоэтическими стволовыми клетками).

[0124] В контексте настоящего документа термин «определяющий

комплементарность участок» (CDR) относится к гипервариабельному участку, обнаруженному в вариабельных областях как легкой цепи, так и тяжелой цепи антитела. Более высоко консервативные части вариабельных доменов называются каркасными участками (FRs). Положения аминокислот, которые определяют границы гипервариабельного участка антитела, могут варьировать в зависимости от контекста и различных определений, известных в данной области техники. Некоторые положения в границах вариабельного домена могут рассматриваться в качестве гибридных гипервариабельных положений в том плане, что указанные положения могут считаться находящимися внутри гипервариабельного участка согласно одному набору критериев, тогда как согласно другому набору критериев он считается находящимся вне гипервариабельного участка. Одно или несколько из указанных положений могут быть также обнаружены в расширенных гипервариабельных участках. Антитела, описанные в настоящем документе, могут содержать модификации в указанных гибридных гипервариабельных положениях. Каждые вариабельные домены нативных тяжелой и легкой цепей содержат четыре каркасных участка, которые преимущественно принимают β -складчатую конфигурацию, соединенную с тремя CDR, которые формируют петли, соединяющие β -складчатую структуру и в некоторых случаях формирующие ее часть. В каждой цепи CDR удерживаются вместе в непосредственной близости от каркасных участков в следующем порядке FR1-CDR1-FR2-CDR2-FR3-CDR3-FR4 и вместе с CDR других цепей антитела участвуют в формировании мишень-связывающего участка антител (см. Kabat *et al.*, Sequences of Proteins of Immunological Interest, National Institute of Health, Bethesda, MD., 1987). Если не указано иное, то в контексте настоящего документа нумерацию аминокислотных остатков иммуноглобулина проводят в соответствии с системой нумерации аминокислотных остатков иммуноглобулина по Kabat *et al.*

[0125] Используемый в настоящем документе в контексте введения субъекту одного или нескольких агентов термин «выполнение введения» относится к моменту времени, в который субъекту были полностью введены один или несколько агентов. Согласно некоторым вариантам осуществления, описанный в настоящем документе агент, такой как антагонист CXCR4 (например, плериксафор или его вариант) и/или агонист CXCR2 (например, Gro- β или его вариант, или его процессированный вариант, такой как Gro- β T) могут быть введены субъекту в течение некоторого периода времени, например, путем внутривенной или подкожной инъекции. Применительно к агенту считается, что «введение выполнено», если предписанная доза агента была полностью введена субъекту. В случае введения субъекту нескольких агентов, например, и антагониста CXCR4 (например, плериксафора или его варианта) и агониста CXCR2 (например, Gro- β или его варианта, или его процессированного варианта, такого как Gro- β T), считается, что «введение выполнено», если предписанные в конкретной схеме дозы всех агентов были полностью введены субъекту.

[0126] В контексте настоящего документа термины «консервативная мутация», «консервативная замена» или «консервативная аминокислотная замена» относятся к замене

одной или нескольких аминокислот одной или несколькими аминокислотами, которые обладают сходными физико-химическими свойствами, такими как полярность, электростатический заряд и стерический объем. Указанные свойства для каждой из двадцати встречающихся в природе аминокислот представлены ниже в Таблице 1.

Таблица 1. Характерные физико-химические свойства встречающихся в природе аминокислот

| Аминокислота | Трехбуквенный код | Однобуквенный код | Полярность боковой цепи | Электростатический заряд при физиологическом pH (7,4) | Стерический объем [†] |
|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------------|---|--------------------------------|
| Аланин | Ala | A | неполярная | нейтральный | малый |
| Аргинин | Arg | R | полярная | катионный | большой |
| Аспарагин | Asn | N | полярная | нейтральный | средний |
| Аспарагиновая кислота | Asp | D | полярная | анионный | средний |
| Цистеин | Cys | C | неполярная | нейтральный | средний |
| Глутаминовая кислота | Glu | E | полярная | анионный | средний |
| Глутамин | Gln | Q | полярная | нейтральный | средний |
| Глицин | Gly | G | неполярная | нейтральный | малый |
| Гистидин | His | H | полярная | нейтральная и катионная форма в равновесии при pH 7,4 | большой |
| Изолейцин | Ile | I | неполярная | нейтральный | большой |
| Лейцин | Leu | L | неполярная | нейтральный | большой |
| Лизин | Lys | K | полярная | катионный | большой |
| Метионин | Met | M | неполярная | нейтральный | большой |
| Фенилаланин | Phe | F | неполярная | нейтральный | большой |
| Пролин | Pro | P | неполярная | нейтральный | средний |
| Серин | Ser | S | полярная | нейтральный | малый |
| Треонин | Thr | T | полярная | нейтральный | средний |
| Триптофан | Trp | W | неполярная | нейтральный | объемный |

| Аминокислота | Трехбуквенный код | Однобуквенный код | Полярность боковой цепи | Электро-статический заряд при физиологическом рН (7,4) | Стерический объем [†] |
|--------------|-------------------|-------------------|-------------------------|--|--------------------------------|
| Тирозин | Tyr | Y | полярная | нейтральный | большой |
| Валин | Val | V | неполярная | нейтральный | средний |

[†]исходя из объема в Å³: 50-100 - малый, 100-150 - средний, 150-200 - большой, и >200 - объемный

[0127] Из этой таблицы следует понимать, что консервативные семейства аминокислот включают в себя, например, (i) G, A, V, L, I, P и M; (ii) D и E; (iii) C, S и T; (iv) H, K и R; (v) N и Q; и (vi) F, Y и W. Таким образом, консервативная мутация или замена представляет собой замену одной кислоты представителем того же семейства аминокислот (например, замена Ser на Thr или Lys на Arg).

[0128] В контексте настоящего документа «CRU (показатель конкурентной репопуляции)» относится к единице измерения долгосрочного приживания стволовых клеток, которые могут быть обнаружены после трансплантации *in vivo*.

[0129] В контексте настоящего документа термин «донор» относится к субъекту, такому как субъект-млекопитающее (например, субъект-человек), из организма которого выделяют одну или несколько клеток перед введением клеток или их потомков в организм реципиента. Одна или несколько клеток могут представлять собой, например, популяцию гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников.

[0130] В контексте настоящего документа термин «диатело» относится к двухвалентному антителу, содержащему две полипептидные цепи, в котором каждая полипептидная цепь включает в себя V_H и V_L домены, соединенные линкером, который является слишком коротким (например, линкер из пяти аминокислот) для возможности внутримолекулярного взаимодействия V_H и V_L доменов на одной и той же пептидной цепи. Эта конфигурация заставляет каждый домен связываться с комплементарным доменом на другой полипептидной цепи в целях формирования гомодимерной структуры. Соответственно, термин «триатело» относится к трехвалентным антителам, содержащим три пептидные цепи, каждая из которых содержит один V_H домен и один V_L домен, соединенные линкером, который является чрезвычайно коротким (например, линкер из 1-2 аминокислот) для возможности внутримолекулярного взаимодействия V_H и V_L доменов на одной и той же пептидной цепи. Для сворачивания в их нативные структуры, скомпонованные таким образом пептиды обычно тримеризуются так, чтобы V_H и V_L домены соседних пептидных цепей были расположены в пространстве близко друг к другу (см., например, Holliger *et al.* (1993) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90:6444-48).

[0131] В контексте настоящего документа термин «разрушать» применительно к гену относится к предотвращению формирования а функционального генного продукта.

Генный продукт является функциональным, только если он выполняет свои нормальные функции (дикого типа). Разрушение гена предотвращает экспрессию функционального фактора, кодируемого геном, и включает в себя инсерцию, делецию или замену одного или нескольких оснований в кодируемой геном последовательности, и/или промотора и/или оператора, который необходим для экспрессии гена у животного. Разрушенный ген может быть разрушен, например, путем удаления по меньшей мере части гена из генома животного, повреждения гена для предотвращения экспрессии функционального фактора, кодируемого геном, интерферирующей РНК или экспрессии доминантно-негативного фактора экзогенным геном. Материалы и методы генетической модификации гемопоэтических стволовых клеток/клеток-предшественников подробно описаны в документах US 8,518,701; US 2010/0251395; и US 2012/0222143, раскрытия каждого из которых включены в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки (в случае противоречий, настоящее описание имеет преимущественную силу).

[0132] Различные методики, известные в данной области техники, могут быть использованы для инактивации генов с целью получения нокаутных животных и/или для введения конструкций нуклеиновых кислот в организм животных с целью получения животных-основателей и с целью получения линий животных, у которых нокаут или конструкция нуклеиновых кислот интегрированы в геном. Такие методики включают в себя без ограничения пронуклеарную микроинъекцию (патент США № 4,873,191), опосредованный ретровирусом перенос генов в зародышевые линии (Van der Putten *et al.* (1985) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 82:6148-6152), направленное действие на ген в эмбриональных стволовых клетках (Thompson *et al.* (1989) *Cell*, 56:313-321), электропорация эмбрионов (Lo (1983) *Mol. Cell. Biol.*, 3:1803-1814), сперма-опосредованный перенос генов (Lavitrano *et al.* (2002) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99:14230-14235; Lavitrano *et al.* (2006) *Reprod. Fert. Develop.*, 18:19-23), и трансформация *in vitro* соматических клеток, таких как клетки кумулюса или молочной железы, или взрослых, фетальных или эмбриональных стволовых клеток, с последующей трансплантацией ядра (Wilmot *et al.* (1997) *Nature*, 385:810-813; и Wakayama *et al.* (1998) *Nature*, 394:369-374). Особенно применимыми методиками являются пронуклеарная микроинъекция, сперма-опосредованный перенос генов и перенос ядра соматической клетки. Животное, которое является генетически модифицированным, представляет собой животное, у которого все его клетки имеют генетическую модификацию, включая его клетки зародышевой линии. При использовании способов, которыми получают мозаичное в его генетической модификации животное, могут выращиваться животные, и могут быть отобраны их потомки, которые являются генетически модифицированными. Для получения мозаичного животного может использоваться, например, клонирование, если клетки животного модифицируются на стадии бластулы, или геномная модификация может иметь место, когда модифицируется отдельная клетка. Животные, которые модифицированы так, что они не становятся половозрелыми, могут быть гомозиготными или гетерозиготными для модификации, в зависимости от конкретно используемого подхода. Если посредством

нокаутной модификации инактивируется конкретный ген, то обычно может требоваться гомозиготность. Если конкретный ген инактивируется путем интерференции РНК или доминантно-негативной стратегии, то обычно эффективна гетерозиготность.

[0133] В контексте настоящего документа термин «иммуноглобулин с двойным переменным доменом» («DVD-Ig») относится к антителу, которое объединяет мишень-связывающие переменные домены двух моноклональных антител посредством линкеров с получением четырехвалентного агента двойного направленного действия (см., например, Gu *et al.* (2012) *Meth. Enzymol.*, 502:25-41).

[0134] В контексте настоящего документа термин «эндогенный» описывает объект, такой как молекула, клетка, ткань или орган (например, гемопоэтическую стволовую клетку или клетку гемопоэтического происхождения, такую как мегакариоцит, тромбоцит, эритроцит, тучная клетка, миелобласт, базофил, нейтрофил, эозинофил, микроглиальная клетка, гранулоцит, моноцит, остеокласт, антиген-презентирующая клетка, макрофаг, дендритная клетка, естественный киллер, Т-лимфоцит или В-лимфоцит), который обнаруживается в естественных условиях в конкретном организме, таком как пациент-человек.

[0135] В контексте настоящего документа термин «потенциал приживления» используется для обозначения способности гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников к повторному заселению ткани, будь то естественно циркулирующие клетки или клетки, обеспечиваемые трансплантацией. Термин охватывает все события, связанные с приживлением или приводящие к нему, такие как хоуминг клеток в тканях или колонизацию клетками целевой ткани. Эффективность приживления или скорость приживления могут быть оценены или подсчитаны с использованием любого клинически приемлемого параметра, известного специалистам в данной области техники, и могут включать в себя, например, оценку показателя конкурентной репопуляции (CRU); включение или экспрессию маркера в ткани (тканях), в которые стволовые клетки были возвращены, заселены или трансплантированы; или путем оценки у субъекта прогресса в ходе заболевания, выживаемости гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников или выживаемости реципиента. Приживление также может быть определено путем подсчета лейкоцитов в периферической крови в пост-трансплантационном периоде. Приживление также может быть оценено путем измерения восстановления клеток костного мозга клетками донора в пунктате костного мозга.

[0136] В контексте настоящего документа термин «экзогенный» описывает объект, такой как молекула, клетка, ткань или орган (например, гемопоэтическую стволовую клетку или клетку гемопоэтического происхождения, такую как мегакариоцит, тромбоцит, эритроцит, тучная клетка, миелобласт, базофил, нейтрофил, эозинофил, микроглиальная клетка, гранулоцит, моноцит, остеокласт, антиген-презентирующая клетка, макрофаг, дендритная клетка, естественный киллер, Т-лимфоцит или В-лимфоцит), который не обнаруживается в естественных условиях в конкретном организме, таком как пациент-человек. Экзогенные вещества включают в себя вещества, которые

предоставляются от внешнего источника организму или культивируемому объекту, выделенному из него.

[0137] В контексте настоящего документа термин «каркасный участок» или «участок FW» включает в себя аминокислотный остаток, которые являются смежными с CDR антитела или его антиген-связывающего фрагмента. Остатки участка FW могут в том числе присутствовать, например, в антителах человека, гуманизированных антителах, моноклональных антителах, фрагментах антител, фрагментах Fab, фрагментах одноцепочечных антител, фрагментах scFv, доменах антител и биспецифичных антителах.

[0138] В контексте настоящего документа термин «гемопозитическая клетка-предшественник» включает в себя плюрипотентные клетки, способные дифференцироваться в различные типы клеток системы гемопозеза, в том числе включая без ограничения гранулоциты, моноциты, эритроциты, мегакариоциты, В-клетки и Т-клетки. Гемопозитические клетки-предшественники развиваются в клетки гемопозитического происхождения и, как правило, не способны к самовосстановлению. Гемопозитические клетки-предшественники могут быть идентифицированы, например, путем экспрессии паттернов поверхностных антигенов, и включают в себя клетки со следующим иммунофенотипом: Lin⁻ KLS⁺ Flk2⁻ CD34⁺. Гемопозитические клетки-предшественники включают в себя короткоживущие гемопозитические стволовые клетки, мультипотентные клетки-предшественники, общие миелоидные клетки-предшественники, гранулоцитарно-моноцитарные клетки-предшественники и мегакариоцитарно-эритроцитарные клетки-предшественники. Наличие гемопозитических клеток-предшественников может быть определено функционально, например, путем обнаружения колониеобразующих клеток, например, методами анализа в полной среде на основе метилцеллюлозы, или фенотипически посредством обнаружения поверхностных клеточных маркеров с использованием методов проточной цитометрии и клеточного сортирования, описанных в настоящем документе и известных из уровня техники.

[0139] В контексте настоящего документа термин «гемопозитические стволовые клетки» («HSC») относится к незрелым клеткам крови, обладающих способностью к самообновлению и дифференцироваться в зрелые клетки крови, принадлежащим различным линиям, включая без ограничения гранулоциты (например, промиелоциты, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы), эритроциты (например, ретикулоциты, эритроциты), тромбоциты (например, мегакариобласты, продуцирующие тромбоциты мегакариоциты, тромбоциты), моноциты (например, моноциты, макрофаги), дендритные клетки, микроглию, остеокласты и лимфоциты (например, NK-клетки, В-клетки и Т-клетки). Такие клетки могут включать в себя CD34⁺ клетки. CD34⁺ клетки представляют собой незрелые клетки, которые экспрессируют поверхностный клеточный маркер CD34. Считается, что у человека CD34⁺ включают в себя популяцию клеток с описанными выше свойствами стволовых клеток, тогда как у мышей HSC являются CD34⁻. В дополнение, HSC также относятся к долгоживущим репопулирующим HSC (LT-HSC) и короткоживущим репопулирующим HSC (ST-HSC). LT-HSC и ST-HSC дифференцируются исходя из

функционального потенциала и экспрессии поверхностных клеточных маркеров. Например, HSC человека являются CD34⁺, CD38⁻, CD45RA⁻, CD90⁺, CD49F⁺ и lin⁻ (отрицательный для зрелых линейных маркеров, включая CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11B, CD19, CD20, CD56, CD235A). У мышей LT-HSC костного мозга являются CD34⁻, SCA-1⁺, C-kit⁺, CD135⁻, Slamfl/CD150⁺, CD48⁻ и lin⁻ (отрицательный для зрелых линейных маркеров, включая Ter119, CD11b, Gr1, CD3, CD4, CD8, B220, IL7ra), тогда как ST-HSC являются CD34⁺, SCA-1⁺, C-kit⁺, CD135⁻, Slamfl/CD150⁺ и lin⁻ (отрицательный для зрелых линейных маркеров, включая Ter119, CD11b, Gr1, CD3, CD4, CD8, B220, IL7ra). В дополнение, ST-HSC меньше находятся в фазе покоя и больше пролиферируют, чем LT-HSC в условиях гомеостаза. Тем не менее, LT-HSC обладают большим потенциалом к самовосстановлению (т.е. они выживают на всех стадиях созревания, и могут быть периодически трансплантированы следующим реципиентам), тогда как ST-HSC характеризуются ограниченным самовосстановлением (т.е. они выживают только в течение ограниченного периода времени и не обладают потенциалом к периодической трансплантации). Любые из указанных HSC могут быть использованы в способах, описанных в настоящем документе. ST-HSC особенно применимы, поскольку они являются в высокой степени пролиферирующими, а потому могут более быстро давать начало дифференцированным потомкам.

[0140] В контексте настоящего документа термин «функциональный потенциал гемопоэтической стволовой клетки» относится к функциональным свойствам гемопоэтических стволовых клеток, которые включают в себя 1) мультипотентность (которая относится к способности дифференцироваться в различные линии клеток крови, включая без ограничения гранулоциты (например, промиелоциты, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы), эритроциты (например, ретикулоциты, эритроциты), тромбоциты (например, мегакариобласты, продуцирующие тромбоциты мегакариоциты, тромбоциты), моноциты (например, моноциты, макрофаги), дендритные клетки, микроглию, остеокласты и лимфоциты (например, NK-клетки, В-клетки и Т-клетки), 2) самообновление (которое относится к способности гемопоэтических стволовых клеток давать начало дочерним клеткам, которые характеризуются потенциалом, эквивалентным потенциалу материнских клеток, и дополнительно к тому, что эта способность может повторяться на всем протяжении жизни индивидуума без истощения), и 3) способность гемопоэтических стволовых клеток или их потомков быть заново интродуцированными в организм реципиента трансплантата, где они занимают тканевую нишу гемопоэтических стволовых клеток и восстанавливают продуктивный и устойчивый гемопоэз.

[0141] В контексте настоящего документа термины «антигены главного комплекса гистосовместимости» («МНС»), применительно к людям также называемых «лейкоцитарными антигена человека» («HLA») относятся к белкам, экспрессируемым на поверхности клеток, которые наделяют клетку уникальной антигенной идентичностью. Антигены МНС/HLA являются молекулами-мишенями, которые распознаются Т-клетками и NK-клетками как полученные от того же источника гемопоэтических стволовых клеток,

что и иммунные эффекторные клетки («свои»), или как полученные от другого источника гемопоэтических восстанавливающих клеток («чужие»). Общеизвестны два основных антигенов HLA: HLA класса I и HLA класса II. Антигены HLA класса I (A, B, и C у человека) делает каждую клетку распознаваемой как «свою», тогда как антигены HLA класса II (DR, DP и DQ у человека) участвуют в реакциях между лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками. Оба класса вовлечены в отторжение трансплантированных органов. Важным аспектом системы генов HLA является ее полиморфизм. Каждый ген, MHC класса I (A, B и C) и MHC класса II (DP, DQ и DR), существует в различных аллелях. Например, два не являющихся родственниками индивидуума могут иметь B5 и Bw41 гены HLA-B класса I, соответственно. Продукты аллельных генов отличаются одной или несколькими аминокислотами в α и/или β домене (доменах). Для типирования HLA гаплотипов индивидуумов используются широкие панели специфичных антител или реагенты нуклеиновых кислот с использованием лейкоцитов, которые экспрессируют молекулы класса I и класса II. Генами, обычно используемыми для HLA типирования, являются шесть белков MHC класса I и класса II, по две аллели для HLA-A, HLA-B и HLA-DR. Гены HLA объединены в «суперлокус», присутствующий в хромосоме в положении bр21, который кодирует шесть классических трансплантационных генов HLA и гены, кодирующие по меньшей мере 132 белка, которые играют важные роли в регуляции иммунной системы, а также в некоторых других фундаментальных молекулярных и клеточных процессах. Весь локус имеет размер приблизительно 3,6 мегабаз по меньшей мере с 224 локусами генов. Одним эффектом такой кластеризации является то, что «гаплотипы», т.е. наборы аллелей, присутствующих в одной хромосоме, наследуемой от одного родителя, обладают свойством наследоваться в виде группы. Набор аллелей, наследуемых от каждого родителя, формирует гаплотип, в котором некоторые аллели обладают свойством ассоциироваться вместе. Идентификация гаплотипов пациента может помочь предсказать вероятность нахождения подходящих доноров и способствовать развитию стратегии поиска, поскольку некоторые аллели и гаплотипы являются более распространенными, чем другие, и они распространены с различной частотой у различных расовых и этнических групп.

[0142] В контексте настоящего документа термин «сингенный по антигенам HLA» относится к паре донор-реципиент, в которой все антигены HLA у донора и реципиента совпадают, как в случае донора, обеспечивающего трансплантат гемопоэтических стволовых клеток для реципиента, нуждающегося в терапии путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Сингенные по антигенам HLA (совпадающие по всем 6 аллелям) пары донор-реципиент имеют меньший риск отторжения трансплантата, поскольку эндогенные Т-клетки и NK-клетки с меньшей вероятностью распознают полученный трансплантат как чужеродный, а потому с меньшей вероятностью индуцируют иммунный ответ против трансплантата.

[0143] В контексте настоящего документа термин «несовпадающий по антигенам HLA» относится к паре донор-реципиент, в которой по меньшей мере один антиген HLA, в

частности что касается HLA-A, HLA-B и HLA-DR, у донора и реципиента не совпадает, как в случае донора, обеспечивающего трансплантат гемопоэтических стволовых клеток для реципиента, нуждающегося в терапии путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Согласно некоторым вариантам осуществления, один гаплотип совпадает, а другой не совпадает. Не совпадающие по антигенам HLA пары донор-реципиент могут иметь повышенный риск отторжения трансплантата по сравнению с сингенными по антигенам HLA парам донор-реципиент, поскольку в случае не совпадающей по антигенам HLA пары донор-реципиент эндогенные Т-клетки и NK-клетки с большей вероятностью распознают полученный трансплантат как чужеродный, а потому такие Т-клетки и NK-клетки с большей вероятностью индуцируют иммунный ответ против трансплантата.

[0144] В контексте настоящего документа термин «антитело человека» относится к антителу, в котором по существу каждая часть белка (например, все CDR, каркасные участки, домены C_L , C_H (например, C_{H1} , C_{H2} , C_{H3}), шарнирная область, домены V_L и V_H) является по существу неиммуногенной для людей, лишь с незначительными изменениями или вариациями последовательности. Антитело человека может быть продуцировано в клетке человека (например, путем рекомбинантной экспрессии) или отличного от человека животного, или в прокариотической или эукариотической клетке, которая способна экспрессировать функционально реаранжированные гены иммуноглобулина человека (такие как гены тяжелой цепи и/или легкой цепи). Если антитело человека представляет собой одноцепочечное антитело, то оно может включать в себя линкерный пептид, который не обнаруживается в нативных антителах человека. Например, Fv может содержать линкерный пептид, такой как состоящий из остатков глицина или других аминокислот в количестве от двух приблизительно до восьми, который соединяет переменный участок тяжелой цепи и переменный участок легкой цепи. Считается, что такие линкерные пептиды имеют человеческое происхождение. Антитела человека могут быть получены целым рядом способов, известных из уровня техники, включая методы фаговых дисплеев с использованием библиотек антител, полученных из последовательностей иммуноглобулинов человека. Антитела человека также могут продуцироваться с использованием трансгенных мышей, которые не способны экспрессировать функциональные эндогенные иммуноглобулины, но могут экспрессировать гены иммуноглобулинов человека (см., например, публикации согласно РСТ №№ WO 1998/24893; WO 1992/01047; WO 1996/34096; WO 1996/33735; патенты США №№ 5,413,923; 5,625,126; 5,633,425; 5,569,825; 5,661,016; 5,545,806; 5,814,318; 5,885,793; 5,916,771; и 5,939,598).

[0145] В контексте настоящего документа термин «гуманизированное антитело» относится к не являющемуся человеческим антителу, которое содержит минимальные последовательности, полученные из не являющегося человеческим иммуноглобулина. В общем, гуманизированное антитело содержит существенную часть по меньшей мере одного, а обычно двух, переменных доменов, в которых все участки CDR или существенная их часть соответствуют участкам не являющегося человеческим

иммуноглобулина. Все участки FW или существенная их часть также могут соответствовать участкам не являющегося человеческого иммуноглобулина. Гуманизированное антитело также может содержать по меньшей мере часть константной области иммуноглобулина (Fc), обычно консенсусную последовательность иммуноглобулина человека. Способы гуманизации антител хорошо известны в данной области техники и были описаны, например, в документе Riechmann *et al.* (1988) *Nature* 332:323-7; и патентах США №№ 5,530,101; 5,585,089; 5,693,761; 5,693,762; и 6,180,370.

[0146] В контексте настоящего документа термин пациенты, которые «нуждаются» в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, включает в себя пациентов, которые характеризуются недоразвитостью или дефицитом одного или нескольких типов клеток крови, а также пациентов с ассоциированным со стволовыми клетками нарушением, аутоиммунным заболеванием, злокачественной опухолью или другой патологией, описанной в настоящем документе. Гемопоэтические стволовые клетки, как правило, характеризуются 1) мультипотентностью, а потому могут дифференцироваться во множество различных линий клеток крови, включая без ограничения гранулоциты (например, промиелоциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы), эритроциты (например, ретикулоциты, эритроциты), тромбоциты (например, мегакариобласты, продуцирующие тромбоциты мегакариоциты, тромбоциты), моноциты (например, моноциты, макрофаги), дендритные клетки, микроглию, остеокласты и лимфоциты (например, НК-клетки, В-клетки и Т-клетки), 2) самообновлением, а потому могут давать начало дочерним клеткам, обладающим потенциалом, равным потенциалу материнской клетки, и 3) способностью быть повторно введенными в организм реципиента трансплантата, после чего они занимают тканевую нишу гемопоэтических стволовых клеток и восстанавливают продуктивный и непрерывный гемопоэз. Таким образом, гемопоэтические стволовые клетки могут быть введены пациенту с повреждением или дефицитом одного или нескольких типов клеток гемопоэтического происхождения с целью восстановления поврежденной или дефицитной популяции клеток *in vivo*. Например, пациент может страдать злокачественной опухолью, и дефицит может быть обусловлен введением химиотерапевтического средства или другого лекарственного средства, которое уничтожает, как селективно, так и неспецифически, популяцию клеток злокачественной опухоли. В дополнение и в качестве альтернативы, пациент может страдать гемоглобинопатией (например, незлокачественной гемоглобинопатией), такой как серповидно-клеточная анемия, талассемия, анемия Фанкони, апластическая анемия и синдром Вискотта-Олдрича. Субъектом может являться субъект, страдающий недостаточностью аденозиндезаминазы/тяжелым комбинированным иммунодефицитом (ADA SCID), HIV/AIDS, метакроматической лейкодистрофией, анемией Даймонда-Блэкфана и синдромом Швахмана-Даймонда. Субъект может быть болен или поражен наследственным нарушением крови (например, серповидно-клеточной анемией) или аутоиммунным нарушением. В дополнение и в качестве альтернативы, субъект может быть болен или поражен злокачественной опухолью, такой как нейробластома или злокачественная опухоль системы крови. Согласно некоторым

вариантам осуществления, субъект может быть болен лейкозом, лимфомой или миеломой. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект болен острым миелоидным лейкозом, острым лимфоидным лейкозом, хроническим миелоидным лейкозом, хроническим лимфоидным лейкозом, множественной миеломой, диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой или неходжкинской лимфомой. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект болен миелодиспластическим синдромом. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект болен аутоиммунным заболеванием, таким как склеродермия, рассеянный склероз, язвенный колит, болезнь Крона, сахарный диабет I типа или другая аутоиммунная патология, описанная в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект нуждается в терапии Т-клетками с химерными антигенными рецепторами (CART). Согласно некоторым вариантам осуществления, субъект болен или иным образом поражен метаболическим нарушением накопления. Субъект может страдать или иным образом быть поражен метаболическим нарушением, выбранным из группы, состоящей из заболеваний накопления гликогена, мукополисахаридозов, болезни Гоше, болезни Гурлера, сфинголипидозов, метахроматической лейкодиетрофии или любых других заболеваний или нарушений, в отношении которых может быть получена польза от средств и способов лечения, раскрытых в настоящем документе, включая без ограничения тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдром Вискотта-Олдрича, синдром гиперпродукции иммуноглобулина М (IgM), болезнь Чедиака-Хигаши, наследственный лимфогистиоцитоз, остеопетроз, несовершенный остеогенез, болезни накопления, большую талассемию, серповидно-клеточную болезнь, системный склероз, системную красную волчанку, рассеянный склероз, ювенильный ревматоидный артрит и заболевания или нарушения, описанные в документе «Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease,» ASH Education Book, 1:319-338 (2000), раскрытие которого включено во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки в части, касающейся патологий, которые могут подвергаться лечению посредством терапии путем введения трансплантата гемопоэтических стволовых клеток. В дополнение и в качестве альтернативы, «нуждающийся» в трансплантате гемопоэтических стволовых клеток пациент может представлять собой пациента, страдающего или не страдающего одной из вышеперечисленных патологий, но характеризующегося при этом сниженным уровнем (например, в сравнении с уровнем у здорового в остальном субъекта) одного или нескольких типов эндогенных клеток из числа клеток гемопоэтического происхождения, таких как мегакариоциты, тромбоциты, эритроциты, тучные клетки, миелобласты, базофилы, нейтрофилы, эозинофилы, микроглия, гранулоциты, моноциты, остеокласты, антиген-презентирующие клетки, макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры, Т-лимфоциты и В-лимфоциты. Специалист в данной области техники может легко определить, снижен ли у пациента уровень одного или нескольких из упомянутых выше типов клеток или другого типа клеток крови в сравнении со здоровым в остальном субъектом, например, посредством методов проточной цитометрии и

сортировки флуоресцентно-активированных клеток (FACS), в числе других методик, известных в данной области техники.

[0147] Используемый в настоящем документе термин «лейкоцит» относится к гетерогенной группе ядросодержащих типов клеток крови, исключая эритроциты и тромбоциты. Лейкоциты можно подразделить на две большие группы: гранулоциты, которые включают в себя нейтрофилы, эозинофилы и базофилы, и мононуклеары, которые включают в себя лимфоциты и моноциты. Гранулоциты содержат много цитоплазматических гранул и многолопастное ядро и включают в себя следующее: нейтрофилы, которые обычно являются амебоидными по форме, фагоцитирующими и окрашиваются как основными, так и кислыми красителями, и эозинофилы и базофилы, которые содержат цитоплазматические гранулы, которые окрашиваются кислыми красителями и основными красителями, соответственно.

[0148] Используемый в настоящем документе термин «лимфоцит» относится к мононуклеарному лейкоциту, который участвует в формировании иммунного ответа. В общем, лимфоциты включают в себя В-лимфоциты, Т-лимфоциты и НК-клетки.

[0149] В контексте настоящего документа термины «мобилизовать» и «мобилизация» относятся к процессам, посредством которых популяция гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников высвобождается из тканевой ниши стволовых клеток, такой как костный мозг субъекта, в циркулирующую периферическую кровь. Мобилизация гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников может отслеживаться, например, путем оценки количества или концентрации гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников в образце периферической крови выделенном у субъекта. Например, после введения у субъекта протокола мобилизации гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников, у субъекта может быть изъят образец периферической крови, а затем в образце периферической крови может быть оценено количество или концентрация гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников. Протокол мобилизации может включать в себя, например, антагонист CXCR4, такой как описанный в настоящем документе антагонист CXCR4 (например, плериксафор или его вариант), и агонист CXCR2, такой как описанный в настоящем документе агонист CXCR2 (например, Gro-β или его вариант, такой как процессированная форма Gro-β, например, Gro-β T). Количество или концентрация гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников в образце периферической крови, выделенной у субъекта после введения протокола мобилизации, может быть сравнено с количеством или концентрацией гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников в образце периферической крови, выделенной у субъекта до введения протокола мобилизации. Результат измерения, свидетельствующий об увеличении количества или концентрации гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников в периферической крови субъекта после введения протокола мобилизации, является указанием на то, что субъект отвечает на протокол мобилизации, и что гемопоэтические стволовые клетки или клетки-предшественники могут быть выделены

из одной или нескольких тканевых ниш стволовых клеток, таких как костный мозг, в циркулирующую периферическую кровь. Согласно некоторым вариантам осуществления, результат измерения, свидетельствующий об увеличении количества или концентрации гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников в периферической крови субъекта на 1%, 100%, 1000% или более (например, на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 200%, 300%, 400%, 500%, 600%, 700%, 800%, 900%, 1000% или более) после введения протокола мобилизации, является указанием на то, что субъект отвечает на протокол мобилизации, и что гемопоэтические стволовые клетки или клетки-предшественники могут быть выделены из одной или нескольких тканевых ниш стволовых клеток, таких как костный мозг, в циркулирующую периферическую кровь. Способы определения количества или концентрации гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников описаны в настоящем документе и известны из уровня техники и включают в себя, например, методики проточной цитометрии, которые подсчитывают число гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников на основе профиля экспрессии антигенов этими клетками, который описан описанного в настоящем документе. Например, HSC человека экспрессируют CD34⁺, CD38⁻, CD45RA⁻, CD90⁺, CD49F⁺ и lin⁻ (отрицательный для зрелых линейных маркеров, включая CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, CD10, CD11B, CD19, CD20, CD56, CD235A). Дополнительные способы определения количества или концентрации гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников в выделенном у субъекта образце периферической крови включают в себя методы анализа, при которых в образце подсчитывается число колониеобразующих единиц (КОЕ), которое представляет собой меру количества жизнеспособных гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников, которые после инкубации в соответствующей культуральной среде дают начало отдельной популяции гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников.

[0150] В контексте настоящего документа термин «мобилизующее количество» относится к количеству одного или нескольких агентов, такому как количество антагониста CXCR4 и/или агониста CXCR2, описанного в настоящем документе (согласно некоторым вариантам осуществления, количество плериксафора или его варианта, и/или G_γo-β или его варианта, такого как процессированный G_γo-β, например, G_γo-β T), которое мобилизует популяцию гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников после введения субъекту, такому как субъект-млекопитающее (например, субъект-человек). Иллюстративные мобилизующие количества указанных агентов включают в себя количества, достаточные для высвобождения популяции, составляющей, например, приблизительно от 20 приблизительно до 40 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, такой как приблизительно от 21 приблизительно до 39 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, приблизительно от 22 приблизительно до 38 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, приблизительно от 23 приблизительно до 37 CD34⁺ клеток/мкл периферической

крови, приблизительно от 24 приблизительно до 36 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, приблизительно от 25 приблизительно до 35 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, приблизительно от 26 приблизительно до 34 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, приблизительно от 27 приблизительно до 33 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, приблизительно от 28 приблизительно до 32 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови или приблизительно от 29 приблизительно до 31 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови (например, приблизительно 20 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, 21 CD34⁺ клетку/мкл периферической крови, 22 CD34⁺ клетки/мкл периферической крови, 23 CD34⁺ клетки/мкл периферической крови, 24 CD34⁺ клетки/мкл периферической крови, 25 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, 26 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, 27 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, 28 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, 29 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, 30 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, 31 CD34⁺ клетку/мкл периферической крови, 32 CD34⁺ клетки/мкл периферической крови, 33 CD34⁺ клетки/мкл периферической крови, 34 CD34⁺ клетки/мкл периферической крови, 35 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, 36 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, 37 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, 38 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, 39 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, 40 CD34⁺ клеток/мкл периферической крови, или более). Например, мобилизующие количества агониста CXCR2, такого как G α - β T, включают в себя приблизительно от 50 мкг/кг реципиента приблизительно до 1 мг/кг реципиента, например, приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 300 мкг/кг, приблизительно от 100 мкг/кг приблизительно до 250 мкг/кг или приблизительно 150 мкг/кг. Мобилизующие количества антагониста CXCR4, такого как плериксафор или его фармацевтически приемлемая соль, включают в себя приблизительно от 50 мкг/кг реципиента приблизительно до 500 мкг/кг реципиента, например, приблизительно от 200 мкг/кг приблизительно до 300 мкг/кг или приблизительно 240 мкг/кг.

[0151] В контексте настоящего документа термин «моноклональное антитело» относится к антителу, которое получено от единого клона, включая любой эукариотический, прокариотический или фаговый клон, но не к способу, посредством которого оно продуцировано.

[0152] В контексте настоящего документа термин «моноцит» относится к CD14⁺ и CD34⁻ мононуклеарным клеткам периферической крови (PBMNC), которые в общем способны дифференцироваться в макрофаг и/или дендритную клетку после активации одним или несколькими инородными веществами, такими как микробиальный продукт. В частности, моноцит может экспрессировать повышенные уровни поверхностного антигена CD14 и может экспрессировать по меньшей мере один биомаркер, выбранный из CD64, CD93, CD180, CD328 (также известный как связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 7 или Siglec7) и CD329 (связывающий сиаловую кислоту Ig-подобный лектин 9 или Siglec9), а также белок-агглютинин арахиса (PNA).

[0153] В контексте настоящего документа термин «пептид» относится к одноцепочечному полиамиду, содержащему множество аминокислотных остатков, таких

как встречающиеся в природе и/или не встречающиеся в природе аминокислотные остатки, которые последовательно связаны амидными связями. Примеры пептидов включают в себя более короткие фрагменты полноразмерных белков, таких как полноразмерные встречающиеся в природе белки.

[0154] В контексте настоящего документа термин «реципиент» относится к пациенту, получает трансплантат, такой как трансплантат, содержащий популяцию гемопоэтических стволовых клеток. Вводимые реципиенту трансплантируемые клетки могут являться, например, аутологичными, сингенными или аллогенными клетками.

[0155] В контексте настоящего документа термин «образец» относится к полученному у субъекта образцу (например, крови, компонента крови (например, сыворотки или плазмы), мочи, слюны, амниотической жидкости, спинномозговой жидкости, ткани (например, плаценты или кожи), панкреатического сока, хориальных ворсинок, и клеток). Образец может представлять собой, например, изъятую периферическую кровь у донора, который подвергается или подвергался протоколу мобилизации гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников, описанному в настоящем документе.

[0156] В контексте настоящего документа термин «scFv» относится к одноцепочечному Fv-антителу, в котором переменные домены тяжелой цепи и легкой цепи антитела были объединены с формированием одной цепи. scFv-фрагменты содержат единую полипептидную цепь, которая включает в себя переменный участок легкой цепи антитела (V_L) (например, CDR-L1, CDR-L2 и/или CDR-L3) и переменный участок тяжелой цепи антитела (V_H) (например, CDR-H1, CDR-H2 и/или CDR-H3), разделенные линкером. Линкер, который соединяет V_L и V_H участки scFv-фрагмента, может представлять собой пептидный линкер, составленный из протеиногенных аминокислот. Альтернативные линкеры могут использоваться с целью увеличения резистентности scFv-фрагмента к протеолитическому расщеплению (например, линкеры, содержащие D-аминокислоты), увеличения растворимости scFv-фрагмента (например, гидрофильные линкеры, такие как линкеры, содержащие полиэтиленгликоль, или полипептиды, содержащие повторяющиеся остатки глицина и серина), улучшения биофизической стабильности молекулы (например, линкер, содержащий остатки цистеина, которые формируют внутримолекулярные или межмолекулярные дисульфидные связи) или ослабления иммуногенности scFv-фрагмента (например, линкеры, содержащие сайты гликозилирования). Среднему специалисту в данной области техники также следует понимать, что переменные участки молекул scFv, описанных в настоящем документе, могут быть модифицированы, так что они будут отличаться по аминокислотной последовательности от молекулы антитела, из которого они получены. Например, с целью сохранения или усиления способности scFv связываться с антигеном, распознаваемым соответствующим антителом, могут быть сделаны нуклеотидные или аминокислотные замены, приводящие к консервативным заменам или изменениям в аминокислотных остатках (например, в остатках CDR и/или каркасного участка).

[0157] В контексте настоящего документа выражение «ассоциированное со стволовыми клетками нарушение» относится в широком смысле к любому заболеванию, нарушению или состоянию, которое может подвергаться лечению или излечиванию путем пересаживания или трансплантации популяции гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников в ткань-мишень в организме пациента. Например, было показано, что наряду с различными другими нарушениями посредством трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подвергается лечению сахарный диабет I типа. Иллюстративные заболевания, которые могут подвергаться лечению посредством введения пациенту путем инфузии гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников, представляют собой серповидно-клеточную анемию, талассемию, анемию Фанкони, апластическую анемию, синдром Вискотта-Олдрича, ADA SCID, HIV/AIDS, метахроматическую лейкодистрофию, анемию Даймонда-Блэкфана и синдром Швахмана-Даймонда. Дополнительные заболевания, которые могут подвергаться лечению посредством трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников, описанной в настоящем документе, включают в себя нарушения со стороны крови (например, серповидно-клеточную анемию) и аутоиммунные нарушения, такие как склеродермия, рассеянный склероз, язвенный колит и болезнь Крона. Дополнительные заболевания, которые могут подвергаться лечению с использованием трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников, включают в себя злокачественную опухоль, такую как злокачественная опухоль, описанная в настоящем документе. Иллюстративные ассоциированные со стволовыми клетками нарушения представляют собой злокачественные опухоли, такие как нейробластома или злокачественные опухоли системы крови, такие как лейкоз, лимфома и миелома. Согласно некоторым вариантам осуществления, злокачественная опухоль может представлять собой острый миелоидный лейкоз, острый лимфоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, хронический лимфоидный лейкоз, множественную миелому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому или неходжкинскую лимфому. Дополнительные заболевания, которые могут подвергаться лечению с использованием трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников, включают в себя миелодиспластический синдром. Согласно некоторым вариантам осуществления, пациент болен или иным образом поражен метаболическим нарушением накопления. Например, пациент может страдать или быть иным образом поражен метаболическим нарушением, выбранным из группы, состоящей из заболеваний накопления гликогена, мукополисахаридозов, болезни Гоше, болезни Гурлера, сфинголипидозов, метахроматической лейкодистрофии или любых других заболеваний или нарушений, в отношении которых может быть получена польза от средств и способов лечения, включая без ограничения тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдром Вискотта-Олдрича, синдром гиперпродукции иммуноглобулина М (IgM), болезнь Чедиака-Хигаши, наследственный лимфогистиоцитоз, остеопетроз, несовершенный остеогенез, болезни накопления, большую талассемию, серповидно-клеточную болезнь, системный склероз,

системную красную волчанку, рассеянный склероз, ювенильный ревматоидный артрит и заболевания или нарушения, описанные в документе «Bone Marrow Transplantation for Non-Malignant Disease,» ASH Education Book, 1:319-338 (2000), раскрытие которого включено во всей своей полноте в настоящий документ посредством ссылки в части, касающейся патологий, которые могут подвергаться лечению посредством терапии путем введения трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников.

[0158] Используемый в настоящем документе в контексте мобилизации гемопоэтических стволовых клеток термин «тканевая ниша стволовых клеток» относится к микроокружению в организме донора, такого как донор-млекопитающее (например, донор-человек), в котором локализуются эндогенные гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники. Иллюстративной тканевой нишей стволовых клеток является ткань костного мозга.

[0159] В контексте настоящего документа термины «субъект» и «пациент» относятся к организму, такому как человек, который получает лечение от определенного заболевания или состояния, описанного в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления, пациент, такой как пациент-человек, который нуждается в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, может получать лечение, которое включает в себя популяцию гемопоэтических стволовых клеток в целях лечения ассоциированного со стволовыми клетками нарушения, такого как злокачественная опухоль, аутоиммунное заболевание или метаболическое нарушение, описанные в настоящем документе. Гемопоэтические стволовые клетки, которые трансплантируют пациенту, могут представлять собой, например, популяцию гемопоэтических стволовых клеток, которые были мобилизованы и забраны у донора в соответствии с композициями и способами, описанными в настоящем документе. Согласно некоторым вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки, которые трансплантируют пациенту, могут быть мобилизованы в организме донора путем введения донору антагониста CXCR4 и/или агониста CXCR2.

[0160] В контексте настоящего документа термин «трансфекция» относится к любой из широкого ряда методик, обычно используемых для введения экзогенной ДНК в прокариотические или эукариотические клетки хозяина, таких как электропорация, липофекция, осаждение фосфатом кальция, трансфекция с DEAE-декстраном, и т. п.

[0161] В контексте настоящего документа термины «лечить» или «лечение» относятся к терапевтическому лечению, при котором у объекта проводится профилактика или замедление (ослабление) нежелательного физиологического изменения или нарушения, или у подвергаемого лечению пациента стимулируется лечебный фенотип. Благоприятные или желательные клинические результаты включают в себя без ограничения стимуляцию приживания у пациента экзогенных гемопоэтических клеток после терапии путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников. Согласно определенным вариантам осуществления, преимущества включают в себя более быстрое приживание трансплантированных клеток, например,

нейтрофилов или тромбоцитов. Например, согласно определенным вариантам осуществления, при использовании способов, описанных в настоящем документе, восстановление нейтрофилов происходит приблизительно в течение 5-20 суток после трансплантации, приблизительно в течение 5-15 суток после трансплантации, приблизительно в течение 5-10 суток после трансплантации, приблизительно в течение 7-12 суток после трансплантации, приблизительно в течение 8-12 суток после трансплантации, приблизительно в течение 9-15 суток после трансплантации, приблизительно в течение 10-15 суток после трансплантации или приблизительно в течение 10 суток после трансплантации. Согласно определенным вариантам осуществления, при использовании способов, описанных в настоящем документе, восстановление тромбоцитов происходит приблизительно в течение 10-20 суток после трансплантации, приблизительно в течение 10-15 суток после трансплантации, приблизительно в течение 15-20 суток после трансплантации, приблизительно в течение 12-18 суток после трансплантации, приблизительно в течение 12-17 суток после трансплантации, приблизительно в течение 13-18 суток после трансплантации, приблизительно в течение 12-17 суток после трансплантации или приблизительно в течение 15 суток после трансплантации. Дополнительные положительные результаты включают в себя увеличение числа или относительной концентрации гемопоэтических стволовых клеток у пациента, нуждающегося в трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, после введения пациенту трансплантата экзогенных гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников. Положительные результаты терапии, описанные в настоящем документе, могут также включать в себя увеличение количества или относительной концентрации клеток одной или нескольких клеток гемопоэтического происхождения, таких как мегакариоцит, тромбоцит, тромбоцит, эритроцит, тучная клетка, миелобласт, базофил, нейтрофил, эозинофил, микроглиальная клетка, гранулоцит, моноцит, остеокласт, антиген-презентирующая клетка, макрофаг, дендритная клетка, естественный киллер, Т-лимфоцит или В-лимфоцит, после терапии путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и в дальнейшем. Дополнительные положительные результаты могут включать в себя уменьшение количества клеток в вызывающей заболевание популяции клеток, такой как популяция клеток злокачественной опухоли или аутоиммунных клеток.

[0162] В контексте настоящего документа термины «вариант» и «производное» используются взаимозаменяемо и относят к встречающимся в природе, синтетическим и полусинтетическим аналогам соединения, пептида, белка или другого вещества, описанного в настоящем документе. Вариант или производное соединения, пептида, белка или другого вещества, описанного в настоящем документе, может сохранять или улучшать биологическую активность в сравнении с исходным веществом.

[0163] В контексте настоящего документа термин «вектор» включает в себя вектор-нуклеиновую кислоту, такой как плаزمид, ДНК-вектор, плазмид, РНК-вектор, вирус или другой подходящий репликон. Экспрессирующие векторы, описанные в настоящем

документе, могут содержать полинуклеотидную последовательность, а также, например, дополнительные элементы последовательности, используемые для экспрессии белков и/или для интеграции указанных полинуклеотидных последовательностей в геном клетки млекопитающего. Конкретные векторы, которые могут быть использованы для экспрессии пептидов и белков, таких как описанные в настоящем документе, включают в себя плазмиды, которые содержат регуляторные последовательности, такие как промоторные и энхансерные области, которые управляют транскрипцией гена. Другие векторы, применимые для экспрессии пептидов и белков, описанных в настоящем документе, содержат полинуклеотидные последовательности, которые увеличивают скорость трансляции указанных генов и улучшают стабильность или ядерный экспорт мРНК, который является результатом транскрипции гена. Указанные элементы последовательности могут включать в себя, например, 5'- и 3'-нетранслируемые участки и сигнальную область полиаденилирования, для управления эффективной транскрипцией гена, содержащегося в экспрессирующем векторе. Экспрессирующие векторы, описанные в настоящем документе, могут также содержать полинуклеотид, кодирующий маркер для селекции клеток, которые содержат такой вектор. Примеры подходящего маркера включают в себя гены, которые кодируют устойчивость к антибиотикам, таким как ампициллин, хлорамфеникол, канамицин и ноурсетрицин.

[0164] В контексте настоящего документа термин «алкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, содержащей в цепи, например, от 1 до 20 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают в себя метил, этил, *n*-пропил, изопропил, бутил, изобутил, *втор*-бутил, *трет*-бутил, пентил, изопентил, *трет*-пентил, гексил, изогексил, и т. п.

[0165] В контексте настоящего документа термин «алкилен» относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной алкильной группе. Положения валентных связей могут находиться на одном и том же или на разных атомах в пределах алкильной цепи. Примеры алкилена включают в себя метилен, этилен, пропилен, изопропилен, и т. п.

[0166] В контексте настоящего документа термин «гетероалкил» относится к неразветвленной или разветвленной алкильной группе, содержащей в цепи, например, от 1 до 20 атомов углерода и дополнительно содержащей в цепи один или несколько гетероатомов (например, кислорода, азота или серы).

[0167] В контексте настоящего документа термин «гетероалкилен» относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной гетероалкильной группе. Положения валентных связей могут находиться на одном и том же или на разных атомах в пределах гетероалкильной цепи. Положениями валентных связей могут являться один или несколько гетероатомов.

[0168] В контексте настоящего документа термин «алкенил» относится к неразветвленной или разветвленной алкенильной группе, содержащей в цепи, например, от 2 до 20 атомов углерода. Примеры алкенильных групп включают в себя винил, пропенил,

изопропил, бутенил, *трет*-бутиленил, гексенил, и т. п.

[0169] В контексте настоящего документа термин «алкенилен» относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной алкенильной группе. Положения валентных связей могут находиться на одном и том же или на разных атомах в пределах алкенильной цепи. Примеры алкенилена включают в себя этенилен, пропенилен, изопропенилен, бутенилен, и т. п.

[0170] В контексте настоящего документа термин «гетероалкенил» относится к неразветвленной или разветвленной алкенильной группе, содержащей в цепи, например, от 2 до 20 атомов углерода и дополнительно содержащей в цепи один или несколько гетероатомов (например, кислорода, азота или серы).

[0171] В контексте настоящего документа термин «гетероалкенилен» относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной гетероалкенильной группе. Положения валентных связей могут находиться на одном и том же или на разных атомах в пределах гетероалкенильной цепи. Положениями валентных связей могут являться один или несколько гетероатомов.

[0172] В контексте настоящего документа термин «алкинил» относится к неразветвленной или разветвленной алкинильной группе, содержащей в цепи, например, от 2 до 20 атомов углерода. Примеры алкинильных групп включают в себя пропаргил, бутинил, пентинил, гексинил, и т. п.

[0173] В контексте настоящего документа термин «алкинилен» относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной алкинильной группе. Положения валентных связей могут находиться на одном и том же или на разных атомах в пределах алкинильной цепи.

[0174] В контексте настоящего документа термин «гетероалкинил» относится к неразветвленной или разветвленной алкинильной группе, содержащей в цепи, например, от 2 до 20 атомов углерода и дополнительно содержащей в цепи один или несколько гетероатомов (например, кислорода, азота или серы).

[0175] В контексте настоящего документа термин «гетероалкинилен» относится к неразветвленной или разветвленной двухвалентной гетероалкинильной группе. Положения валентных связей могут находиться на одном и том же или на разных атомах в пределах гетероалкинильной цепи. Положениями валентных связей могут являться один или несколько гетероатомов.

[0176] В контексте настоящего документа термин «циклоалкил» относится к моноциклической или конденсированной, связанной мостиковой связью или спироконденсированной полициклической кольцевой структуре, которая является насыщенной и содержит, например, от 3 до 12 кольцевых атомов углерода. Примеры циклоалкильных групп включают в себя циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, бицикло[3.1.0]гексан, и т. п.

[0177] В контексте настоящего документа термин «циклоалкилен» относится к двухвалентной циклоалкильной группе. Положения валентных связей могут находиться на

одном и том же или на разных атомах в пределах кольцевой структуры. Примеры циклоалкилена включают в себя циклопропилен, циклобутилен, циклопентилен, циклогексилен, и т. п.

[0178] В контексте настоящего документа термин «гетероциклоалкил» относится к моноциклической или конденсированной, связанной мостиковой связью или спироконденсированной полициклической кольцевой структуре, которая является насыщенной и содержит в кольцевой структуре, например, от 3 до 12 кольцевых атомов, выбранных из атомов углерода и гетероатомов, выбранных, например, из азота, кислорода или серы. Кольцевая структура может содержать, например, одну или несколько оксогрупп на кольцевых атомах углерода, азота или серы.

[0179] В контексте настоящего документа термин «гетероциклоалкилен» относится к двухвалентной гетероциклоалкильной группе. Положения валентных связей могут находиться на одном и том же или на разных атомах в пределах кольцевой структуры.

[0180] В контексте настоящего документа термин «арил» относится к моноциклической или полициклической ароматической кольцевой системе, содержащей, например, от 6 до 19 атомов углерода. Арильные группы включают в себя без ограничения фенил, флуоренил, нафтил, и т. п. Положениями валентных связей могут являться один или несколько гетероатомов.

[0181] В контексте настоящего документа термин «арилен» относится к двухвалентной арильной группе. Положения валентных связей могут находиться на одном и том же или на разных атомах.

[0182] В контексте настоящего документа термин «гетероарил» относится к моноциклической гетероароматической или бициклической или трициклической конденсированной гетероароматической группе. Гетероарильные группы включают в себя пиридил, пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, пиразолил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, 1,2,3-оксадиазолил, 1,2,4-оксадиазолил, 1,2,5-оксадиазолил, 1,3,4-оксадиазолил, 1,3,4-триазинил, 1,2,3-триазинил, бензофурил, [2,3-дигидро]бензофурил, изобензофурил, бензотиенил, бензотриазолил, изобензотиенил, индолил, изоиндолил, 3Н-индолил, бензимидазолил, имидазо[1,2-а]пиридил, бензотиазолил, бензоксазолил, хинолизинил, хиназолинил, фталазинил, хиноксалинил, циннолинил, нафтиридинил, пиридо[3,4-*b*]пиридил, пиридо[3,2-*b*]пиридил, пиридо[4,3-*b*]пиридил, хинолил, изохинолил, тетразолил, 5,6,7,8-тетрагидрохинолил, 5,6,7,8-тетрагидроизохинолил, пуринил, птеридинил, карбазолил, ксантенил, бензохинолил, и т. п.

[0183] В контексте настоящего документа термин «гетероарилен» относится к двухвалентной гетероарильной группе. Положения валентных связей могут находиться на одном и том же или на разных атомах. Положениями валентных связей могут являться один или несколько гетероатомов.

[0184] Если определением отдельного заместителя не указано иное, то упомянутые выше химические фрагменты, такие как «алкильные», «алкиленильные»,

«гетероалкильные», «гетероалкиленильные», «алкенильные», «алкениленильные», «гетероалкенильные», «гетероалкениленильные», «алкинильные», «алкиниленильные», «гетероалкинильные», «гетероалкиниленильные», «циклоалкильные», «циклоалкиленильные», «гетероциклоалкильные», гетероциклоалкиленильные», «арильные», «ариленильные», «гетероарильные» и «гетероариленильные» группы могут быть замещены. В контексте настоящего документа термин «необязательно замещенный» относится к соединению или фрагменту, содержащему в соответствии с разрешенной валентностью соединения или фрагмента или его положения один или несколько (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 или более) заместителей, таких как заместитель, выбранный из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, циклоалкила, гетероциклоалкила, алкиларила, алкилгетероарила, алкилциклоалкила, алкилгетероциклоалкила, амина, аммония, ацила, ацилокси, ациламино, аминокарбонила, алкоксикарбонила, уреидо, карбамата, арила, гетероарила, сульфонила, сульфонила, алкокси, сульфанила, галогена, карбокси, тригалогенметила, циано, гидроксид, меркапто, нитро, и т. п. Замещение может включать в себя ситуации, в которых соседние заместители претерпевают закрытие кольца, такое как закрытие в кольцо вицинальных функциональных заместителей с формированием, например, лактамов, лактонов, циклических ангидридов, ацеталей, гемиацеталей, тиоацеталей, аминалей и гемиаминалей, сформированных путем закрытия кольца, например, с образованием защитной группы.

Способы мобилизации гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников и выделения клеток для наращивания и терапевтического применения

[0185] Настоящее изобретение отчасти основано на открытии, что гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть мобилизованы путем введения определенных доз агониста CXCR2, такого как Gro- β , Gro- β T, или его вариант, необязательно в комбинации с антагонистом CXCR4, донору-млекопитающему (например, донору-человеку), снижая при этом мобилизацию других типов клеток, таких как лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты и моноциты. Это свойство является преимуществом в контексте терапии путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, поскольку гемопоэтические стволовые клетки, которые мобилируются и выделяются у донора с использованием композиций и способа, описанных в настоящем документе, содержат сниженные количества типов клеток, которые нежелательны для введения пациенту-человеку, страдающему ассоциированным со стволовыми клетками нарушением.

[0186] В частности, было открыто, что агонисты CXCR2, такие как Gro- β , Gro- β T или их вариант, при внутривенном введении в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 1 мг/кг, предпочтительно приблизительно от 100 мкг/кг приблизительно до 250 мкг/кг, и еще более предпочтительно в дозе приблизительно 150 мкг/кг, обладают способностью быстро мобилизовать гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники у донора (например, донора-млекопитающего, такого как донор-человек), снижая при этом мобилизацию других клеток гемопоэтического происхождения, которые могут быть нежелательны для введения путем инфузии в организм пациента

(например, пациента-млекопитающего, такого как пациент-человек), который получает терапию путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток. Агонисты CXCR2, такие как Gro- β , Gro- β T или их вариант, при введении донору в указанных выше дозах обладают способностью селективно мобилизовать гемопоэтические стволовые клетки, как подробно описано ниже в Примере 1.

[0187] Для определения того, подходят ли гемопоэтические стволовые клетки, мобилизованные у донора путем введения агониста CXCR2, такого как Gro- β , Gro- β T или его вариант, и необязательно антагониста CXCR4, такого как плериксафор или его фармацевтически приемлемая соль, для выделения с целью наращивания *ex vivo* и/или для терапевтического применения, может быть получено значение, заложенное для каждого из одного или нескольких параметров, представленных в Таблице 2, которые характеризуют образец периферической крови донора. Один или несколько параметров могут быть сравнены с соответствующим референсным критерием для каждого параметра, и если референсный критерий удовлетворяет параметру избытка гемопоэтических стволовых клеток, то выделенные у донора клетки могут быть использованы для наращивания *ex vivo* и/или для введения путем инфузии в организм пациента с целью терапевтического применения (например, для лечения одного или нескольких ассоциированных со стволовыми клетками нарушений, описанных в настоящем документе).

[0188] Иллюстративные параметры гемопоэтических стволовых клеток и соответствующие референсные критерии, применимые в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, представлены ниже в Таблице 2.

Таблица 2. Параметры популяции гемопоэтических стволовых клеток и соответствующие референсные критерии

| Категория параметра | Параметр № | Параметр | Референсный критерий |
|--|------------|---|------------------------|
| Соотношение CD34 ⁺ клеток (например, CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток) с другими клетками гемопоэтического происхождения в образце периферической крови, выделенном у донора- | 1 | Соотношение CD34 ⁺ клеток и лейкоцитов | По меньшей мере 0,0006 |
| | 2 | Соотношение CD34 ⁺ клеток и лейкоцитов | По меньшей мере 0,0009 |
| | 3 | Соотношение CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток и лейкоцитов | По меньшей мере 0,0002 |
| | 4 | Соотношение CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток и лейкоцитов | По меньшей мере 0,0003 |
| | 5 | Соотношение CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток и лейкоцитов | По меньшей мере 0,0004 |
| | 6 | Соотношение CD34 ⁺ клеток и нейтрофилов | По меньшей мере 0,0011 |

| | | | |
|---|----|---|---------------------------|
| млекопитающего | 7 | Соотношение CD34 ⁺ клеток и нейтрофилов | По меньшей мере 0,0004 |
| | 8 | Соотношение CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток и нейтрофилов | По меньшей мере 0,0006 |
| | 9 | Соотношение CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток и нейтрофилов | По меньшей мере 0,0007 |
| | 10 | Соотношение CD34 ⁺ клеток и лимфоцитов | По меньшей мере 0,0020 |
| | 11 | Соотношение CD34 ⁺ клеток и лимфоцитов | По меньшей мере 0,0025 |
| | 12 | Соотношение CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток и лимфоцитов | По меньшей мере 0,0005 |
| | 13 | Соотношение CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток и лимфоцитов | По меньшей мере 0,0011 |
| | 14 | Соотношение CD34 ⁺ клеток и моноцитов | По меньшей мере 0,0047 |
| | 15 | Соотношение CD34 ⁺ клеток и моноцитов | По меньшей мере 0,0111 |
| | 16 | Соотношение CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток и моноцитов | По меньшей мере 0,0020 |
| | 17 | Соотношение CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток и моноцитов | По меньшей мере 0,0039 |
| Соотношение CD34 ⁺ клеток (например, CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток) в образце периферической крови, выделенном у донора | 18 | Встречаемость CD34 ⁺ клеток относительно общего количества клеток в образце, выделенном у донора | По меньшей мере 0,051% |
| | 19 | Встречаемость CD34 ⁺ клеток относительно общего количества клеток в образце, выделенном у донора | По меньшей мере 0,097% |
| | 20 | Встречаемость CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток относительно общего количества клеток в образце, выделенном у донора | По меньшей мере 0,020% |

| | | | |
|--|----|---|------------------------|
| | 21 | Встречаемость CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток относительно общего количества клеток в образце, выделенном у донора | По меньшей мере 0,066% |
|--|----|---|------------------------|

[0189] При выборе параметров для определения, подходит ли популяция гемопоэтических стволовых клеток, полученных от донора (например, донора-млекопитающего, такого как донор-человек), для выделения с целью наращивания *ex vivo* или терапевтического применения, могут быть выбраны один или несколько заложенных параметров, перечисленных в Таблице 2. Согласно некоторым вариантам осуществления, может быть выбран отдельный параметр из параметров №№ 1-21. В качестве альтернативы, может быть выбрана комбинация параметров, таких как параметр соотношения CD34⁺ клеток (например, один или несколько из параметров №№ 1-17 в Таблице 2) и параметр встречаемости (например, один или несколько из параметров №№ 18-21, перечисленных в Таблице 2). Согласно некоторым вариантам осуществления, параметры, использованные для определения, подходит ли популяция гемопоэтических стволовых клеток, полученных от донора (например, донора-млекопитающего, такого как донор-человек), для выделения с целью наращивания *ex vivo* или терапевтического применения, представляют собой комбинацию параметров, представленных ниже в любой из Таблиц 3-6.

Таблица 3. Двухфакторные параметры популяции гемопоэтических стволовых клеток для оценки

| Первый параметр № | Второй параметр № |
|-------------------|-------------------|
| 1 | 6 |
| 1 | 7 |
| 1 | 8 |
| 1 | 9 |
| 2 | 6 |
| 2 | 7 |
| 2 | 8 |
| 2 | 9 |
| 3 | 6 |
| 3 | 7 |
| 3 | 8 |
| 3 | 9 |
| 4 | 6 |
| 4 | 7 |
| 4 | 8 |

| | |
|---|----|
| 4 | 9 |
| 5 | 6 |
| 5 | 7 |
| 5 | 8 |
| 5 | 9 |
| 1 | 10 |
| 1 | 11 |
| 1 | 12 |
| 1 | 13 |
| 2 | 10 |
| 2 | 11 |
| 2 | 12 |
| 2 | 13 |
| 3 | 10 |
| 3 | 11 |
| 3 | 12 |
| 3 | 13 |
| 4 | 10 |
| 4 | 11 |
| 4 | 12 |
| 4 | 13 |
| 5 | 10 |
| 5 | 11 |
| 5 | 12 |
| 5 | 13 |
| 1 | 14 |
| 1 | 15 |
| 1 | 16 |
| 1 | 17 |
| 2 | 14 |
| 2 | 15 |
| 2 | 16 |
| 2 | 17 |
| 3 | 14 |

| | |
|---|----|
| 3 | 15 |
| 3 | 16 |
| 3 | 17 |
| 4 | 14 |
| 4 | 15 |
| 4 | 16 |
| 4 | 17 |
| 5 | 14 |
| 5 | 15 |
| 5 | 16 |
| 5 | 17 |
| 1 | 18 |
| 1 | 19 |
| 1 | 20 |
| 1 | 21 |
| 2 | 18 |
| 2 | 19 |
| 2 | 20 |
| 2 | 21 |
| 3 | 18 |
| 3 | 19 |
| 3 | 20 |
| 3 | 21 |
| 4 | 18 |
| 4 | 19 |
| 4 | 20 |
| 4 | 21 |
| 5 | 18 |
| 5 | 19 |
| 5 | 20 |
| 5 | 21 |
| 6 | 10 |
| 6 | 11 |
| 6 | 12 |

| | |
|---|----|
| 6 | 13 |
| 7 | 10 |
| 7 | 11 |
| 7 | 12 |
| 7 | 13 |
| 8 | 10 |
| 8 | 11 |
| 8 | 12 |
| 8 | 13 |
| 9 | 10 |
| 9 | 11 |
| 9 | 12 |
| 9 | 13 |
| 6 | 14 |
| 6 | 15 |
| 6 | 16 |
| 6 | 17 |
| 7 | 14 |
| 7 | 15 |
| 7 | 16 |
| 7 | 17 |
| 8 | 14 |
| 8 | 15 |
| 8 | 16 |
| 8 | 17 |
| 9 | 14 |
| 9 | 15 |
| 9 | 16 |
| 9 | 17 |
| 6 | 18 |
| 6 | 19 |
| 6 | 20 |
| 6 | 21 |
| 7 | 18 |

| | |
|----|----|
| 7 | 19 |
| 7 | 20 |
| 7 | 21 |
| 8 | 18 |
| 8 | 19 |
| 8 | 20 |
| 8 | 21 |
| 9 | 18 |
| 9 | 19 |
| 9 | 20 |
| 9 | 21 |
| 10 | 14 |
| 10 | 15 |
| 10 | 16 |
| 10 | 17 |
| 11 | 14 |
| 11 | 15 |
| 11 | 16 |
| 11 | 17 |
| 12 | 14 |
| 12 | 15 |
| 12 | 16 |
| 12 | 17 |
| 13 | 14 |
| 13 | 15 |
| 13 | 16 |
| 13 | 17 |
| 10 | 18 |
| 10 | 19 |
| 10 | 20 |
| 10 | 21 |
| 11 | 18 |
| 11 | 19 |
| 11 | 20 |

| | |
|----|----|
| 11 | 21 |
| 12 | 18 |
| 12 | 19 |
| 12 | 20 |
| 12 | 21 |
| 13 | 18 |
| 13 | 19 |
| 13 | 20 |
| 13 | 21 |
| 14 | 18 |
| 14 | 19 |
| 14 | 20 |
| 14 | 21 |
| 15 | 18 |
| 15 | 19 |
| 15 | 20 |
| 15 | 21 |
| 16 | 18 |
| 16 | 19 |
| 16 | 20 |
| 16 | 21 |
| 17 | 18 |
| 17 | 19 |
| 17 | 20 |
| 17 | 21 |

Таблица 4. Трехфакторные параметры популяции гемопоэтических стволовых клеток для оценки

| Первый параметр № | Второй параметр № | Третий параметр № |
|-------------------|-------------------|-------------------|
| 1 | 6 | 10 |
| 1 | 7 | 10 |
| 1 | 8 | 10 |
| 1 | 9 | 10 |
| 2 | 6 | 10 |
| 2 | 7 | 10 |

| | | |
|---|---|----|
| 2 | 8 | 10 |
| 2 | 9 | 10 |
| 3 | 6 | 10 |
| 3 | 7 | 10 |
| 3 | 8 | 10 |
| 3 | 9 | 10 |
| 4 | 6 | 10 |
| 4 | 7 | 10 |
| 4 | 8 | 10 |
| 4 | 9 | 10 |
| 5 | 6 | 10 |
| 5 | 7 | 10 |
| 5 | 8 | 10 |
| 5 | 9 | 10 |
| 1 | 6 | 11 |
| 1 | 7 | 11 |
| 1 | 8 | 11 |
| 1 | 9 | 11 |
| 2 | 6 | 11 |
| 2 | 7 | 11 |
| 2 | 8 | 11 |
| 2 | 9 | 11 |
| 3 | 6 | 11 |
| 3 | 7 | 11 |
| 3 | 8 | 11 |
| 3 | 9 | 11 |
| 4 | 6 | 11 |
| 4 | 7 | 11 |
| 4 | 8 | 11 |
| 4 | 9 | 11 |
| 5 | 6 | 11 |
| 5 | 7 | 11 |
| 5 | 8 | 11 |
| 5 | 9 | 11 |

| | | |
|---|---|----|
| 1 | 6 | 12 |
| 1 | 7 | 12 |
| 1 | 8 | 12 |
| 1 | 9 | 12 |
| 2 | 6 | 12 |
| 2 | 7 | 12 |
| 2 | 8 | 12 |
| 2 | 9 | 12 |
| 3 | 6 | 12 |
| 3 | 7 | 12 |
| 3 | 8 | 12 |
| 3 | 9 | 12 |
| 4 | 6 | 12 |
| 4 | 7 | 12 |
| 4 | 8 | 12 |
| 4 | 9 | 12 |
| 5 | 6 | 12 |
| 5 | 7 | 12 |
| 5 | 8 | 12 |
| 5 | 9 | 12 |
| 1 | 6 | 13 |
| 1 | 7 | 13 |
| 1 | 8 | 13 |
| 1 | 9 | 13 |
| 2 | 6 | 13 |
| 2 | 7 | 13 |
| 2 | 8 | 13 |
| 2 | 9 | 13 |
| 3 | 6 | 13 |
| 3 | 7 | 13 |
| 3 | 8 | 13 |
| 3 | 9 | 13 |
| 4 | 6 | 13 |
| 4 | 7 | 13 |

| | | |
|---|---|----|
| 4 | 8 | 13 |
| 4 | 9 | 13 |
| 5 | 6 | 13 |
| 5 | 7 | 13 |
| 5 | 8 | 13 |
| 5 | 9 | 13 |
| 1 | 6 | 14 |
| 1 | 7 | 14 |
| 1 | 8 | 14 |
| 1 | 9 | 14 |
| 2 | 6 | 14 |
| 2 | 7 | 14 |
| 2 | 8 | 14 |
| 2 | 9 | 14 |
| 3 | 6 | 14 |
| 3 | 7 | 14 |
| 3 | 8 | 14 |
| 3 | 9 | 14 |
| 4 | 6 | 14 |
| 4 | 7 | 14 |
| 4 | 8 | 14 |
| 4 | 9 | 14 |
| 5 | 6 | 14 |
| 5 | 7 | 14 |
| 5 | 8 | 14 |
| 5 | 9 | 14 |
| 1 | 6 | 15 |
| 1 | 7 | 15 |
| 1 | 8 | 15 |
| 1 | 9 | 15 |
| 2 | 6 | 15 |
| 2 | 7 | 15 |
| 2 | 8 | 15 |
| 2 | 9 | 15 |

| | | |
|---|---|----|
| 3 | 6 | 15 |
| 3 | 7 | 15 |
| 3 | 8 | 15 |
| 3 | 9 | 15 |
| 4 | 6 | 15 |
| 4 | 7 | 15 |
| 4 | 8 | 15 |
| 4 | 9 | 15 |
| 5 | 6 | 15 |
| 5 | 7 | 15 |
| 5 | 8 | 15 |
| 5 | 9 | 15 |
| 1 | 6 | 16 |
| 1 | 7 | 16 |
| 1 | 8 | 16 |
| 1 | 9 | 16 |
| 2 | 6 | 16 |
| 2 | 7 | 16 |
| 2 | 8 | 16 |
| 2 | 9 | 16 |
| 3 | 6 | 16 |
| 3 | 7 | 16 |
| 3 | 8 | 16 |
| 3 | 9 | 16 |
| 4 | 6 | 16 |
| 4 | 7 | 16 |
| 4 | 8 | 16 |
| 4 | 9 | 16 |
| 5 | 6 | 16 |
| 5 | 7 | 16 |
| 5 | 8 | 16 |
| 5 | 9 | 16 |
| 1 | 6 | 17 |
| 1 | 7 | 17 |

| | | |
|---|---|----|
| 1 | 8 | 17 |
| 1 | 9 | 17 |
| 2 | 6 | 17 |
| 2 | 7 | 17 |
| 2 | 8 | 17 |
| 2 | 9 | 17 |
| 3 | 6 | 17 |
| 3 | 7 | 17 |
| 3 | 8 | 17 |
| 3 | 9 | 17 |
| 4 | 6 | 17 |
| 4 | 7 | 17 |
| 4 | 8 | 17 |
| 4 | 9 | 17 |
| 5 | 6 | 17 |
| 5 | 7 | 17 |
| 5 | 8 | 17 |
| 5 | 9 | 17 |
| 1 | 6 | 18 |
| 1 | 7 | 18 |
| 1 | 8 | 18 |
| 1 | 9 | 18 |
| 2 | 6 | 18 |
| 2 | 7 | 18 |
| 2 | 8 | 18 |
| 2 | 9 | 18 |
| 3 | 6 | 18 |
| 3 | 7 | 18 |
| 3 | 8 | 18 |
| 3 | 9 | 18 |
| 4 | 6 | 18 |
| 4 | 7 | 18 |
| 4 | 8 | 18 |
| 4 | 9 | 18 |

| | | |
|---|---|----|
| 5 | 6 | 18 |
| 5 | 7 | 18 |
| 5 | 8 | 18 |
| 5 | 9 | 18 |
| 1 | 6 | 19 |
| 1 | 7 | 19 |
| 1 | 8 | 19 |
| 1 | 9 | 19 |
| 2 | 6 | 19 |
| 2 | 7 | 19 |
| 2 | 8 | 19 |
| 2 | 9 | 19 |
| 3 | 6 | 19 |
| 3 | 7 | 19 |
| 3 | 8 | 19 |
| 3 | 9 | 19 |
| 4 | 6 | 19 |
| 4 | 7 | 19 |
| 4 | 8 | 19 |
| 4 | 9 | 19 |
| 5 | 6 | 19 |
| 5 | 7 | 19 |
| 5 | 8 | 19 |
| 5 | 9 | 19 |
| 1 | 6 | 20 |
| 1 | 7 | 20 |
| 1 | 8 | 20 |
| 1 | 9 | 20 |
| 2 | 6 | 20 |
| 2 | 7 | 20 |
| 2 | 8 | 20 |
| 2 | 9 | 20 |
| 3 | 6 | 20 |
| 3 | 7 | 20 |

| | | |
|---|----|----|
| 3 | 8 | 20 |
| 3 | 9 | 20 |
| 4 | 6 | 20 |
| 4 | 7 | 20 |
| 4 | 8 | 20 |
| 4 | 9 | 20 |
| 5 | 6 | 20 |
| 5 | 7 | 20 |
| 5 | 8 | 20 |
| 5 | 9 | 20 |
| 1 | 6 | 21 |
| 1 | 7 | 21 |
| 1 | 8 | 21 |
| 1 | 9 | 21 |
| 2 | 6 | 21 |
| 2 | 7 | 21 |
| 2 | 8 | 21 |
| 2 | 9 | 21 |
| 3 | 6 | 21 |
| 3 | 7 | 21 |
| 3 | 8 | 21 |
| 3 | 9 | 21 |
| 4 | 6 | 21 |
| 4 | 7 | 21 |
| 4 | 8 | 21 |
| 4 | 9 | 21 |
| 5 | 6 | 21 |
| 5 | 7 | 21 |
| 5 | 8 | 21 |
| 5 | 9 | 21 |
| 1 | 10 | 14 |
| 1 | 11 | 14 |
| 1 | 12 | 14 |
| 1 | 13 | 14 |

| | | |
|---|----|----|
| 2 | 10 | 14 |
| 2 | 11 | 14 |
| 2 | 12 | 14 |
| 2 | 13 | 14 |
| 3 | 10 | 14 |
| 3 | 11 | 14 |
| 3 | 12 | 14 |
| 3 | 13 | 14 |
| 4 | 10 | 14 |
| 4 | 11 | 14 |
| 4 | 12 | 14 |
| 4 | 13 | 14 |
| 5 | 10 | 14 |
| 5 | 11 | 14 |
| 5 | 12 | 14 |
| 5 | 13 | 14 |
| 1 | 10 | 15 |
| 1 | 11 | 15 |
| 1 | 12 | 15 |
| 1 | 13 | 15 |
| 2 | 10 | 15 |
| 2 | 11 | 15 |
| 2 | 12 | 15 |
| 2 | 13 | 15 |
| 3 | 10 | 15 |
| 3 | 11 | 15 |
| 3 | 12 | 15 |
| 3 | 13 | 15 |
| 4 | 10 | 15 |
| 4 | 11 | 15 |
| 4 | 12 | 15 |
| 4 | 13 | 15 |
| 5 | 10 | 15 |
| 5 | 11 | 15 |

| | | |
|---|----|----|
| 5 | 12 | 15 |
| 5 | 13 | 15 |
| 1 | 10 | 16 |
| 1 | 11 | 16 |
| 1 | 12 | 16 |
| 1 | 13 | 16 |
| 2 | 10 | 16 |
| 2 | 11 | 16 |
| 2 | 12 | 16 |
| 2 | 13 | 16 |
| 3 | 10 | 16 |
| 3 | 11 | 16 |
| 3 | 12 | 16 |
| 3 | 13 | 16 |
| 4 | 10 | 16 |
| 4 | 11 | 16 |
| 4 | 12 | 16 |
| 4 | 13 | 16 |
| 5 | 10 | 16 |
| 5 | 11 | 16 |
| 5 | 12 | 16 |
| 5 | 13 | 16 |
| 1 | 10 | 17 |
| 1 | 11 | 17 |
| 1 | 12 | 17 |
| 1 | 13 | 17 |
| 2 | 10 | 17 |
| 2 | 11 | 17 |
| 2 | 12 | 17 |
| 2 | 13 | 17 |
| 3 | 10 | 17 |
| 3 | 11 | 17 |
| 3 | 12 | 17 |
| 3 | 13 | 17 |

| | | |
|---|----|----|
| 4 | 10 | 17 |
| 4 | 11 | 17 |
| 4 | 12 | 17 |
| 4 | 13 | 17 |
| 5 | 10 | 17 |
| 5 | 11 | 17 |
| 5 | 12 | 17 |
| 5 | 13 | 17 |
| 1 | 10 | 18 |
| 1 | 11 | 18 |
| 1 | 12 | 18 |
| 1 | 13 | 18 |
| 2 | 10 | 18 |
| 2 | 11 | 18 |
| 2 | 12 | 18 |
| 2 | 13 | 18 |
| 3 | 10 | 18 |
| 3 | 11 | 18 |
| 3 | 12 | 18 |
| 3 | 13 | 18 |
| 4 | 10 | 18 |
| 4 | 11 | 18 |
| 4 | 12 | 18 |
| 4 | 13 | 18 |
| 5 | 10 | 18 |
| 5 | 11 | 18 |
| 5 | 12 | 18 |
| 5 | 13 | 18 |
| 1 | 10 | 19 |
| 1 | 11 | 19 |
| 1 | 12 | 19 |
| 1 | 13 | 19 |
| 2 | 10 | 19 |
| 2 | 11 | 19 |

| | | |
|---|----|----|
| 2 | 12 | 19 |
| 2 | 13 | 19 |
| 3 | 10 | 19 |
| 3 | 11 | 19 |
| 3 | 12 | 19 |
| 3 | 13 | 19 |
| 4 | 10 | 19 |
| 4 | 11 | 19 |
| 4 | 12 | 19 |
| 4 | 13 | 19 |
| 5 | 10 | 19 |
| 5 | 11 | 19 |
| 5 | 12 | 19 |
| 5 | 13 | 19 |
| 1 | 10 | 20 |
| 1 | 11 | 20 |
| 1 | 12 | 20 |
| 1 | 13 | 20 |
| 2 | 10 | 20 |
| 2 | 11 | 20 |
| 2 | 12 | 20 |
| 2 | 13 | 20 |
| 3 | 10 | 20 |
| 3 | 11 | 20 |
| 3 | 12 | 20 |
| 3 | 13 | 20 |
| 4 | 10 | 20 |
| 4 | 11 | 20 |
| 4 | 12 | 20 |
| 4 | 13 | 20 |
| 5 | 10 | 20 |
| 5 | 11 | 20 |
| 5 | 12 | 20 |
| 5 | 13 | 20 |

| | | |
|---|----|----|
| 1 | 10 | 21 |
| 1 | 11 | 21 |
| 1 | 12 | 21 |
| 1 | 13 | 21 |
| 2 | 10 | 21 |
| 2 | 11 | 21 |
| 2 | 12 | 21 |
| 2 | 13 | 21 |
| 3 | 10 | 21 |
| 3 | 11 | 21 |
| 3 | 12 | 21 |
| 3 | 13 | 21 |
| 4 | 10 | 21 |
| 4 | 11 | 21 |
| 4 | 12 | 21 |
| 4 | 13 | 21 |
| 5 | 10 | 21 |
| 5 | 11 | 21 |
| 5 | 12 | 21 |
| 5 | 13 | 21 |
| 1 | 14 | 18 |
| 1 | 15 | 18 |
| 1 | 16 | 18 |
| 1 | 17 | 18 |
| 2 | 14 | 18 |
| 2 | 15 | 18 |
| 2 | 16 | 18 |
| 2 | 17 | 18 |
| 3 | 14 | 18 |
| 3 | 15 | 18 |
| 3 | 16 | 18 |
| 3 | 17 | 18 |
| 4 | 14 | 18 |
| 4 | 15 | 18 |

| | | |
|---|----|----|
| 4 | 16 | 18 |
| 4 | 17 | 18 |
| 5 | 14 | 18 |
| 5 | 15 | 18 |
| 5 | 16 | 18 |
| 5 | 17 | 18 |
| 1 | 14 | 19 |
| 1 | 15 | 19 |
| 1 | 16 | 19 |
| 1 | 17 | 19 |
| 2 | 14 | 19 |
| 2 | 15 | 19 |
| 2 | 16 | 19 |
| 2 | 17 | 19 |
| 3 | 14 | 19 |
| 3 | 15 | 19 |
| 3 | 16 | 19 |
| 3 | 17 | 19 |
| 4 | 14 | 19 |
| 4 | 15 | 19 |
| 4 | 16 | 19 |
| 4 | 17 | 19 |
| 5 | 14 | 19 |
| 5 | 15 | 19 |
| 5 | 16 | 19 |
| 5 | 17 | 19 |
| 1 | 14 | 20 |
| 1 | 15 | 20 |
| 1 | 16 | 20 |
| 1 | 17 | 20 |
| 2 | 14 | 20 |
| 2 | 15 | 20 |
| 2 | 16 | 20 |
| 2 | 17 | 20 |

| | | |
|---|----|----|
| 3 | 14 | 20 |
| 3 | 15 | 20 |
| 3 | 16 | 20 |
| 3 | 17 | 20 |
| 4 | 14 | 20 |
| 4 | 15 | 20 |
| 4 | 16 | 20 |
| 4 | 17 | 20 |
| 5 | 14 | 20 |
| 5 | 15 | 20 |
| 5 | 16 | 20 |
| 5 | 17 | 20 |
| 1 | 14 | 21 |
| 1 | 15 | 21 |
| 1 | 16 | 21 |
| 1 | 17 | 21 |
| 2 | 14 | 21 |
| 2 | 15 | 21 |
| 2 | 16 | 21 |
| 2 | 17 | 21 |
| 3 | 14 | 21 |
| 3 | 15 | 21 |
| 3 | 16 | 21 |
| 3 | 17 | 21 |
| 4 | 14 | 21 |
| 4 | 15 | 21 |
| 4 | 16 | 21 |
| 4 | 17 | 21 |
| 5 | 14 | 21 |
| 5 | 15 | 21 |
| 5 | 16 | 21 |
| 5 | 17 | 21 |
| 6 | 10 | 14 |
| 6 | 11 | 14 |

| | | |
|---|----|----|
| 6 | 12 | 14 |
| 6 | 13 | 14 |
| 7 | 10 | 14 |
| 7 | 11 | 14 |
| 7 | 12 | 14 |
| 7 | 13 | 14 |
| 8 | 10 | 14 |
| 8 | 11 | 14 |
| 8 | 12 | 14 |
| 8 | 13 | 14 |
| 9 | 10 | 14 |
| 9 | 11 | 14 |
| 9 | 12 | 14 |
| 9 | 13 | 14 |
| 6 | 10 | 15 |
| 6 | 11 | 15 |
| 6 | 12 | 15 |
| 6 | 13 | 15 |
| 7 | 10 | 15 |
| 7 | 11 | 15 |
| 7 | 12 | 15 |
| 7 | 13 | 15 |
| 8 | 10 | 15 |
| 8 | 11 | 15 |
| 8 | 12 | 15 |
| 8 | 13 | 15 |
| 9 | 10 | 15 |
| 9 | 11 | 15 |
| 9 | 12 | 15 |
| 9 | 13 | 15 |
| 6 | 10 | 16 |
| 6 | 11 | 16 |
| 6 | 12 | 16 |
| 6 | 13 | 16 |

| | | |
|---|----|----|
| 7 | 10 | 16 |
| 7 | 11 | 16 |
| 7 | 12 | 16 |
| 7 | 13 | 16 |
| 8 | 10 | 16 |
| 8 | 11 | 16 |
| 8 | 12 | 16 |
| 8 | 13 | 16 |
| 9 | 10 | 16 |
| 9 | 11 | 16 |
| 9 | 12 | 16 |
| 9 | 13 | 16 |
| 6 | 10 | 17 |
| 6 | 11 | 17 |
| 6 | 12 | 17 |
| 6 | 13 | 17 |
| 7 | 10 | 17 |
| 7 | 11 | 17 |
| 7 | 12 | 17 |
| 7 | 13 | 17 |
| 8 | 10 | 17 |
| 8 | 11 | 17 |
| 8 | 12 | 17 |
| 8 | 13 | 17 |
| 9 | 10 | 17 |
| 9 | 11 | 17 |
| 9 | 12 | 17 |
| 9 | 13 | 17 |
| 6 | 10 | 18 |
| 6 | 11 | 18 |
| 6 | 12 | 18 |
| 6 | 13 | 18 |
| 7 | 10 | 18 |
| 7 | 11 | 18 |

| | | |
|---|----|----|
| 7 | 12 | 18 |
| 7 | 13 | 18 |
| 8 | 10 | 18 |
| 8 | 11 | 18 |
| 8 | 12 | 18 |
| 8 | 13 | 18 |
| 9 | 10 | 18 |
| 9 | 11 | 18 |
| 9 | 12 | 18 |
| 9 | 13 | 18 |
| 6 | 10 | 19 |
| 6 | 11 | 19 |
| 6 | 12 | 19 |
| 6 | 13 | 19 |
| 7 | 10 | 19 |
| 7 | 11 | 19 |
| 7 | 12 | 19 |
| 7 | 13 | 19 |
| 8 | 10 | 19 |
| 8 | 11 | 19 |
| 8 | 12 | 19 |
| 8 | 13 | 19 |
| 9 | 10 | 19 |
| 9 | 11 | 19 |
| 9 | 12 | 19 |
| 9 | 13 | 19 |
| 6 | 10 | 20 |
| 6 | 11 | 20 |
| 6 | 12 | 20 |
| 6 | 13 | 20 |
| 7 | 10 | 20 |
| 7 | 11 | 20 |
| 7 | 12 | 20 |
| 7 | 13 | 20 |

| | | |
|---|----|----|
| 8 | 10 | 20 |
| 8 | 11 | 20 |
| 8 | 12 | 20 |
| 8 | 13 | 20 |
| 9 | 10 | 20 |
| 9 | 11 | 20 |
| 9 | 12 | 20 |
| 9 | 13 | 20 |
| 6 | 10 | 21 |
| 6 | 11 | 21 |
| 6 | 12 | 21 |
| 6 | 13 | 21 |
| 7 | 10 | 21 |
| 7 | 11 | 21 |
| 7 | 12 | 21 |
| 7 | 13 | 21 |
| 8 | 10 | 21 |
| 8 | 11 | 21 |
| 8 | 12 | 21 |
| 8 | 13 | 21 |
| 9 | 10 | 21 |
| 9 | 11 | 21 |
| 9 | 12 | 21 |
| 9 | 13 | 21 |
| 6 | 14 | 18 |
| 6 | 15 | 18 |
| 6 | 16 | 18 |
| 6 | 17 | 18 |
| 7 | 14 | 18 |
| 7 | 15 | 18 |
| 7 | 16 | 18 |
| 7 | 17 | 18 |
| 8 | 14 | 18 |
| 8 | 15 | 18 |

| | | |
|---|----|----|
| 8 | 16 | 18 |
| 8 | 17 | 18 |
| 9 | 14 | 18 |
| 9 | 15 | 18 |
| 9 | 16 | 18 |
| 9 | 17 | 18 |
| 6 | 14 | 19 |
| 6 | 15 | 19 |
| 6 | 16 | 19 |
| 6 | 17 | 19 |
| 7 | 14 | 19 |
| 7 | 15 | 19 |
| 7 | 16 | 19 |
| 7 | 17 | 19 |
| 8 | 14 | 19 |
| 8 | 15 | 19 |
| 8 | 16 | 19 |
| 8 | 17 | 19 |
| 9 | 14 | 19 |
| 9 | 15 | 19 |
| 9 | 16 | 19 |
| 9 | 17 | 19 |
| 6 | 14 | 20 |
| 6 | 15 | 20 |
| 6 | 16 | 20 |
| 6 | 17 | 20 |
| 7 | 14 | 20 |
| 7 | 15 | 20 |
| 7 | 16 | 20 |
| 7 | 17 | 20 |
| 8 | 14 | 20 |
| 8 | 15 | 20 |
| 8 | 16 | 20 |
| 8 | 17 | 20 |

| | | |
|----|----|----|
| 9 | 14 | 20 |
| 9 | 15 | 20 |
| 9 | 16 | 20 |
| 9 | 17 | 20 |
| 6 | 14 | 21 |
| 6 | 15 | 21 |
| 6 | 16 | 21 |
| 6 | 17 | 21 |
| 7 | 14 | 21 |
| 7 | 15 | 21 |
| 7 | 16 | 21 |
| 7 | 17 | 21 |
| 8 | 14 | 21 |
| 8 | 15 | 21 |
| 8 | 16 | 21 |
| 8 | 17 | 21 |
| 9 | 14 | 21 |
| 9 | 15 | 21 |
| 9 | 16 | 21 |
| 9 | 17 | 21 |
| 10 | 14 | 18 |
| 10 | 15 | 18 |
| 10 | 16 | 18 |
| 10 | 17 | 18 |
| 11 | 14 | 18 |
| 11 | 15 | 18 |
| 11 | 16 | 18 |
| 11 | 17 | 18 |
| 12 | 14 | 18 |
| 12 | 15 | 18 |
| 12 | 16 | 18 |
| 12 | 17 | 18 |
| 13 | 14 | 18 |
| 13 | 15 | 18 |

| | | |
|----|----|----|
| 13 | 16 | 18 |
| 13 | 17 | 18 |
| 10 | 14 | 19 |
| 10 | 15 | 19 |
| 10 | 16 | 19 |
| 10 | 17 | 19 |
| 11 | 14 | 19 |
| 11 | 15 | 19 |
| 11 | 16 | 19 |
| 11 | 17 | 19 |
| 12 | 14 | 19 |
| 12 | 15 | 19 |
| 12 | 16 | 19 |
| 12 | 17 | 19 |
| 13 | 14 | 19 |
| 13 | 15 | 19 |
| 13 | 16 | 19 |
| 13 | 17 | 19 |
| 10 | 14 | 20 |
| 10 | 15 | 20 |
| 10 | 16 | 20 |
| 10 | 17 | 20 |
| 11 | 14 | 20 |
| 11 | 15 | 20 |
| 11 | 16 | 20 |
| 11 | 17 | 20 |
| 12 | 14 | 20 |
| 12 | 15 | 20 |
| 12 | 16 | 20 |
| 12 | 17 | 20 |
| 13 | 14 | 20 |
| 13 | 15 | 20 |
| 13 | 16 | 20 |
| 13 | 17 | 20 |

| | | |
|----|----|----|
| 10 | 14 | 21 |
| 10 | 15 | 21 |
| 10 | 16 | 21 |
| 10 | 17 | 21 |
| 11 | 14 | 21 |
| 11 | 15 | 21 |
| 11 | 16 | 21 |
| 11 | 17 | 21 |
| 12 | 14 | 21 |
| 12 | 15 | 21 |
| 12 | 16 | 21 |
| 12 | 17 | 21 |
| 13 | 14 | 21 |
| 13 | 15 | 21 |
| 13 | 16 | 21 |
| 13 | 17 | 21 |

Таблица 5. Четырехфакторные параметры популяции гемопоэтических стволовых клеток для оценки

| Первый параметр № | Второй параметр № | Третий параметр № | Четвертый параметр № |
|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| 1 | 6 | 10 | 14 |
| 1 | 7 | 10 | 14 |
| 1 | 8 | 10 | 14 |
| 1 | 9 | 10 | 14 |
| 2 | 6 | 10 | 14 |
| 2 | 7 | 10 | 14 |
| 2 | 8 | 10 | 14 |
| 2 | 9 | 10 | 14 |
| 3 | 6 | 10 | 14 |
| 3 | 7 | 10 | 14 |
| 3 | 8 | 10 | 14 |
| 3 | 9 | 10 | 14 |
| 4 | 6 | 10 | 14 |
| 4 | 7 | 10 | 14 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 4 | 8 | 10 | 14 |
| 4 | 9 | 10 | 14 |
| 5 | 6 | 10 | 14 |
| 5 | 7 | 10 | 14 |
| 5 | 8 | 10 | 14 |
| 5 | 9 | 10 | 14 |
| 1 | 6 | 11 | 14 |
| 1 | 7 | 11 | 14 |
| 1 | 8 | 11 | 14 |
| 1 | 9 | 11 | 14 |
| 2 | 6 | 11 | 14 |
| 2 | 7 | 11 | 14 |
| 2 | 8 | 11 | 14 |
| 2 | 9 | 11 | 14 |
| 3 | 6 | 11 | 14 |
| 3 | 7 | 11 | 14 |
| 3 | 8 | 11 | 14 |
| 3 | 9 | 11 | 14 |
| 4 | 6 | 11 | 14 |
| 4 | 7 | 11 | 14 |
| 4 | 8 | 11 | 14 |
| 4 | 9 | 11 | 14 |
| 5 | 6 | 11 | 14 |
| 5 | 7 | 11 | 14 |
| 5 | 8 | 11 | 14 |
| 5 | 9 | 11 | 14 |
| 1 | 6 | 12 | 14 |
| 1 | 7 | 12 | 14 |
| 1 | 8 | 12 | 14 |
| 1 | 9 | 12 | 14 |
| 2 | 6 | 12 | 14 |
| 2 | 7 | 12 | 14 |
| 2 | 8 | 12 | 14 |
| 2 | 9 | 12 | 14 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 3 | 6 | 12 | 14 |
| 3 | 7 | 12 | 14 |
| 3 | 8 | 12 | 14 |
| 3 | 9 | 12 | 14 |
| 4 | 6 | 12 | 14 |
| 4 | 7 | 12 | 14 |
| 4 | 8 | 12 | 14 |
| 4 | 9 | 12 | 14 |
| 5 | 6 | 12 | 14 |
| 5 | 7 | 12 | 14 |
| 5 | 8 | 12 | 14 |
| 5 | 9 | 12 | 14 |
| 1 | 6 | 13 | 14 |
| 1 | 7 | 13 | 14 |
| 1 | 8 | 13 | 14 |
| 1 | 9 | 13 | 14 |
| 2 | 6 | 13 | 14 |
| 2 | 7 | 13 | 14 |
| 2 | 8 | 13 | 14 |
| 2 | 9 | 13 | 14 |
| 3 | 6 | 13 | 14 |
| 3 | 7 | 13 | 14 |
| 3 | 8 | 13 | 14 |
| 3 | 9 | 13 | 14 |
| 4 | 6 | 13 | 14 |
| 4 | 7 | 13 | 14 |
| 4 | 8 | 13 | 14 |
| 4 | 9 | 13 | 14 |
| 5 | 6 | 13 | 14 |
| 5 | 7 | 13 | 14 |
| 5 | 8 | 13 | 14 |
| 5 | 9 | 13 | 14 |
| 1 | 6 | 10 | 15 |
| 1 | 7 | 10 | 15 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 1 | 8 | 10 | 15 |
| 1 | 9 | 10 | 15 |
| 2 | 6 | 10 | 15 |
| 2 | 7 | 10 | 15 |
| 2 | 8 | 10 | 15 |
| 2 | 9 | 10 | 15 |
| 3 | 6 | 10 | 15 |
| 3 | 7 | 10 | 15 |
| 3 | 8 | 10 | 15 |
| 3 | 9 | 10 | 15 |
| 4 | 6 | 10 | 15 |
| 4 | 7 | 10 | 15 |
| 4 | 8 | 10 | 15 |
| 4 | 9 | 10 | 15 |
| 5 | 6 | 10 | 15 |
| 5 | 7 | 10 | 15 |
| 5 | 8 | 10 | 15 |
| 5 | 9 | 10 | 15 |
| 1 | 6 | 11 | 15 |
| 1 | 7 | 11 | 15 |
| 1 | 8 | 11 | 15 |
| 1 | 9 | 11 | 15 |
| 2 | 6 | 11 | 15 |
| 2 | 7 | 11 | 15 |
| 2 | 8 | 11 | 15 |
| 2 | 9 | 11 | 15 |
| 3 | 6 | 11 | 15 |
| 3 | 7 | 11 | 15 |
| 3 | 8 | 11 | 15 |
| 3 | 9 | 11 | 15 |
| 4 | 6 | 11 | 15 |
| 4 | 7 | 11 | 15 |
| 4 | 8 | 11 | 15 |
| 4 | 9 | 11 | 15 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 5 | 6 | 11 | 15 |
| 5 | 7 | 11 | 15 |
| 5 | 8 | 11 | 15 |
| 5 | 9 | 11 | 15 |
| 1 | 6 | 12 | 15 |
| 1 | 7 | 12 | 15 |
| 1 | 8 | 12 | 15 |
| 1 | 9 | 12 | 15 |
| 2 | 6 | 12 | 15 |
| 2 | 7 | 12 | 15 |
| 2 | 8 | 12 | 15 |
| 2 | 9 | 12 | 15 |
| 3 | 6 | 12 | 15 |
| 3 | 7 | 12 | 15 |
| 3 | 8 | 12 | 15 |
| 3 | 9 | 12 | 15 |
| 4 | 6 | 12 | 15 |
| 4 | 7 | 12 | 15 |
| 4 | 8 | 12 | 15 |
| 4 | 9 | 12 | 15 |
| 5 | 6 | 12 | 15 |
| 5 | 7 | 12 | 15 |
| 5 | 8 | 12 | 15 |
| 5 | 9 | 12 | 15 |
| 1 | 6 | 13 | 15 |
| 1 | 7 | 13 | 15 |
| 1 | 8 | 13 | 15 |
| 1 | 9 | 13 | 15 |
| 2 | 6 | 13 | 15 |
| 2 | 7 | 13 | 15 |
| 2 | 8 | 13 | 15 |
| 2 | 9 | 13 | 15 |
| 3 | 6 | 13 | 15 |
| 3 | 7 | 13 | 15 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 3 | 8 | 13 | 15 |
| 3 | 9 | 13 | 15 |
| 4 | 6 | 13 | 15 |
| 4 | 7 | 13 | 15 |
| 4 | 8 | 13 | 15 |
| 4 | 9 | 13 | 15 |
| 5 | 6 | 13 | 15 |
| 5 | 7 | 13 | 15 |
| 5 | 8 | 13 | 15 |
| 5 | 9 | 13 | 15 |
| 1 | 6 | 10 | 16 |
| 1 | 7 | 10 | 16 |
| 1 | 8 | 10 | 16 |
| 1 | 9 | 10 | 16 |
| 2 | 6 | 10 | 16 |
| 2 | 7 | 10 | 16 |
| 2 | 8 | 10 | 16 |
| 2 | 9 | 10 | 16 |
| 3 | 6 | 10 | 16 |
| 3 | 7 | 10 | 16 |
| 3 | 8 | 10 | 16 |
| 3 | 9 | 10 | 16 |
| 4 | 6 | 10 | 16 |
| 4 | 7 | 10 | 16 |
| 4 | 8 | 10 | 16 |
| 4 | 9 | 10 | 16 |
| 5 | 6 | 10 | 16 |
| 5 | 7 | 10 | 16 |
| 5 | 8 | 10 | 16 |
| 5 | 9 | 10 | 16 |
| 1 | 6 | 11 | 16 |
| 1 | 7 | 11 | 16 |
| 1 | 8 | 11 | 16 |
| 1 | 9 | 11 | 16 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 2 | 6 | 11 | 16 |
| 2 | 7 | 11 | 16 |
| 2 | 8 | 11 | 16 |
| 2 | 9 | 11 | 16 |
| 3 | 6 | 11 | 16 |
| 3 | 7 | 11 | 16 |
| 3 | 8 | 11 | 16 |
| 3 | 9 | 11 | 16 |
| 4 | 6 | 11 | 16 |
| 4 | 7 | 11 | 16 |
| 4 | 8 | 11 | 16 |
| 4 | 9 | 11 | 16 |
| 5 | 6 | 11 | 16 |
| 5 | 7 | 11 | 16 |
| 5 | 8 | 11 | 16 |
| 5 | 9 | 11 | 16 |
| 1 | 6 | 12 | 16 |
| 1 | 7 | 12 | 16 |
| 1 | 8 | 12 | 16 |
| 1 | 9 | 12 | 16 |
| 2 | 6 | 12 | 16 |
| 2 | 7 | 12 | 16 |
| 2 | 8 | 12 | 16 |
| 2 | 9 | 12 | 16 |
| 3 | 6 | 12 | 16 |
| 3 | 7 | 12 | 16 |
| 3 | 8 | 12 | 16 |
| 3 | 9 | 12 | 16 |
| 4 | 6 | 12 | 16 |
| 4 | 7 | 12 | 16 |
| 4 | 8 | 12 | 16 |
| 4 | 9 | 12 | 16 |
| 5 | 6 | 12 | 16 |
| 5 | 7 | 12 | 16 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 5 | 8 | 12 | 16 |
| 5 | 9 | 12 | 16 |
| 1 | 6 | 13 | 16 |
| 1 | 7 | 13 | 16 |
| 1 | 8 | 13 | 16 |
| 1 | 9 | 13 | 16 |
| 2 | 6 | 13 | 16 |
| 2 | 7 | 13 | 16 |
| 2 | 8 | 13 | 16 |
| 2 | 9 | 13 | 16 |
| 3 | 6 | 13 | 16 |
| 3 | 7 | 13 | 16 |
| 3 | 8 | 13 | 16 |
| 3 | 9 | 13 | 16 |
| 4 | 6 | 13 | 16 |
| 4 | 7 | 13 | 16 |
| 4 | 8 | 13 | 16 |
| 4 | 9 | 13 | 16 |
| 5 | 6 | 13 | 16 |
| 5 | 7 | 13 | 16 |
| 5 | 8 | 13 | 16 |
| 5 | 9 | 13 | 16 |
| 1 | 6 | 10 | 17 |
| 1 | 7 | 10 | 17 |
| 1 | 8 | 10 | 17 |
| 1 | 9 | 10 | 17 |
| 2 | 6 | 10 | 17 |
| 2 | 7 | 10 | 17 |
| 2 | 8 | 10 | 17 |
| 2 | 9 | 10 | 17 |
| 3 | 6 | 10 | 17 |
| 3 | 7 | 10 | 17 |
| 3 | 8 | 10 | 17 |
| 3 | 9 | 10 | 17 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 4 | 6 | 10 | 17 |
| 4 | 7 | 10 | 17 |
| 4 | 8 | 10 | 17 |
| 4 | 9 | 10 | 17 |
| 5 | 6 | 10 | 17 |
| 5 | 7 | 10 | 17 |
| 5 | 8 | 10 | 17 |
| 5 | 9 | 10 | 17 |
| 1 | 6 | 11 | 17 |
| 1 | 7 | 11 | 17 |
| 1 | 8 | 11 | 17 |
| 1 | 9 | 11 | 17 |
| 2 | 6 | 11 | 17 |
| 2 | 7 | 11 | 17 |
| 2 | 8 | 11 | 17 |
| 2 | 9 | 11 | 17 |
| 3 | 6 | 11 | 17 |
| 3 | 7 | 11 | 17 |
| 3 | 8 | 11 | 17 |
| 3 | 9 | 11 | 17 |
| 4 | 6 | 11 | 17 |
| 4 | 7 | 11 | 17 |
| 4 | 8 | 11 | 17 |
| 4 | 9 | 11 | 17 |
| 5 | 6 | 11 | 17 |
| 5 | 7 | 11 | 17 |
| 5 | 8 | 11 | 17 |
| 5 | 9 | 11 | 17 |
| 1 | 6 | 12 | 17 |
| 1 | 7 | 12 | 17 |
| 1 | 8 | 12 | 17 |
| 1 | 9 | 12 | 17 |
| 2 | 6 | 12 | 17 |
| 2 | 7 | 12 | 17 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 2 | 8 | 12 | 17 |
| 2 | 9 | 12 | 17 |
| 3 | 6 | 12 | 17 |
| 3 | 7 | 12 | 17 |
| 3 | 8 | 12 | 17 |
| 3 | 9 | 12 | 17 |
| 4 | 6 | 12 | 17 |
| 4 | 7 | 12 | 17 |
| 4 | 8 | 12 | 17 |
| 4 | 9 | 12 | 17 |
| 5 | 6 | 12 | 17 |
| 5 | 7 | 12 | 17 |
| 5 | 8 | 12 | 17 |
| 5 | 9 | 12 | 17 |
| 1 | 6 | 13 | 17 |
| 1 | 7 | 13 | 17 |
| 1 | 8 | 13 | 17 |
| 1 | 9 | 13 | 17 |
| 2 | 6 | 13 | 17 |
| 2 | 7 | 13 | 17 |
| 2 | 8 | 13 | 17 |
| 2 | 9 | 13 | 17 |
| 3 | 6 | 13 | 17 |
| 3 | 7 | 13 | 17 |
| 3 | 8 | 13 | 17 |
| 3 | 9 | 13 | 17 |
| 4 | 6 | 13 | 17 |
| 4 | 7 | 13 | 17 |
| 4 | 8 | 13 | 17 |
| 4 | 9 | 13 | 17 |
| 5 | 6 | 13 | 17 |
| 5 | 7 | 13 | 17 |
| 5 | 8 | 13 | 17 |
| 5 | 9 | 13 | 17 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 1 | 6 | 10 | 18 |
| 1 | 7 | 10 | 18 |
| 1 | 8 | 10 | 18 |
| 1 | 9 | 10 | 18 |
| 2 | 6 | 10 | 18 |
| 2 | 7 | 10 | 18 |
| 2 | 8 | 10 | 18 |
| 2 | 9 | 10 | 18 |
| 3 | 6 | 10 | 18 |
| 3 | 7 | 10 | 18 |
| 3 | 8 | 10 | 18 |
| 3 | 9 | 10 | 18 |
| 4 | 6 | 10 | 18 |
| 4 | 7 | 10 | 18 |
| 4 | 8 | 10 | 18 |
| 4 | 9 | 10 | 18 |
| 5 | 6 | 10 | 18 |
| 5 | 7 | 10 | 18 |
| 5 | 8 | 10 | 18 |
| 5 | 9 | 10 | 18 |
| 1 | 6 | 11 | 18 |
| 1 | 7 | 11 | 18 |
| 1 | 8 | 11 | 18 |
| 1 | 9 | 11 | 18 |
| 2 | 6 | 11 | 18 |
| 2 | 7 | 11 | 18 |
| 2 | 8 | 11 | 18 |
| 2 | 9 | 11 | 18 |
| 3 | 6 | 11 | 18 |
| 3 | 7 | 11 | 18 |
| 3 | 8 | 11 | 18 |
| 3 | 9 | 11 | 18 |
| 4 | 6 | 11 | 18 |
| 4 | 7 | 11 | 18 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 4 | 8 | 11 | 18 |
| 4 | 9 | 11 | 18 |
| 5 | 6 | 11 | 18 |
| 5 | 7 | 11 | 18 |
| 5 | 8 | 11 | 18 |
| 5 | 9 | 11 | 18 |
| 1 | 6 | 12 | 18 |
| 1 | 7 | 12 | 18 |
| 1 | 8 | 12 | 18 |
| 1 | 9 | 12 | 18 |
| 2 | 6 | 12 | 18 |
| 2 | 7 | 12 | 18 |
| 2 | 8 | 12 | 18 |
| 2 | 9 | 12 | 18 |
| 3 | 6 | 12 | 18 |
| 3 | 7 | 12 | 18 |
| 3 | 8 | 12 | 18 |
| 3 | 9 | 12 | 18 |
| 4 | 6 | 12 | 18 |
| 4 | 7 | 12 | 18 |
| 4 | 8 | 12 | 18 |
| 4 | 9 | 12 | 18 |
| 5 | 6 | 12 | 18 |
| 5 | 7 | 12 | 18 |
| 5 | 8 | 12 | 18 |
| 5 | 9 | 12 | 18 |
| 1 | 6 | 13 | 18 |
| 1 | 7 | 13 | 18 |
| 1 | 8 | 13 | 18 |
| 1 | 9 | 13 | 18 |
| 2 | 6 | 13 | 18 |
| 2 | 7 | 13 | 18 |
| 2 | 8 | 13 | 18 |
| 2 | 9 | 13 | 18 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 3 | 6 | 13 | 18 |
| 3 | 7 | 13 | 18 |
| 3 | 8 | 13 | 18 |
| 3 | 9 | 13 | 18 |
| 4 | 6 | 13 | 18 |
| 4 | 7 | 13 | 18 |
| 4 | 8 | 13 | 18 |
| 4 | 9 | 13 | 18 |
| 5 | 6 | 13 | 18 |
| 5 | 7 | 13 | 18 |
| 5 | 8 | 13 | 18 |
| 5 | 9 | 13 | 18 |
| 1 | 6 | 10 | 19 |
| 1 | 7 | 10 | 19 |
| 1 | 8 | 10 | 19 |
| 1 | 9 | 10 | 19 |
| 2 | 6 | 10 | 19 |
| 2 | 7 | 10 | 19 |
| 2 | 8 | 10 | 19 |
| 2 | 9 | 10 | 19 |
| 3 | 6 | 10 | 19 |
| 3 | 7 | 10 | 19 |
| 3 | 8 | 10 | 19 |
| 3 | 9 | 10 | 19 |
| 4 | 6 | 10 | 19 |
| 4 | 7 | 10 | 19 |
| 4 | 8 | 10 | 19 |
| 4 | 9 | 10 | 19 |
| 5 | 6 | 10 | 19 |
| 5 | 7 | 10 | 19 |
| 5 | 8 | 10 | 19 |
| 5 | 9 | 10 | 19 |
| 1 | 6 | 11 | 19 |
| 1 | 7 | 11 | 19 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 1 | 8 | 11 | 19 |
| 1 | 9 | 11 | 19 |
| 2 | 6 | 11 | 19 |
| 2 | 7 | 11 | 19 |
| 2 | 8 | 11 | 19 |
| 2 | 9 | 11 | 19 |
| 3 | 6 | 11 | 19 |
| 3 | 7 | 11 | 19 |
| 3 | 8 | 11 | 19 |
| 3 | 9 | 11 | 19 |
| 4 | 6 | 11 | 19 |
| 4 | 7 | 11 | 19 |
| 4 | 8 | 11 | 19 |
| 4 | 9 | 11 | 19 |
| 5 | 6 | 11 | 19 |
| 5 | 7 | 11 | 19 |
| 5 | 8 | 11 | 19 |
| 5 | 9 | 11 | 19 |
| 1 | 6 | 12 | 19 |
| 1 | 7 | 12 | 19 |
| 1 | 8 | 12 | 19 |
| 1 | 9 | 12 | 19 |
| 2 | 6 | 12 | 19 |
| 2 | 7 | 12 | 19 |
| 2 | 8 | 12 | 19 |
| 2 | 9 | 12 | 19 |
| 3 | 6 | 12 | 19 |
| 3 | 7 | 12 | 19 |
| 3 | 8 | 12 | 19 |
| 3 | 9 | 12 | 19 |
| 4 | 6 | 12 | 19 |
| 4 | 7 | 12 | 19 |
| 4 | 8 | 12 | 19 |
| 4 | 9 | 12 | 19 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 5 | 6 | 12 | 19 |
| 5 | 7 | 12 | 19 |
| 5 | 8 | 12 | 19 |
| 5 | 9 | 12 | 19 |
| 1 | 6 | 13 | 19 |
| 1 | 7 | 13 | 19 |
| 1 | 8 | 13 | 19 |
| 1 | 9 | 13 | 19 |
| 2 | 6 | 13 | 19 |
| 2 | 7 | 13 | 19 |
| 2 | 8 | 13 | 19 |
| 2 | 9 | 13 | 19 |
| 3 | 6 | 13 | 19 |
| 3 | 7 | 13 | 19 |
| 3 | 8 | 13 | 19 |
| 3 | 9 | 13 | 19 |
| 4 | 6 | 13 | 19 |
| 4 | 7 | 13 | 19 |
| 4 | 8 | 13 | 19 |
| 4 | 9 | 13 | 19 |
| 5 | 6 | 13 | 19 |
| 5 | 7 | 13 | 19 |
| 5 | 8 | 13 | 19 |
| 5 | 9 | 13 | 19 |
| 1 | 6 | 10 | 20 |
| 1 | 7 | 10 | 20 |
| 1 | 8 | 10 | 20 |
| 1 | 9 | 10 | 20 |
| 2 | 6 | 10 | 20 |
| 2 | 7 | 10 | 20 |
| 2 | 8 | 10 | 20 |
| 2 | 9 | 10 | 20 |
| 3 | 6 | 10 | 20 |
| 3 | 7 | 10 | 20 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 3 | 8 | 10 | 20 |
| 3 | 9 | 10 | 20 |
| 4 | 6 | 10 | 20 |
| 4 | 7 | 10 | 20 |
| 4 | 8 | 10 | 20 |
| 4 | 9 | 10 | 20 |
| 5 | 6 | 10 | 20 |
| 5 | 7 | 10 | 20 |
| 5 | 8 | 10 | 20 |
| 5 | 9 | 10 | 20 |
| 1 | 6 | 11 | 20 |
| 1 | 7 | 11 | 20 |
| 1 | 8 | 11 | 20 |
| 1 | 9 | 11 | 20 |
| 2 | 6 | 11 | 20 |
| 2 | 7 | 11 | 20 |
| 2 | 8 | 11 | 20 |
| 2 | 9 | 11 | 20 |
| 3 | 6 | 11 | 20 |
| 3 | 7 | 11 | 20 |
| 3 | 8 | 11 | 20 |
| 3 | 9 | 11 | 20 |
| 4 | 6 | 11 | 20 |
| 4 | 7 | 11 | 20 |
| 4 | 8 | 11 | 20 |
| 4 | 9 | 11 | 20 |
| 5 | 6 | 11 | 20 |
| 5 | 7 | 11 | 20 |
| 5 | 8 | 11 | 20 |
| 5 | 9 | 11 | 20 |
| 1 | 6 | 12 | 20 |
| 1 | 7 | 12 | 20 |
| 1 | 8 | 12 | 20 |
| 1 | 9 | 12 | 20 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 2 | 6 | 12 | 20 |
| 2 | 7 | 12 | 20 |
| 2 | 8 | 12 | 20 |
| 2 | 9 | 12 | 20 |
| 3 | 6 | 12 | 20 |
| 3 | 7 | 12 | 20 |
| 3 | 8 | 12 | 20 |
| 3 | 9 | 12 | 20 |
| 4 | 6 | 12 | 20 |
| 4 | 7 | 12 | 20 |
| 4 | 8 | 12 | 20 |
| 4 | 9 | 12 | 20 |
| 5 | 6 | 12 | 20 |
| 5 | 7 | 12 | 20 |
| 5 | 8 | 12 | 20 |
| 5 | 9 | 12 | 20 |
| 1 | 6 | 13 | 20 |
| 1 | 7 | 13 | 20 |
| 1 | 8 | 13 | 20 |
| 1 | 9 | 13 | 20 |
| 2 | 6 | 13 | 20 |
| 2 | 7 | 13 | 20 |
| 2 | 8 | 13 | 20 |
| 2 | 9 | 13 | 20 |
| 3 | 6 | 13 | 20 |
| 3 | 7 | 13 | 20 |
| 3 | 8 | 13 | 20 |
| 3 | 9 | 13 | 20 |
| 4 | 6 | 13 | 20 |
| 4 | 7 | 13 | 20 |
| 4 | 8 | 13 | 20 |
| 4 | 9 | 13 | 20 |
| 5 | 6 | 13 | 20 |
| 5 | 7 | 13 | 20 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 5 | 8 | 13 | 20 |
| 5 | 9 | 13 | 20 |
| 1 | 6 | 10 | 21 |
| 1 | 7 | 10 | 21 |
| 1 | 8 | 10 | 21 |
| 1 | 9 | 10 | 21 |
| 2 | 6 | 10 | 21 |
| 2 | 7 | 10 | 21 |
| 2 | 8 | 10 | 21 |
| 2 | 9 | 10 | 21 |
| 3 | 6 | 10 | 21 |
| 3 | 7 | 10 | 21 |
| 3 | 8 | 10 | 21 |
| 3 | 9 | 10 | 21 |
| 4 | 6 | 10 | 21 |
| 4 | 7 | 10 | 21 |
| 4 | 8 | 10 | 21 |
| 4 | 9 | 10 | 21 |
| 5 | 6 | 10 | 21 |
| 5 | 7 | 10 | 21 |
| 5 | 8 | 10 | 21 |
| 5 | 9 | 10 | 21 |
| 1 | 6 | 11 | 21 |
| 1 | 7 | 11 | 21 |
| 1 | 8 | 11 | 21 |
| 1 | 9 | 11 | 21 |
| 2 | 6 | 11 | 21 |
| 2 | 7 | 11 | 21 |
| 2 | 8 | 11 | 21 |
| 2 | 9 | 11 | 21 |
| 3 | 6 | 11 | 21 |
| 3 | 7 | 11 | 21 |
| 3 | 8 | 11 | 21 |
| 3 | 9 | 11 | 21 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 4 | 6 | 11 | 21 |
| 4 | 7 | 11 | 21 |
| 4 | 8 | 11 | 21 |
| 4 | 9 | 11 | 21 |
| 5 | 6 | 11 | 21 |
| 5 | 7 | 11 | 21 |
| 5 | 8 | 11 | 21 |
| 5 | 9 | 11 | 21 |
| 1 | 6 | 12 | 21 |
| 1 | 7 | 12 | 21 |
| 1 | 8 | 12 | 21 |
| 1 | 9 | 12 | 21 |
| 2 | 6 | 12 | 21 |
| 2 | 7 | 12 | 21 |
| 2 | 8 | 12 | 21 |
| 2 | 9 | 12 | 21 |
| 3 | 6 | 12 | 21 |
| 3 | 7 | 12 | 21 |
| 3 | 8 | 12 | 21 |
| 3 | 9 | 12 | 21 |
| 4 | 6 | 12 | 21 |
| 4 | 7 | 12 | 21 |
| 4 | 8 | 12 | 21 |
| 4 | 9 | 12 | 21 |
| 5 | 6 | 12 | 21 |
| 5 | 7 | 12 | 21 |
| 5 | 8 | 12 | 21 |
| 5 | 9 | 12 | 21 |
| 1 | 6 | 13 | 21 |
| 1 | 7 | 13 | 21 |
| 1 | 8 | 13 | 21 |
| 1 | 9 | 13 | 21 |
| 2 | 6 | 13 | 21 |
| 2 | 7 | 13 | 21 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 2 | 8 | 13 | 21 |
| 2 | 9 | 13 | 21 |
| 3 | 6 | 13 | 21 |
| 3 | 7 | 13 | 21 |
| 3 | 8 | 13 | 21 |
| 3 | 9 | 13 | 21 |
| 4 | 6 | 13 | 21 |
| 4 | 7 | 13 | 21 |
| 4 | 8 | 13 | 21 |
| 4 | 9 | 13 | 21 |
| 5 | 6 | 13 | 21 |
| 5 | 7 | 13 | 21 |
| 5 | 8 | 13 | 21 |
| 5 | 9 | 13 | 21 |
| 1 | 6 | 14 | 18 |
| 1 | 7 | 14 | 18 |
| 1 | 8 | 14 | 18 |
| 1 | 9 | 14 | 18 |
| 2 | 6 | 14 | 18 |
| 2 | 7 | 14 | 18 |
| 2 | 8 | 14 | 18 |
| 2 | 9 | 14 | 18 |
| 3 | 6 | 14 | 18 |
| 3 | 7 | 14 | 18 |
| 3 | 8 | 14 | 18 |
| 3 | 9 | 14 | 18 |
| 4 | 6 | 14 | 18 |
| 4 | 7 | 14 | 18 |
| 4 | 8 | 14 | 18 |
| 4 | 9 | 14 | 18 |
| 5 | 6 | 14 | 18 |
| 5 | 7 | 14 | 18 |
| 5 | 8 | 14 | 18 |
| 5 | 9 | 14 | 18 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 1 | 6 | 15 | 18 |
| 1 | 7 | 15 | 18 |
| 1 | 8 | 15 | 18 |
| 1 | 9 | 15 | 18 |
| 2 | 6 | 15 | 18 |
| 2 | 7 | 15 | 18 |
| 2 | 8 | 15 | 18 |
| 2 | 9 | 15 | 18 |
| 3 | 6 | 15 | 18 |
| 3 | 7 | 15 | 18 |
| 3 | 8 | 15 | 18 |
| 3 | 9 | 15 | 18 |
| 4 | 6 | 15 | 18 |
| 4 | 7 | 15 | 18 |
| 4 | 8 | 15 | 18 |
| 4 | 9 | 15 | 18 |
| 5 | 6 | 15 | 18 |
| 5 | 7 | 15 | 18 |
| 5 | 8 | 15 | 18 |
| 5 | 9 | 15 | 18 |
| 1 | 6 | 16 | 18 |
| 1 | 7 | 16 | 18 |
| 1 | 8 | 16 | 18 |
| 1 | 9 | 16 | 18 |
| 2 | 6 | 16 | 18 |
| 2 | 7 | 16 | 18 |
| 2 | 8 | 16 | 18 |
| 2 | 9 | 16 | 18 |
| 3 | 6 | 16 | 18 |
| 3 | 7 | 16 | 18 |
| 3 | 8 | 16 | 18 |
| 3 | 9 | 16 | 18 |
| 4 | 6 | 16 | 18 |
| 4 | 7 | 16 | 18 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 4 | 8 | 16 | 18 |
| 4 | 9 | 16 | 18 |
| 5 | 6 | 16 | 18 |
| 5 | 7 | 16 | 18 |
| 5 | 8 | 16 | 18 |
| 5 | 9 | 16 | 18 |
| 1 | 6 | 17 | 18 |
| 1 | 7 | 17 | 18 |
| 1 | 8 | 17 | 18 |
| 1 | 9 | 17 | 18 |
| 2 | 6 | 17 | 18 |
| 2 | 7 | 17 | 18 |
| 2 | 8 | 17 | 18 |
| 2 | 9 | 17 | 18 |
| 3 | 6 | 17 | 18 |
| 3 | 7 | 17 | 18 |
| 3 | 8 | 17 | 18 |
| 3 | 9 | 17 | 18 |
| 4 | 6 | 17 | 18 |
| 4 | 7 | 17 | 18 |
| 4 | 8 | 17 | 18 |
| 4 | 9 | 17 | 18 |
| 5 | 6 | 17 | 18 |
| 5 | 7 | 17 | 18 |
| 5 | 8 | 17 | 18 |
| 5 | 9 | 17 | 18 |
| 1 | 6 | 14 | 19 |
| 1 | 7 | 14 | 19 |
| 1 | 8 | 14 | 19 |
| 1 | 9 | 14 | 19 |
| 2 | 6 | 14 | 19 |
| 2 | 7 | 14 | 19 |
| 2 | 8 | 14 | 19 |
| 2 | 9 | 14 | 19 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 3 | 6 | 14 | 19 |
| 3 | 7 | 14 | 19 |
| 3 | 8 | 14 | 19 |
| 3 | 9 | 14 | 19 |
| 4 | 6 | 14 | 19 |
| 4 | 7 | 14 | 19 |
| 4 | 8 | 14 | 19 |
| 4 | 9 | 14 | 19 |
| 5 | 6 | 14 | 19 |
| 5 | 7 | 14 | 19 |
| 5 | 8 | 14 | 19 |
| 5 | 9 | 14 | 19 |
| 1 | 6 | 15 | 19 |
| 1 | 7 | 15 | 19 |
| 1 | 8 | 15 | 19 |
| 1 | 9 | 15 | 19 |
| 2 | 6 | 15 | 19 |
| 2 | 7 | 15 | 19 |
| 2 | 8 | 15 | 19 |
| 2 | 9 | 15 | 19 |
| 3 | 6 | 15 | 19 |
| 3 | 7 | 15 | 19 |
| 3 | 8 | 15 | 19 |
| 3 | 9 | 15 | 19 |
| 4 | 6 | 15 | 19 |
| 4 | 7 | 15 | 19 |
| 4 | 8 | 15 | 19 |
| 4 | 9 | 15 | 19 |
| 5 | 6 | 15 | 19 |
| 5 | 7 | 15 | 19 |
| 5 | 8 | 15 | 19 |
| 5 | 9 | 15 | 19 |
| 1 | 6 | 16 | 19 |
| 1 | 7 | 16 | 19 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 1 | 8 | 16 | 19 |
| 1 | 9 | 16 | 19 |
| 2 | 6 | 16 | 19 |
| 2 | 7 | 16 | 19 |
| 2 | 8 | 16 | 19 |
| 2 | 9 | 16 | 19 |
| 3 | 6 | 16 | 19 |
| 3 | 7 | 16 | 19 |
| 3 | 8 | 16 | 19 |
| 3 | 9 | 16 | 19 |
| 4 | 6 | 16 | 19 |
| 4 | 7 | 16 | 19 |
| 4 | 8 | 16 | 19 |
| 4 | 9 | 16 | 19 |
| 5 | 6 | 16 | 19 |
| 5 | 7 | 16 | 19 |
| 5 | 8 | 16 | 19 |
| 5 | 9 | 16 | 19 |
| 1 | 6 | 17 | 19 |
| 1 | 7 | 17 | 19 |
| 1 | 8 | 17 | 19 |
| 1 | 9 | 17 | 19 |
| 2 | 6 | 17 | 19 |
| 2 | 7 | 17 | 19 |
| 2 | 8 | 17 | 19 |
| 2 | 9 | 17 | 19 |
| 3 | 6 | 17 | 19 |
| 3 | 7 | 17 | 19 |
| 3 | 8 | 17 | 19 |
| 3 | 9 | 17 | 19 |
| 4 | 6 | 17 | 19 |
| 4 | 7 | 17 | 19 |
| 4 | 8 | 17 | 19 |
| 4 | 9 | 17 | 19 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 5 | 6 | 17 | 19 |
| 5 | 7 | 17 | 19 |
| 5 | 8 | 17 | 19 |
| 5 | 9 | 17 | 19 |
| 1 | 6 | 14 | 20 |
| 1 | 7 | 14 | 20 |
| 1 | 8 | 14 | 20 |
| 1 | 9 | 14 | 20 |
| 2 | 6 | 14 | 20 |
| 2 | 7 | 14 | 20 |
| 2 | 8 | 14 | 20 |
| 2 | 9 | 14 | 20 |
| 3 | 6 | 14 | 20 |
| 3 | 7 | 14 | 20 |
| 3 | 8 | 14 | 20 |
| 3 | 9 | 14 | 20 |
| 4 | 6 | 14 | 20 |
| 4 | 7 | 14 | 20 |
| 4 | 8 | 14 | 20 |
| 4 | 9 | 14 | 20 |
| 5 | 6 | 14 | 20 |
| 5 | 7 | 14 | 20 |
| 5 | 8 | 14 | 20 |
| 5 | 9 | 14 | 20 |
| 1 | 6 | 15 | 20 |
| 1 | 7 | 15 | 20 |
| 1 | 8 | 15 | 20 |
| 1 | 9 | 15 | 20 |
| 2 | 6 | 15 | 20 |
| 2 | 7 | 15 | 20 |
| 2 | 8 | 15 | 20 |
| 2 | 9 | 15 | 20 |
| 3 | 6 | 15 | 20 |
| 3 | 7 | 15 | 20 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 3 | 8 | 15 | 20 |
| 3 | 9 | 15 | 20 |
| 4 | 6 | 15 | 20 |
| 4 | 7 | 15 | 20 |
| 4 | 8 | 15 | 20 |
| 4 | 9 | 15 | 20 |
| 5 | 6 | 15 | 20 |
| 5 | 7 | 15 | 20 |
| 5 | 8 | 15 | 20 |
| 5 | 9 | 15 | 20 |
| 1 | 6 | 16 | 20 |
| 1 | 7 | 16 | 20 |
| 1 | 8 | 16 | 20 |
| 1 | 9 | 16 | 20 |
| 2 | 6 | 16 | 20 |
| 2 | 7 | 16 | 20 |
| 2 | 8 | 16 | 20 |
| 2 | 9 | 16 | 20 |
| 3 | 6 | 16 | 20 |
| 3 | 7 | 16 | 20 |
| 3 | 8 | 16 | 20 |
| 3 | 9 | 16 | 20 |
| 4 | 6 | 16 | 20 |
| 4 | 7 | 16 | 20 |
| 4 | 8 | 16 | 20 |
| 4 | 9 | 16 | 20 |
| 5 | 6 | 16 | 20 |
| 5 | 7 | 16 | 20 |
| 5 | 8 | 16 | 20 |
| 5 | 9 | 16 | 20 |
| 1 | 6 | 17 | 20 |
| 1 | 7 | 17 | 20 |
| 1 | 8 | 17 | 20 |
| 1 | 9 | 17 | 20 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 2 | 6 | 17 | 20 |
| 2 | 7 | 17 | 20 |
| 2 | 8 | 17 | 20 |
| 2 | 9 | 17 | 20 |
| 3 | 6 | 17 | 20 |
| 3 | 7 | 17 | 20 |
| 3 | 8 | 17 | 20 |
| 3 | 9 | 17 | 20 |
| 4 | 6 | 17 | 20 |
| 4 | 7 | 17 | 20 |
| 4 | 8 | 17 | 20 |
| 4 | 9 | 17 | 20 |
| 5 | 6 | 17 | 20 |
| 5 | 7 | 17 | 20 |
| 5 | 8 | 17 | 20 |
| 5 | 9 | 17 | 20 |
| 1 | 6 | 14 | 21 |
| 1 | 7 | 14 | 21 |
| 1 | 8 | 14 | 21 |
| 1 | 9 | 14 | 21 |
| 2 | 6 | 14 | 21 |
| 2 | 7 | 14 | 21 |
| 2 | 8 | 14 | 21 |
| 2 | 9 | 14 | 21 |
| 3 | 6 | 14 | 21 |
| 3 | 7 | 14 | 21 |
| 3 | 8 | 14 | 21 |
| 3 | 9 | 14 | 21 |
| 4 | 6 | 14 | 21 |
| 4 | 7 | 14 | 21 |
| 4 | 8 | 14 | 21 |
| 4 | 9 | 14 | 21 |
| 5 | 6 | 14 | 21 |
| 5 | 7 | 14 | 21 |

| | | | |
|---|---|----|----|
| 5 | 8 | 14 | 21 |
| 5 | 9 | 14 | 21 |
| 1 | 6 | 15 | 21 |
| 1 | 7 | 15 | 21 |
| 1 | 8 | 15 | 21 |
| 1 | 9 | 15 | 21 |
| 2 | 6 | 15 | 21 |
| 2 | 7 | 15 | 21 |
| 2 | 8 | 15 | 21 |
| 2 | 9 | 15 | 21 |
| 3 | 6 | 15 | 21 |
| 3 | 7 | 15 | 21 |
| 3 | 8 | 15 | 21 |
| 3 | 9 | 15 | 21 |
| 4 | 6 | 15 | 21 |
| 4 | 7 | 15 | 21 |
| 4 | 8 | 15 | 21 |
| 4 | 9 | 15 | 21 |
| 5 | 6 | 15 | 21 |
| 5 | 7 | 15 | 21 |
| 5 | 8 | 15 | 21 |
| 5 | 9 | 15 | 21 |
| 1 | 6 | 16 | 21 |
| 1 | 7 | 16 | 21 |
| 1 | 8 | 16 | 21 |
| 1 | 9 | 16 | 21 |
| 2 | 6 | 16 | 21 |
| 2 | 7 | 16 | 21 |
| 2 | 8 | 16 | 21 |
| 2 | 9 | 16 | 21 |
| 3 | 6 | 16 | 21 |
| 3 | 7 | 16 | 21 |
| 3 | 8 | 16 | 21 |
| 3 | 9 | 16 | 21 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 4 | 6 | 16 | 21 |
| 4 | 7 | 16 | 21 |
| 4 | 8 | 16 | 21 |
| 4 | 9 | 16 | 21 |
| 5 | 6 | 16 | 21 |
| 5 | 7 | 16 | 21 |
| 5 | 8 | 16 | 21 |
| 5 | 9 | 16 | 21 |
| 1 | 6 | 17 | 21 |
| 1 | 7 | 17 | 21 |
| 1 | 8 | 17 | 21 |
| 1 | 9 | 17 | 21 |
| 2 | 6 | 17 | 21 |
| 2 | 7 | 17 | 21 |
| 2 | 8 | 17 | 21 |
| 2 | 9 | 17 | 21 |
| 3 | 6 | 17 | 21 |
| 3 | 7 | 17 | 21 |
| 3 | 8 | 17 | 21 |
| 3 | 9 | 17 | 21 |
| 4 | 6 | 17 | 21 |
| 4 | 7 | 17 | 21 |
| 4 | 8 | 17 | 21 |
| 4 | 9 | 17 | 21 |
| 5 | 6 | 17 | 21 |
| 5 | 7 | 17 | 21 |
| 5 | 8 | 17 | 21 |
| 5 | 9 | 17 | 21 |
| 1 | 10 | 14 | 18 |
| 1 | 11 | 14 | 18 |
| 1 | 12 | 14 | 18 |
| 1 | 13 | 14 | 18 |
| 2 | 10 | 14 | 18 |
| 2 | 11 | 14 | 18 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 2 | 12 | 14 | 18 |
| 2 | 13 | 14 | 18 |
| 3 | 10 | 14 | 18 |
| 3 | 11 | 14 | 18 |
| 3 | 12 | 14 | 18 |
| 3 | 13 | 14 | 18 |
| 4 | 10 | 14 | 18 |
| 4 | 11 | 14 | 18 |
| 4 | 12 | 14 | 18 |
| 4 | 13 | 14 | 18 |
| 5 | 10 | 14 | 18 |
| 5 | 11 | 14 | 18 |
| 5 | 12 | 14 | 18 |
| 5 | 13 | 14 | 18 |
| 1 | 10 | 15 | 18 |
| 1 | 11 | 15 | 18 |
| 1 | 12 | 15 | 18 |
| 1 | 13 | 15 | 18 |
| 2 | 10 | 15 | 18 |
| 2 | 11 | 15 | 18 |
| 2 | 12 | 15 | 18 |
| 2 | 13 | 15 | 18 |
| 3 | 10 | 15 | 18 |
| 3 | 11 | 15 | 18 |
| 3 | 12 | 15 | 18 |
| 3 | 13 | 15 | 18 |
| 4 | 10 | 15 | 18 |
| 4 | 11 | 15 | 18 |
| 4 | 12 | 15 | 18 |
| 4 | 13 | 15 | 18 |
| 5 | 10 | 15 | 18 |
| 5 | 11 | 15 | 18 |
| 5 | 12 | 15 | 18 |
| 5 | 13 | 15 | 18 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 1 | 10 | 16 | 18 |
| 1 | 11 | 16 | 18 |
| 1 | 12 | 16 | 18 |
| 1 | 13 | 16 | 18 |
| 2 | 10 | 16 | 18 |
| 2 | 11 | 16 | 18 |
| 2 | 12 | 16 | 18 |
| 2 | 13 | 16 | 18 |
| 3 | 10 | 16 | 18 |
| 3 | 11 | 16 | 18 |
| 3 | 12 | 16 | 18 |
| 3 | 13 | 16 | 18 |
| 4 | 10 | 16 | 18 |
| 4 | 11 | 16 | 18 |
| 4 | 12 | 16 | 18 |
| 4 | 13 | 16 | 18 |
| 5 | 10 | 16 | 18 |
| 5 | 11 | 16 | 18 |
| 5 | 12 | 16 | 18 |
| 5 | 13 | 16 | 18 |
| 1 | 10 | 17 | 18 |
| 1 | 11 | 17 | 18 |
| 1 | 12 | 17 | 18 |
| 1 | 13 | 17 | 18 |
| 2 | 10 | 17 | 18 |
| 2 | 11 | 17 | 18 |
| 2 | 12 | 17 | 18 |
| 2 | 13 | 17 | 18 |
| 3 | 10 | 17 | 18 |
| 3 | 11 | 17 | 18 |
| 3 | 12 | 17 | 18 |
| 3 | 13 | 17 | 18 |
| 4 | 10 | 17 | 18 |
| 4 | 11 | 17 | 18 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 4 | 12 | 17 | 18 |
| 4 | 13 | 17 | 18 |
| 5 | 10 | 17 | 18 |
| 5 | 11 | 17 | 18 |
| 5 | 12 | 17 | 18 |
| 5 | 13 | 17 | 18 |
| 1 | 10 | 14 | 19 |
| 1 | 11 | 14 | 19 |
| 1 | 12 | 14 | 19 |
| 1 | 13 | 14 | 19 |
| 2 | 10 | 14 | 19 |
| 2 | 11 | 14 | 19 |
| 2 | 12 | 14 | 19 |
| 2 | 13 | 14 | 19 |
| 3 | 10 | 14 | 19 |
| 3 | 11 | 14 | 19 |
| 3 | 12 | 14 | 19 |
| 3 | 13 | 14 | 19 |
| 4 | 10 | 14 | 19 |
| 4 | 11 | 14 | 19 |
| 4 | 12 | 14 | 19 |
| 4 | 13 | 14 | 19 |
| 5 | 10 | 14 | 19 |
| 5 | 11 | 14 | 19 |
| 5 | 12 | 14 | 19 |
| 5 | 13 | 14 | 19 |
| 1 | 10 | 15 | 19 |
| 1 | 11 | 15 | 19 |
| 1 | 12 | 15 | 19 |
| 1 | 13 | 15 | 19 |
| 2 | 10 | 15 | 19 |
| 2 | 11 | 15 | 19 |
| 2 | 12 | 15 | 19 |
| 2 | 13 | 15 | 19 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 3 | 10 | 15 | 19 |
| 3 | 11 | 15 | 19 |
| 3 | 12 | 15 | 19 |
| 3 | 13 | 15 | 19 |
| 4 | 10 | 15 | 19 |
| 4 | 11 | 15 | 19 |
| 4 | 12 | 15 | 19 |
| 4 | 13 | 15 | 19 |
| 5 | 10 | 15 | 19 |
| 5 | 11 | 15 | 19 |
| 5 | 12 | 15 | 19 |
| 5 | 13 | 15 | 19 |
| 1 | 10 | 16 | 19 |
| 1 | 11 | 16 | 19 |
| 1 | 12 | 16 | 19 |
| 1 | 13 | 16 | 19 |
| 2 | 10 | 16 | 19 |
| 2 | 11 | 16 | 19 |
| 2 | 12 | 16 | 19 |
| 2 | 13 | 16 | 19 |
| 3 | 10 | 16 | 19 |
| 3 | 11 | 16 | 19 |
| 3 | 12 | 16 | 19 |
| 3 | 13 | 16 | 19 |
| 4 | 10 | 16 | 19 |
| 4 | 11 | 16 | 19 |
| 4 | 12 | 16 | 19 |
| 4 | 13 | 16 | 19 |
| 5 | 10 | 16 | 19 |
| 5 | 11 | 16 | 19 |
| 5 | 12 | 16 | 19 |
| 5 | 13 | 16 | 19 |
| 1 | 10 | 17 | 19 |
| 1 | 11 | 17 | 19 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 1 | 12 | 17 | 19 |
| 1 | 13 | 17 | 19 |
| 2 | 10 | 17 | 19 |
| 2 | 11 | 17 | 19 |
| 2 | 12 | 17 | 19 |
| 2 | 13 | 17 | 19 |
| 3 | 10 | 17 | 19 |
| 3 | 11 | 17 | 19 |
| 3 | 12 | 17 | 19 |
| 3 | 13 | 17 | 19 |
| 4 | 10 | 17 | 19 |
| 4 | 11 | 17 | 19 |
| 4 | 12 | 17 | 19 |
| 4 | 13 | 17 | 19 |
| 5 | 10 | 17 | 19 |
| 5 | 11 | 17 | 19 |
| 5 | 12 | 17 | 19 |
| 5 | 13 | 17 | 19 |
| 1 | 10 | 14 | 20 |
| 1 | 11 | 14 | 20 |
| 1 | 12 | 14 | 20 |
| 1 | 13 | 14 | 20 |
| 2 | 10 | 14 | 20 |
| 2 | 11 | 14 | 20 |
| 2 | 12 | 14 | 20 |
| 2 | 13 | 14 | 20 |
| 3 | 10 | 14 | 20 |
| 3 | 11 | 14 | 20 |
| 3 | 12 | 14 | 20 |
| 3 | 13 | 14 | 20 |
| 4 | 10 | 14 | 20 |
| 4 | 11 | 14 | 20 |
| 4 | 12 | 14 | 20 |
| 4 | 13 | 14 | 20 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 5 | 10 | 14 | 20 |
| 5 | 11 | 14 | 20 |
| 5 | 12 | 14 | 20 |
| 5 | 13 | 14 | 20 |
| 1 | 10 | 15 | 20 |
| 1 | 11 | 15 | 20 |
| 1 | 12 | 15 | 20 |
| 1 | 13 | 15 | 20 |
| 2 | 10 | 15 | 20 |
| 2 | 11 | 15 | 20 |
| 2 | 12 | 15 | 20 |
| 2 | 13 | 15 | 20 |
| 3 | 10 | 15 | 20 |
| 3 | 11 | 15 | 20 |
| 3 | 12 | 15 | 20 |
| 3 | 13 | 15 | 20 |
| 4 | 10 | 15 | 20 |
| 4 | 11 | 15 | 20 |
| 4 | 12 | 15 | 20 |
| 4 | 13 | 15 | 20 |
| 5 | 10 | 15 | 20 |
| 5 | 11 | 15 | 20 |
| 5 | 12 | 15 | 20 |
| 5 | 13 | 15 | 20 |
| 1 | 10 | 16 | 20 |
| 1 | 11 | 16 | 20 |
| 1 | 12 | 16 | 20 |
| 1 | 13 | 16 | 20 |
| 2 | 10 | 16 | 20 |
| 2 | 11 | 16 | 20 |
| 2 | 12 | 16 | 20 |
| 2 | 13 | 16 | 20 |
| 3 | 10 | 16 | 20 |
| 3 | 11 | 16 | 20 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 3 | 12 | 16 | 20 |
| 3 | 13 | 16 | 20 |
| 4 | 10 | 16 | 20 |
| 4 | 11 | 16 | 20 |
| 4 | 12 | 16 | 20 |
| 4 | 13 | 16 | 20 |
| 5 | 10 | 16 | 20 |
| 5 | 11 | 16 | 20 |
| 5 | 12 | 16 | 20 |
| 5 | 13 | 16 | 20 |
| 1 | 10 | 17 | 20 |
| 1 | 11 | 17 | 20 |
| 1 | 12 | 17 | 20 |
| 1 | 13 | 17 | 20 |
| 2 | 10 | 17 | 20 |
| 2 | 11 | 17 | 20 |
| 2 | 12 | 17 | 20 |
| 2 | 13 | 17 | 20 |
| 3 | 10 | 17 | 20 |
| 3 | 11 | 17 | 20 |
| 3 | 12 | 17 | 20 |
| 3 | 13 | 17 | 20 |
| 4 | 10 | 17 | 20 |
| 4 | 11 | 17 | 20 |
| 4 | 12 | 17 | 20 |
| 4 | 13 | 17 | 20 |
| 5 | 10 | 17 | 20 |
| 5 | 11 | 17 | 20 |
| 5 | 12 | 17 | 20 |
| 5 | 13 | 17 | 20 |
| 1 | 10 | 14 | 21 |
| 1 | 11 | 14 | 21 |
| 1 | 12 | 14 | 21 |
| 1 | 13 | 14 | 21 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 2 | 10 | 14 | 21 |
| 2 | 11 | 14 | 21 |
| 2 | 12 | 14 | 21 |
| 2 | 13 | 14 | 21 |
| 3 | 10 | 14 | 21 |
| 3 | 11 | 14 | 21 |
| 3 | 12 | 14 | 21 |
| 3 | 13 | 14 | 21 |
| 4 | 10 | 14 | 21 |
| 4 | 11 | 14 | 21 |
| 4 | 12 | 14 | 21 |
| 4 | 13 | 14 | 21 |
| 5 | 10 | 14 | 21 |
| 5 | 11 | 14 | 21 |
| 5 | 12 | 14 | 21 |
| 5 | 13 | 14 | 21 |
| 1 | 10 | 15 | 21 |
| 1 | 11 | 15 | 21 |
| 1 | 12 | 15 | 21 |
| 1 | 13 | 15 | 21 |
| 2 | 10 | 15 | 21 |
| 2 | 11 | 15 | 21 |
| 2 | 12 | 15 | 21 |
| 2 | 13 | 15 | 21 |
| 3 | 10 | 15 | 21 |
| 3 | 11 | 15 | 21 |
| 3 | 12 | 15 | 21 |
| 3 | 13 | 15 | 21 |
| 4 | 10 | 15 | 21 |
| 4 | 11 | 15 | 21 |
| 4 | 12 | 15 | 21 |
| 4 | 13 | 15 | 21 |
| 5 | 10 | 15 | 21 |
| 5 | 11 | 15 | 21 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 5 | 12 | 15 | 21 |
| 5 | 13 | 15 | 21 |
| 1 | 10 | 16 | 21 |
| 1 | 11 | 16 | 21 |
| 1 | 12 | 16 | 21 |
| 1 | 13 | 16 | 21 |
| 2 | 10 | 16 | 21 |
| 2 | 11 | 16 | 21 |
| 2 | 12 | 16 | 21 |
| 2 | 13 | 16 | 21 |
| 3 | 10 | 16 | 21 |
| 3 | 11 | 16 | 21 |
| 3 | 12 | 16 | 21 |
| 3 | 13 | 16 | 21 |
| 4 | 10 | 16 | 21 |
| 4 | 11 | 16 | 21 |
| 4 | 12 | 16 | 21 |
| 4 | 13 | 16 | 21 |
| 5 | 10 | 16 | 21 |
| 5 | 11 | 16 | 21 |
| 5 | 12 | 16 | 21 |
| 5 | 13 | 16 | 21 |
| 1 | 10 | 17 | 21 |
| 1 | 11 | 17 | 21 |
| 1 | 12 | 17 | 21 |
| 1 | 13 | 17 | 21 |
| 2 | 10 | 17 | 21 |
| 2 | 11 | 17 | 21 |
| 2 | 12 | 17 | 21 |
| 2 | 13 | 17 | 21 |
| 3 | 10 | 17 | 21 |
| 3 | 11 | 17 | 21 |
| 3 | 12 | 17 | 21 |
| 3 | 13 | 17 | 21 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 4 | 10 | 17 | 21 |
| 4 | 11 | 17 | 21 |
| 4 | 12 | 17 | 21 |
| 4 | 13 | 17 | 21 |
| 5 | 10 | 17 | 21 |
| 5 | 11 | 17 | 21 |
| 5 | 12 | 17 | 21 |
| 5 | 13 | 17 | 21 |
| 6 | 10 | 14 | 18 |
| 6 | 11 | 14 | 18 |
| 6 | 12 | 14 | 18 |
| 6 | 13 | 14 | 18 |
| 7 | 10 | 14 | 18 |
| 7 | 11 | 14 | 18 |
| 7 | 12 | 14 | 18 |
| 7 | 13 | 14 | 18 |
| 8 | 10 | 14 | 18 |
| 8 | 11 | 14 | 18 |
| 8 | 12 | 14 | 18 |
| 8 | 13 | 14 | 18 |
| 9 | 10 | 14 | 18 |
| 9 | 11 | 14 | 18 |
| 9 | 12 | 14 | 18 |
| 9 | 13 | 14 | 18 |
| 6 | 10 | 15 | 18 |
| 6 | 11 | 15 | 18 |
| 6 | 12 | 15 | 18 |
| 6 | 13 | 15 | 18 |
| 7 | 10 | 15 | 18 |
| 7 | 11 | 15 | 18 |
| 7 | 12 | 15 | 18 |
| 7 | 13 | 15 | 18 |
| 8 | 10 | 15 | 18 |
| 8 | 11 | 15 | 18 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 8 | 12 | 15 | 18 |
| 8 | 13 | 15 | 18 |
| 9 | 10 | 15 | 18 |
| 9 | 11 | 15 | 18 |
| 9 | 12 | 15 | 18 |
| 9 | 13 | 15 | 18 |
| 6 | 10 | 16 | 18 |
| 6 | 11 | 16 | 18 |
| 6 | 12 | 16 | 18 |
| 6 | 13 | 16 | 18 |
| 7 | 10 | 16 | 18 |
| 7 | 11 | 16 | 18 |
| 7 | 12 | 16 | 18 |
| 7 | 13 | 16 | 18 |
| 8 | 10 | 16 | 18 |
| 8 | 11 | 16 | 18 |
| 8 | 12 | 16 | 18 |
| 8 | 13 | 16 | 18 |
| 9 | 10 | 16 | 18 |
| 9 | 11 | 16 | 18 |
| 9 | 12 | 16 | 18 |
| 9 | 13 | 16 | 18 |
| 6 | 10 | 17 | 18 |
| 6 | 11 | 17 | 18 |
| 6 | 12 | 17 | 18 |
| 6 | 13 | 17 | 18 |
| 7 | 10 | 17 | 18 |
| 7 | 11 | 17 | 18 |
| 7 | 12 | 17 | 18 |
| 7 | 13 | 17 | 18 |
| 8 | 10 | 17 | 18 |
| 8 | 11 | 17 | 18 |
| 8 | 12 | 17 | 18 |
| 8 | 13 | 17 | 18 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 9 | 10 | 17 | 18 |
| 9 | 11 | 17 | 18 |
| 9 | 12 | 17 | 18 |
| 9 | 13 | 17 | 18 |
| 6 | 10 | 14 | 19 |
| 6 | 11 | 14 | 19 |
| 6 | 12 | 14 | 19 |
| 6 | 13 | 14 | 19 |
| 7 | 10 | 14 | 19 |
| 7 | 11 | 14 | 19 |
| 7 | 12 | 14 | 19 |
| 7 | 13 | 14 | 19 |
| 8 | 10 | 14 | 19 |
| 8 | 11 | 14 | 19 |
| 8 | 12 | 14 | 19 |
| 8 | 13 | 14 | 19 |
| 9 | 10 | 14 | 19 |
| 9 | 11 | 14 | 19 |
| 9 | 12 | 14 | 19 |
| 9 | 13 | 14 | 19 |
| 6 | 10 | 15 | 19 |
| 6 | 11 | 15 | 19 |
| 6 | 12 | 15 | 19 |
| 6 | 13 | 15 | 19 |
| 7 | 10 | 15 | 19 |
| 7 | 11 | 15 | 19 |
| 7 | 12 | 15 | 19 |
| 7 | 13 | 15 | 19 |
| 8 | 10 | 15 | 19 |
| 8 | 11 | 15 | 19 |
| 8 | 12 | 15 | 19 |
| 8 | 13 | 15 | 19 |
| 9 | 10 | 15 | 19 |
| 9 | 11 | 15 | 19 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 9 | 12 | 15 | 19 |
| 9 | 13 | 15 | 19 |
| 6 | 10 | 16 | 19 |
| 6 | 11 | 16 | 19 |
| 6 | 12 | 16 | 19 |
| 6 | 13 | 16 | 19 |
| 7 | 10 | 16 | 19 |
| 7 | 11 | 16 | 19 |
| 7 | 12 | 16 | 19 |
| 7 | 13 | 16 | 19 |
| 8 | 10 | 16 | 19 |
| 8 | 11 | 16 | 19 |
| 8 | 12 | 16 | 19 |
| 8 | 13 | 16 | 19 |
| 9 | 10 | 16 | 19 |
| 9 | 11 | 16 | 19 |
| 9 | 12 | 16 | 19 |
| 9 | 13 | 16 | 19 |
| 6 | 10 | 17 | 19 |
| 6 | 11 | 17 | 19 |
| 6 | 12 | 17 | 19 |
| 6 | 13 | 17 | 19 |
| 7 | 10 | 17 | 19 |
| 7 | 11 | 17 | 19 |
| 7 | 12 | 17 | 19 |
| 7 | 13 | 17 | 19 |
| 8 | 10 | 17 | 19 |
| 8 | 11 | 17 | 19 |
| 8 | 12 | 17 | 19 |
| 8 | 13 | 17 | 19 |
| 9 | 10 | 17 | 19 |
| 9 | 11 | 17 | 19 |
| 9 | 12 | 17 | 19 |
| 9 | 13 | 17 | 19 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 6 | 10 | 14 | 20 |
| 6 | 11 | 14 | 20 |
| 6 | 12 | 14 | 20 |
| 6 | 13 | 14 | 20 |
| 7 | 10 | 14 | 20 |
| 7 | 11 | 14 | 20 |
| 7 | 12 | 14 | 20 |
| 7 | 13 | 14 | 20 |
| 8 | 10 | 14 | 20 |
| 8 | 11 | 14 | 20 |
| 8 | 12 | 14 | 20 |
| 8 | 13 | 14 | 20 |
| 9 | 10 | 14 | 20 |
| 9 | 11 | 14 | 20 |
| 9 | 12 | 14 | 20 |
| 9 | 13 | 14 | 20 |
| 6 | 10 | 15 | 20 |
| 6 | 11 | 15 | 20 |
| 6 | 12 | 15 | 20 |
| 6 | 13 | 15 | 20 |
| 7 | 10 | 15 | 20 |
| 7 | 11 | 15 | 20 |
| 7 | 12 | 15 | 20 |
| 7 | 13 | 15 | 20 |
| 8 | 10 | 15 | 20 |
| 8 | 11 | 15 | 20 |
| 8 | 12 | 15 | 20 |
| 8 | 13 | 15 | 20 |
| 9 | 10 | 15 | 20 |
| 9 | 11 | 15 | 20 |
| 9 | 12 | 15 | 20 |
| 9 | 13 | 15 | 20 |
| 6 | 10 | 16 | 20 |
| 6 | 11 | 16 | 20 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 6 | 12 | 16 | 20 |
| 6 | 13 | 16 | 20 |
| 7 | 10 | 16 | 20 |
| 7 | 11 | 16 | 20 |
| 7 | 12 | 16 | 20 |
| 7 | 13 | 16 | 20 |
| 8 | 10 | 16 | 20 |
| 8 | 11 | 16 | 20 |
| 8 | 12 | 16 | 20 |
| 8 | 13 | 16 | 20 |
| 9 | 10 | 16 | 20 |
| 9 | 11 | 16 | 20 |
| 9 | 12 | 16 | 20 |
| 9 | 13 | 16 | 20 |
| 6 | 10 | 17 | 20 |
| 6 | 11 | 17 | 20 |
| 6 | 12 | 17 | 20 |
| 6 | 13 | 17 | 20 |
| 7 | 10 | 17 | 20 |
| 7 | 11 | 17 | 20 |
| 7 | 12 | 17 | 20 |
| 7 | 13 | 17 | 20 |
| 8 | 10 | 17 | 20 |
| 8 | 11 | 17 | 20 |
| 8 | 12 | 17 | 20 |
| 8 | 13 | 17 | 20 |
| 9 | 10 | 17 | 20 |
| 9 | 11 | 17 | 20 |
| 9 | 12 | 17 | 20 |
| 9 | 13 | 17 | 20 |
| 6 | 10 | 14 | 21 |
| 6 | 11 | 14 | 21 |
| 6 | 12 | 14 | 21 |
| 6 | 13 | 14 | 21 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 7 | 10 | 14 | 21 |
| 7 | 11 | 14 | 21 |
| 7 | 12 | 14 | 21 |
| 7 | 13 | 14 | 21 |
| 8 | 10 | 14 | 21 |
| 8 | 11 | 14 | 21 |
| 8 | 12 | 14 | 21 |
| 8 | 13 | 14 | 21 |
| 9 | 10 | 14 | 21 |
| 9 | 11 | 14 | 21 |
| 9 | 12 | 14 | 21 |
| 9 | 13 | 14 | 21 |
| 6 | 10 | 15 | 21 |
| 6 | 11 | 15 | 21 |
| 6 | 12 | 15 | 21 |
| 6 | 13 | 15 | 21 |
| 7 | 10 | 15 | 21 |
| 7 | 11 | 15 | 21 |
| 7 | 12 | 15 | 21 |
| 7 | 13 | 15 | 21 |
| 8 | 10 | 15 | 21 |
| 8 | 11 | 15 | 21 |
| 8 | 12 | 15 | 21 |
| 8 | 13 | 15 | 21 |
| 9 | 10 | 15 | 21 |
| 9 | 11 | 15 | 21 |
| 9 | 12 | 15 | 21 |
| 9 | 13 | 15 | 21 |
| 6 | 10 | 16 | 21 |
| 6 | 11 | 16 | 21 |
| 6 | 12 | 16 | 21 |
| 6 | 13 | 16 | 21 |
| 7 | 10 | 16 | 21 |
| 7 | 11 | 16 | 21 |

| | | | |
|---|----|----|----|
| 7 | 12 | 16 | 21 |
| 7 | 13 | 16 | 21 |
| 8 | 10 | 16 | 21 |
| 8 | 11 | 16 | 21 |
| 8 | 12 | 16 | 21 |
| 8 | 13 | 16 | 21 |
| 9 | 10 | 16 | 21 |
| 9 | 11 | 16 | 21 |
| 9 | 12 | 16 | 21 |
| 9 | 13 | 16 | 21 |
| 6 | 10 | 17 | 21 |
| 6 | 11 | 17 | 21 |
| 6 | 12 | 17 | 21 |
| 6 | 13 | 17 | 21 |
| 7 | 10 | 17 | 21 |
| 7 | 11 | 17 | 21 |
| 7 | 12 | 17 | 21 |
| 7 | 13 | 17 | 21 |
| 8 | 10 | 17 | 21 |
| 8 | 11 | 17 | 21 |
| 8 | 12 | 17 | 21 |
| 8 | 13 | 17 | 21 |
| 9 | 10 | 17 | 21 |
| 9 | 11 | 17 | 21 |
| 9 | 12 | 17 | 21 |
| 9 | 13 | 17 | 21 |

Таблица 6. Пятифакторные параметры популяции гемопоэтических стволовых клеток для оценки

| Первый параметр № | Второй параметр № | Третий параметр № | Четвертый параметр № | Пятый параметр № |
|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|------------------|
| 1 | 6 | 10 | 14 | 18 |
| 1 | 7 | 10 | 14 | 18 |
| 1 | 8 | 10 | 14 | 18 |
| 1 | 9 | 10 | 14 | 18 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 2 | 6 | 10 | 14 | 18 |
| 2 | 7 | 10 | 14 | 18 |
| 2 | 8 | 10 | 14 | 18 |
| 2 | 9 | 10 | 14 | 18 |
| 3 | 6 | 10 | 14 | 18 |
| 3 | 7 | 10 | 14 | 18 |
| 3 | 8 | 10 | 14 | 18 |
| 3 | 9 | 10 | 14 | 18 |
| 4 | 6 | 10 | 14 | 18 |
| 4 | 7 | 10 | 14 | 18 |
| 4 | 8 | 10 | 14 | 18 |
| 4 | 9 | 10 | 14 | 18 |
| 5 | 6 | 10 | 14 | 18 |
| 5 | 7 | 10 | 14 | 18 |
| 5 | 8 | 10 | 14 | 18 |
| 5 | 9 | 10 | 14 | 18 |
| 1 | 6 | 11 | 14 | 18 |
| 1 | 7 | 11 | 14 | 18 |
| 1 | 8 | 11 | 14 | 18 |
| 1 | 9 | 11 | 14 | 18 |
| 2 | 6 | 11 | 14 | 18 |
| 2 | 7 | 11 | 14 | 18 |
| 2 | 8 | 11 | 14 | 18 |
| 2 | 9 | 11 | 14 | 18 |
| 3 | 6 | 11 | 14 | 18 |
| 3 | 7 | 11 | 14 | 18 |
| 3 | 8 | 11 | 14 | 18 |
| 3 | 9 | 11 | 14 | 18 |
| 4 | 6 | 11 | 14 | 18 |
| 4 | 7 | 11 | 14 | 18 |
| 4 | 8 | 11 | 14 | 18 |
| 4 | 9 | 11 | 14 | 18 |
| 5 | 6 | 11 | 14 | 18 |
| 5 | 7 | 11 | 14 | 18 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 5 | 8 | 11 | 14 | 18 |
| 5 | 9 | 11 | 14 | 18 |
| 1 | 6 | 12 | 14 | 18 |
| 1 | 7 | 12 | 14 | 18 |
| 1 | 8 | 12 | 14 | 18 |
| 1 | 9 | 12 | 14 | 18 |
| 2 | 6 | 12 | 14 | 18 |
| 2 | 7 | 12 | 14 | 18 |
| 2 | 8 | 12 | 14 | 18 |
| 2 | 9 | 12 | 14 | 18 |
| 3 | 6 | 12 | 14 | 18 |
| 3 | 7 | 12 | 14 | 18 |
| 3 | 8 | 12 | 14 | 18 |
| 3 | 9 | 12 | 14 | 18 |
| 4 | 6 | 12 | 14 | 18 |
| 4 | 7 | 12 | 14 | 18 |
| 4 | 8 | 12 | 14 | 18 |
| 4 | 9 | 12 | 14 | 18 |
| 5 | 6 | 12 | 14 | 18 |
| 5 | 7 | 12 | 14 | 18 |
| 5 | 8 | 12 | 14 | 18 |
| 5 | 9 | 12 | 14 | 18 |
| 1 | 6 | 13 | 14 | 18 |
| 1 | 7 | 13 | 14 | 18 |
| 1 | 8 | 13 | 14 | 18 |
| 1 | 9 | 13 | 14 | 18 |
| 2 | 6 | 13 | 14 | 18 |
| 2 | 7 | 13 | 14 | 18 |
| 2 | 8 | 13 | 14 | 18 |
| 2 | 9 | 13 | 14 | 18 |
| 3 | 6 | 13 | 14 | 18 |
| 3 | 7 | 13 | 14 | 18 |
| 3 | 8 | 13 | 14 | 18 |
| 3 | 9 | 13 | 14 | 18 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 4 | 6 | 13 | 14 | 18 |
| 4 | 7 | 13 | 14 | 18 |
| 4 | 8 | 13 | 14 | 18 |
| 4 | 9 | 13 | 14 | 18 |
| 5 | 6 | 13 | 14 | 18 |
| 5 | 7 | 13 | 14 | 18 |
| 5 | 8 | 13 | 14 | 18 |
| 5 | 9 | 13 | 14 | 18 |
| 1 | 6 | 10 | 15 | 18 |
| 1 | 7 | 10 | 15 | 18 |
| 1 | 8 | 10 | 15 | 18 |
| 1 | 9 | 10 | 15 | 18 |
| 2 | 6 | 10 | 15 | 18 |
| 2 | 7 | 10 | 15 | 18 |
| 2 | 8 | 10 | 15 | 18 |
| 2 | 9 | 10 | 15 | 18 |
| 3 | 6 | 10 | 15 | 18 |
| 3 | 7 | 10 | 15 | 18 |
| 3 | 8 | 10 | 15 | 18 |
| 3 | 9 | 10 | 15 | 18 |
| 4 | 6 | 10 | 15 | 18 |
| 4 | 7 | 10 | 15 | 18 |
| 4 | 8 | 10 | 15 | 18 |
| 4 | 9 | 10 | 15 | 18 |
| 5 | 6 | 10 | 15 | 18 |
| 5 | 7 | 10 | 15 | 18 |
| 5 | 8 | 10 | 15 | 18 |
| 5 | 9 | 10 | 15 | 18 |
| 1 | 6 | 11 | 15 | 18 |
| 1 | 7 | 11 | 15 | 18 |
| 1 | 8 | 11 | 15 | 18 |
| 1 | 9 | 11 | 15 | 18 |
| 2 | 6 | 11 | 15 | 18 |
| 2 | 7 | 11 | 15 | 18 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 2 | 8 | 11 | 15 | 18 |
| 2 | 9 | 11 | 15 | 18 |
| 3 | 6 | 11 | 15 | 18 |
| 3 | 7 | 11 | 15 | 18 |
| 3 | 8 | 11 | 15 | 18 |
| 3 | 9 | 11 | 15 | 18 |
| 4 | 6 | 11 | 15 | 18 |
| 4 | 7 | 11 | 15 | 18 |
| 4 | 8 | 11 | 15 | 18 |
| 4 | 9 | 11 | 15 | 18 |
| 5 | 6 | 11 | 15 | 18 |
| 5 | 7 | 11 | 15 | 18 |
| 5 | 8 | 11 | 15 | 18 |
| 5 | 9 | 11 | 15 | 18 |
| 1 | 6 | 12 | 15 | 18 |
| 1 | 7 | 12 | 15 | 18 |
| 1 | 8 | 12 | 15 | 18 |
| 1 | 9 | 12 | 15 | 18 |
| 2 | 6 | 12 | 15 | 18 |
| 2 | 7 | 12 | 15 | 18 |
| 2 | 8 | 12 | 15 | 18 |
| 2 | 9 | 12 | 15 | 18 |
| 3 | 6 | 12 | 15 | 18 |
| 3 | 7 | 12 | 15 | 18 |
| 3 | 8 | 12 | 15 | 18 |
| 3 | 9 | 12 | 15 | 18 |
| 4 | 6 | 12 | 15 | 18 |
| 4 | 7 | 12 | 15 | 18 |
| 4 | 8 | 12 | 15 | 18 |
| 4 | 9 | 12 | 15 | 18 |
| 5 | 6 | 12 | 15 | 18 |
| 5 | 7 | 12 | 15 | 18 |
| 5 | 8 | 12 | 15 | 18 |
| 5 | 9 | 12 | 15 | 18 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 1 | 6 | 13 | 15 | 18 |
| 1 | 7 | 13 | 15 | 18 |
| 1 | 8 | 13 | 15 | 18 |
| 1 | 9 | 13 | 15 | 18 |
| 2 | 6 | 13 | 15 | 18 |
| 2 | 7 | 13 | 15 | 18 |
| 2 | 8 | 13 | 15 | 18 |
| 2 | 9 | 13 | 15 | 18 |
| 3 | 6 | 13 | 15 | 18 |
| 3 | 7 | 13 | 15 | 18 |
| 3 | 8 | 13 | 15 | 18 |
| 3 | 9 | 13 | 15 | 18 |
| 4 | 6 | 13 | 15 | 18 |
| 4 | 7 | 13 | 15 | 18 |
| 4 | 8 | 13 | 15 | 18 |
| 4 | 9 | 13 | 15 | 18 |
| 5 | 6 | 13 | 15 | 18 |
| 5 | 7 | 13 | 15 | 18 |
| 5 | 8 | 13 | 15 | 18 |
| 5 | 9 | 13 | 15 | 18 |
| 1 | 6 | 10 | 16 | 18 |
| 1 | 7 | 10 | 16 | 18 |
| 1 | 8 | 10 | 16 | 18 |
| 1 | 9 | 10 | 16 | 18 |
| 2 | 6 | 10 | 16 | 18 |
| 2 | 7 | 10 | 16 | 18 |
| 2 | 8 | 10 | 16 | 18 |
| 2 | 9 | 10 | 16 | 18 |
| 3 | 6 | 10 | 16 | 18 |
| 3 | 7 | 10 | 16 | 18 |
| 3 | 8 | 10 | 16 | 18 |
| 3 | 9 | 10 | 16 | 18 |
| 4 | 6 | 10 | 16 | 18 |
| 4 | 7 | 10 | 16 | 18 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 4 | 8 | 10 | 16 | 18 |
| 4 | 9 | 10 | 16 | 18 |
| 5 | 6 | 10 | 16 | 18 |
| 5 | 7 | 10 | 16 | 18 |
| 5 | 8 | 10 | 16 | 18 |
| 5 | 9 | 10 | 16 | 18 |
| 1 | 6 | 11 | 16 | 18 |
| 1 | 7 | 11 | 16 | 18 |
| 1 | 8 | 11 | 16 | 18 |
| 1 | 9 | 11 | 16 | 18 |
| 2 | 6 | 11 | 16 | 18 |
| 2 | 7 | 11 | 16 | 18 |
| 2 | 8 | 11 | 16 | 18 |
| 2 | 9 | 11 | 16 | 18 |
| 3 | 6 | 11 | 16 | 18 |
| 3 | 7 | 11 | 16 | 18 |
| 3 | 8 | 11 | 16 | 18 |
| 3 | 9 | 11 | 16 | 18 |
| 4 | 6 | 11 | 16 | 18 |
| 4 | 7 | 11 | 16 | 18 |
| 4 | 8 | 11 | 16 | 18 |
| 4 | 9 | 11 | 16 | 18 |
| 5 | 6 | 11 | 16 | 18 |
| 5 | 7 | 11 | 16 | 18 |
| 5 | 8 | 11 | 16 | 18 |
| 5 | 9 | 11 | 16 | 18 |
| 1 | 6 | 12 | 16 | 18 |
| 1 | 7 | 12 | 16 | 18 |
| 1 | 8 | 12 | 16 | 18 |
| 1 | 9 | 12 | 16 | 18 |
| 2 | 6 | 12 | 16 | 18 |
| 2 | 7 | 12 | 16 | 18 |
| 2 | 8 | 12 | 16 | 18 |
| 2 | 9 | 12 | 16 | 18 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 3 | 6 | 12 | 16 | 18 |
| 3 | 7 | 12 | 16 | 18 |
| 3 | 8 | 12 | 16 | 18 |
| 3 | 9 | 12 | 16 | 18 |
| 4 | 6 | 12 | 16 | 18 |
| 4 | 7 | 12 | 16 | 18 |
| 4 | 8 | 12 | 16 | 18 |
| 4 | 9 | 12 | 16 | 18 |
| 5 | 6 | 12 | 16 | 18 |
| 5 | 7 | 12 | 16 | 18 |
| 5 | 8 | 12 | 16 | 18 |
| 5 | 9 | 12 | 16 | 18 |
| 1 | 6 | 13 | 16 | 18 |
| 1 | 7 | 13 | 16 | 18 |
| 1 | 8 | 13 | 16 | 18 |
| 1 | 9 | 13 | 16 | 18 |
| 2 | 6 | 13 | 16 | 18 |
| 2 | 7 | 13 | 16 | 18 |
| 2 | 8 | 13 | 16 | 18 |
| 2 | 9 | 13 | 16 | 18 |
| 3 | 6 | 13 | 16 | 18 |
| 3 | 7 | 13 | 16 | 18 |
| 3 | 8 | 13 | 16 | 18 |
| 3 | 9 | 13 | 16 | 18 |
| 4 | 6 | 13 | 16 | 18 |
| 4 | 7 | 13 | 16 | 18 |
| 4 | 8 | 13 | 16 | 18 |
| 4 | 9 | 13 | 16 | 18 |
| 5 | 6 | 13 | 16 | 18 |
| 5 | 7 | 13 | 16 | 18 |
| 5 | 8 | 13 | 16 | 18 |
| 5 | 9 | 13 | 16 | 18 |
| 1 | 6 | 10 | 17 | 18 |
| 1 | 7 | 10 | 17 | 18 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 1 | 8 | 10 | 17 | 18 |
| 1 | 9 | 10 | 17 | 18 |
| 2 | 6 | 10 | 17 | 18 |
| 2 | 7 | 10 | 17 | 18 |
| 2 | 8 | 10 | 17 | 18 |
| 2 | 9 | 10 | 17 | 18 |
| 3 | 6 | 10 | 17 | 18 |
| 3 | 7 | 10 | 17 | 18 |
| 3 | 8 | 10 | 17 | 18 |
| 3 | 9 | 10 | 17 | 18 |
| 4 | 6 | 10 | 17 | 18 |
| 4 | 7 | 10 | 17 | 18 |
| 4 | 8 | 10 | 17 | 18 |
| 4 | 9 | 10 | 17 | 18 |
| 5 | 6 | 10 | 17 | 18 |
| 5 | 7 | 10 | 17 | 18 |
| 5 | 8 | 10 | 17 | 18 |
| 5 | 9 | 10 | 17 | 18 |
| 1 | 6 | 11 | 17 | 18 |
| 1 | 7 | 11 | 17 | 18 |
| 1 | 8 | 11 | 17 | 18 |
| 1 | 9 | 11 | 17 | 18 |
| 2 | 6 | 11 | 17 | 18 |
| 2 | 7 | 11 | 17 | 18 |
| 2 | 8 | 11 | 17 | 18 |
| 2 | 9 | 11 | 17 | 18 |
| 3 | 6 | 11 | 17 | 18 |
| 3 | 7 | 11 | 17 | 18 |
| 3 | 8 | 11 | 17 | 18 |
| 3 | 9 | 11 | 17 | 18 |
| 4 | 6 | 11 | 17 | 18 |
| 4 | 7 | 11 | 17 | 18 |
| 4 | 8 | 11 | 17 | 18 |
| 4 | 9 | 11 | 17 | 18 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 5 | 6 | 11 | 17 | 18 |
| 5 | 7 | 11 | 17 | 18 |
| 5 | 8 | 11 | 17 | 18 |
| 5 | 9 | 11 | 17 | 18 |
| 1 | 6 | 12 | 17 | 18 |
| 1 | 7 | 12 | 17 | 18 |
| 1 | 8 | 12 | 17 | 18 |
| 1 | 9 | 12 | 17 | 18 |
| 2 | 6 | 12 | 17 | 18 |
| 2 | 7 | 12 | 17 | 18 |
| 2 | 8 | 12 | 17 | 18 |
| 2 | 9 | 12 | 17 | 18 |
| 3 | 6 | 12 | 17 | 18 |
| 3 | 7 | 12 | 17 | 18 |
| 3 | 8 | 12 | 17 | 18 |
| 3 | 9 | 12 | 17 | 18 |
| 4 | 6 | 12 | 17 | 18 |
| 4 | 7 | 12 | 17 | 18 |
| 4 | 8 | 12 | 17 | 18 |
| 4 | 9 | 12 | 17 | 18 |
| 5 | 6 | 12 | 17 | 18 |
| 5 | 7 | 12 | 17 | 18 |
| 5 | 8 | 12 | 17 | 18 |
| 5 | 9 | 12 | 17 | 18 |
| 1 | 6 | 13 | 17 | 18 |
| 1 | 7 | 13 | 17 | 18 |
| 1 | 8 | 13 | 17 | 18 |
| 1 | 9 | 13 | 17 | 18 |
| 2 | 6 | 13 | 17 | 18 |
| 2 | 7 | 13 | 17 | 18 |
| 2 | 8 | 13 | 17 | 18 |
| 2 | 9 | 13 | 17 | 18 |
| 3 | 6 | 13 | 17 | 18 |
| 3 | 7 | 13 | 17 | 18 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 3 | 8 | 13 | 17 | 18 |
| 3 | 9 | 13 | 17 | 18 |
| 4 | 6 | 13 | 17 | 18 |
| 4 | 7 | 13 | 17 | 18 |
| 4 | 8 | 13 | 17 | 18 |
| 4 | 9 | 13 | 17 | 18 |
| 5 | 6 | 13 | 17 | 18 |
| 5 | 7 | 13 | 17 | 18 |
| 5 | 8 | 13 | 17 | 18 |
| 5 | 9 | 13 | 17 | 18 |
| 1 | 6 | 10 | 14 | 19 |
| 1 | 7 | 10 | 14 | 19 |
| 1 | 8 | 10 | 14 | 19 |
| 1 | 9 | 10 | 14 | 19 |
| 2 | 6 | 10 | 14 | 19 |
| 2 | 7 | 10 | 14 | 19 |
| 2 | 8 | 10 | 14 | 19 |
| 2 | 9 | 10 | 14 | 19 |
| 3 | 6 | 10 | 14 | 19 |
| 3 | 7 | 10 | 14 | 19 |
| 3 | 8 | 10 | 14 | 19 |
| 3 | 9 | 10 | 14 | 19 |
| 4 | 6 | 10 | 14 | 19 |
| 4 | 7 | 10 | 14 | 19 |
| 4 | 8 | 10 | 14 | 19 |
| 4 | 9 | 10 | 14 | 19 |
| 5 | 6 | 10 | 14 | 19 |
| 5 | 7 | 10 | 14 | 19 |
| 5 | 8 | 10 | 14 | 19 |
| 5 | 9 | 10 | 14 | 19 |
| 1 | 6 | 11 | 14 | 19 |
| 1 | 7 | 11 | 14 | 19 |
| 1 | 8 | 11 | 14 | 19 |
| 1 | 9 | 11 | 14 | 19 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 2 | 6 | 11 | 14 | 19 |
| 2 | 7 | 11 | 14 | 19 |
| 2 | 8 | 11 | 14 | 19 |
| 2 | 9 | 11 | 14 | 19 |
| 3 | 6 | 11 | 14 | 19 |
| 3 | 7 | 11 | 14 | 19 |
| 3 | 8 | 11 | 14 | 19 |
| 3 | 9 | 11 | 14 | 19 |
| 4 | 6 | 11 | 14 | 19 |
| 4 | 7 | 11 | 14 | 19 |
| 4 | 8 | 11 | 14 | 19 |
| 4 | 9 | 11 | 14 | 19 |
| 5 | 6 | 11 | 14 | 19 |
| 5 | 7 | 11 | 14 | 19 |
| 5 | 8 | 11 | 14 | 19 |
| 5 | 9 | 11 | 14 | 19 |
| 1 | 6 | 12 | 14 | 19 |
| 1 | 7 | 12 | 14 | 19 |
| 1 | 8 | 12 | 14 | 19 |
| 1 | 9 | 12 | 14 | 19 |
| 2 | 6 | 12 | 14 | 19 |
| 2 | 7 | 12 | 14 | 19 |
| 2 | 8 | 12 | 14 | 19 |
| 2 | 9 | 12 | 14 | 19 |
| 3 | 6 | 12 | 14 | 19 |
| 3 | 7 | 12 | 14 | 19 |
| 3 | 8 | 12 | 14 | 19 |
| 3 | 9 | 12 | 14 | 19 |
| 4 | 6 | 12 | 14 | 19 |
| 4 | 7 | 12 | 14 | 19 |
| 4 | 8 | 12 | 14 | 19 |
| 4 | 9 | 12 | 14 | 19 |
| 5 | 6 | 12 | 14 | 19 |
| 5 | 7 | 12 | 14 | 19 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 5 | 8 | 12 | 14 | 19 |
| 5 | 9 | 12 | 14 | 19 |
| 1 | 6 | 13 | 14 | 19 |
| 1 | 7 | 13 | 14 | 19 |
| 1 | 8 | 13 | 14 | 19 |
| 1 | 9 | 13 | 14 | 19 |
| 2 | 6 | 13 | 14 | 19 |
| 2 | 7 | 13 | 14 | 19 |
| 2 | 8 | 13 | 14 | 19 |
| 2 | 9 | 13 | 14 | 19 |
| 3 | 6 | 13 | 14 | 19 |
| 3 | 7 | 13 | 14 | 19 |
| 3 | 8 | 13 | 14 | 19 |
| 3 | 9 | 13 | 14 | 19 |
| 4 | 6 | 13 | 14 | 19 |
| 4 | 7 | 13 | 14 | 19 |
| 4 | 8 | 13 | 14 | 19 |
| 4 | 9 | 13 | 14 | 19 |
| 5 | 6 | 13 | 14 | 19 |
| 5 | 7 | 13 | 14 | 19 |
| 5 | 8 | 13 | 14 | 19 |
| 5 | 9 | 13 | 14 | 19 |
| 1 | 6 | 10 | 15 | 19 |
| 1 | 7 | 10 | 15 | 19 |
| 1 | 8 | 10 | 15 | 19 |
| 1 | 9 | 10 | 15 | 19 |
| 2 | 6 | 10 | 15 | 19 |
| 2 | 7 | 10 | 15 | 19 |
| 2 | 8 | 10 | 15 | 19 |
| 2 | 9 | 10 | 15 | 19 |
| 3 | 6 | 10 | 15 | 19 |
| 3 | 7 | 10 | 15 | 19 |
| 3 | 8 | 10 | 15 | 19 |
| 3 | 9 | 10 | 15 | 19 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 4 | 6 | 10 | 15 | 19 |
| 4 | 7 | 10 | 15 | 19 |
| 4 | 8 | 10 | 15 | 19 |
| 4 | 9 | 10 | 15 | 19 |
| 5 | 6 | 10 | 15 | 19 |
| 5 | 7 | 10 | 15 | 19 |
| 5 | 8 | 10 | 15 | 19 |
| 5 | 9 | 10 | 15 | 19 |
| 1 | 6 | 11 | 15 | 19 |
| 1 | 7 | 11 | 15 | 19 |
| 1 | 8 | 11 | 15 | 19 |
| 1 | 9 | 11 | 15 | 19 |
| 2 | 6 | 11 | 15 | 19 |
| 2 | 7 | 11 | 15 | 19 |
| 2 | 8 | 11 | 15 | 19 |
| 2 | 9 | 11 | 15 | 19 |
| 3 | 6 | 11 | 15 | 19 |
| 3 | 7 | 11 | 15 | 19 |
| 3 | 8 | 11 | 15 | 19 |
| 3 | 9 | 11 | 15 | 19 |
| 4 | 6 | 11 | 15 | 19 |
| 4 | 7 | 11 | 15 | 19 |
| 4 | 8 | 11 | 15 | 19 |
| 4 | 9 | 11 | 15 | 19 |
| 5 | 6 | 11 | 15 | 19 |
| 5 | 7 | 11 | 15 | 19 |
| 5 | 8 | 11 | 15 | 19 |
| 5 | 9 | 11 | 15 | 19 |
| 1 | 6 | 12 | 15 | 19 |
| 1 | 7 | 12 | 15 | 19 |
| 1 | 8 | 12 | 15 | 19 |
| 1 | 9 | 12 | 15 | 19 |
| 2 | 6 | 12 | 15 | 19 |
| 2 | 7 | 12 | 15 | 19 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 2 | 8 | 12 | 15 | 19 |
| 2 | 9 | 12 | 15 | 19 |
| 3 | 6 | 12 | 15 | 19 |
| 3 | 7 | 12 | 15 | 19 |
| 3 | 8 | 12 | 15 | 19 |
| 3 | 9 | 12 | 15 | 19 |
| 4 | 6 | 12 | 15 | 19 |
| 4 | 7 | 12 | 15 | 19 |
| 4 | 8 | 12 | 15 | 19 |
| 4 | 9 | 12 | 15 | 19 |
| 5 | 6 | 12 | 15 | 19 |
| 5 | 7 | 12 | 15 | 19 |
| 5 | 8 | 12 | 15 | 19 |
| 5 | 9 | 12 | 15 | 19 |
| 1 | 6 | 13 | 15 | 19 |
| 1 | 7 | 13 | 15 | 19 |
| 1 | 8 | 13 | 15 | 19 |
| 1 | 9 | 13 | 15 | 19 |
| 2 | 6 | 13 | 15 | 19 |
| 2 | 7 | 13 | 15 | 19 |
| 2 | 8 | 13 | 15 | 19 |
| 2 | 9 | 13 | 15 | 19 |
| 3 | 6 | 13 | 15 | 19 |
| 3 | 7 | 13 | 15 | 19 |
| 3 | 8 | 13 | 15 | 19 |
| 3 | 9 | 13 | 15 | 19 |
| 4 | 6 | 13 | 15 | 19 |
| 4 | 7 | 13 | 15 | 19 |
| 4 | 8 | 13 | 15 | 19 |
| 4 | 9 | 13 | 15 | 19 |
| 5 | 6 | 13 | 15 | 19 |
| 5 | 7 | 13 | 15 | 19 |
| 5 | 8 | 13 | 15 | 19 |
| 5 | 9 | 13 | 15 | 19 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 1 | 6 | 10 | 16 | 19 |
| 1 | 7 | 10 | 16 | 19 |
| 1 | 8 | 10 | 16 | 19 |
| 1 | 9 | 10 | 16 | 19 |
| 2 | 6 | 10 | 16 | 19 |
| 2 | 7 | 10 | 16 | 19 |
| 2 | 8 | 10 | 16 | 19 |
| 2 | 9 | 10 | 16 | 19 |
| 3 | 6 | 10 | 16 | 19 |
| 3 | 7 | 10 | 16 | 19 |
| 3 | 8 | 10 | 16 | 19 |
| 3 | 9 | 10 | 16 | 19 |
| 4 | 6 | 10 | 16 | 19 |
| 4 | 7 | 10 | 16 | 19 |
| 4 | 8 | 10 | 16 | 19 |
| 4 | 9 | 10 | 16 | 19 |
| 5 | 6 | 10 | 16 | 19 |
| 5 | 7 | 10 | 16 | 19 |
| 5 | 8 | 10 | 16 | 19 |
| 5 | 9 | 10 | 16 | 19 |
| 1 | 6 | 11 | 16 | 19 |
| 1 | 7 | 11 | 16 | 19 |
| 1 | 8 | 11 | 16 | 19 |
| 1 | 9 | 11 | 16 | 19 |
| 2 | 6 | 11 | 16 | 19 |
| 2 | 7 | 11 | 16 | 19 |
| 2 | 8 | 11 | 16 | 19 |
| 2 | 9 | 11 | 16 | 19 |
| 3 | 6 | 11 | 16 | 19 |
| 3 | 7 | 11 | 16 | 19 |
| 3 | 8 | 11 | 16 | 19 |
| 3 | 9 | 11 | 16 | 19 |
| 4 | 6 | 11 | 16 | 19 |
| 4 | 7 | 11 | 16 | 19 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 4 | 8 | 11 | 16 | 19 |
| 4 | 9 | 11 | 16 | 19 |
| 5 | 6 | 11 | 16 | 19 |
| 5 | 7 | 11 | 16 | 19 |
| 5 | 8 | 11 | 16 | 19 |
| 5 | 9 | 11 | 16 | 19 |
| 1 | 6 | 12 | 16 | 19 |
| 1 | 7 | 12 | 16 | 19 |
| 1 | 8 | 12 | 16 | 19 |
| 1 | 9 | 12 | 16 | 19 |
| 2 | 6 | 12 | 16 | 19 |
| 2 | 7 | 12 | 16 | 19 |
| 2 | 8 | 12 | 16 | 19 |
| 2 | 9 | 12 | 16 | 19 |
| 3 | 6 | 12 | 16 | 19 |
| 3 | 7 | 12 | 16 | 19 |
| 3 | 8 | 12 | 16 | 19 |
| 3 | 9 | 12 | 16 | 19 |
| 4 | 6 | 12 | 16 | 19 |
| 4 | 7 | 12 | 16 | 19 |
| 4 | 8 | 12 | 16 | 19 |
| 4 | 9 | 12 | 16 | 19 |
| 5 | 6 | 12 | 16 | 19 |
| 5 | 7 | 12 | 16 | 19 |
| 5 | 8 | 12 | 16 | 19 |
| 5 | 9 | 12 | 16 | 19 |
| 1 | 6 | 13 | 16 | 19 |
| 1 | 7 | 13 | 16 | 19 |
| 1 | 8 | 13 | 16 | 19 |
| 1 | 9 | 13 | 16 | 19 |
| 2 | 6 | 13 | 16 | 19 |
| 2 | 7 | 13 | 16 | 19 |
| 2 | 8 | 13 | 16 | 19 |
| 2 | 9 | 13 | 16 | 19 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 3 | 6 | 13 | 16 | 19 |
| 3 | 7 | 13 | 16 | 19 |
| 3 | 8 | 13 | 16 | 19 |
| 3 | 9 | 13 | 16 | 19 |
| 4 | 6 | 13 | 16 | 19 |
| 4 | 7 | 13 | 16 | 19 |
| 4 | 8 | 13 | 16 | 19 |
| 4 | 9 | 13 | 16 | 19 |
| 5 | 6 | 13 | 16 | 19 |
| 5 | 7 | 13 | 16 | 19 |
| 5 | 8 | 13 | 16 | 19 |
| 5 | 9 | 13 | 16 | 19 |
| 1 | 6 | 10 | 17 | 19 |
| 1 | 7 | 10 | 17 | 19 |
| 1 | 8 | 10 | 17 | 19 |
| 1 | 9 | 10 | 17 | 19 |
| 2 | 6 | 10 | 17 | 19 |
| 2 | 7 | 10 | 17 | 19 |
| 2 | 8 | 10 | 17 | 19 |
| 2 | 9 | 10 | 17 | 19 |
| 3 | 6 | 10 | 17 | 19 |
| 3 | 7 | 10 | 17 | 19 |
| 3 | 8 | 10 | 17 | 19 |
| 3 | 9 | 10 | 17 | 19 |
| 4 | 6 | 10 | 17 | 19 |
| 4 | 7 | 10 | 17 | 19 |
| 4 | 8 | 10 | 17 | 19 |
| 4 | 9 | 10 | 17 | 19 |
| 5 | 6 | 10 | 17 | 19 |
| 5 | 7 | 10 | 17 | 19 |
| 5 | 8 | 10 | 17 | 19 |
| 5 | 9 | 10 | 17 | 19 |
| 1 | 6 | 11 | 17 | 19 |
| 1 | 7 | 11 | 17 | 19 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 1 | 8 | 11 | 17 | 19 |
| 1 | 9 | 11 | 17 | 19 |
| 2 | 6 | 11 | 17 | 19 |
| 2 | 7 | 11 | 17 | 19 |
| 2 | 8 | 11 | 17 | 19 |
| 2 | 9 | 11 | 17 | 19 |
| 3 | 6 | 11 | 17 | 19 |
| 3 | 7 | 11 | 17 | 19 |
| 3 | 8 | 11 | 17 | 19 |
| 3 | 9 | 11 | 17 | 19 |
| 4 | 6 | 11 | 17 | 19 |
| 4 | 7 | 11 | 17 | 19 |
| 4 | 8 | 11 | 17 | 19 |
| 4 | 9 | 11 | 17 | 19 |
| 5 | 6 | 11 | 17 | 19 |
| 5 | 7 | 11 | 17 | 19 |
| 5 | 8 | 11 | 17 | 19 |
| 5 | 9 | 11 | 17 | 19 |
| 1 | 6 | 12 | 17 | 19 |
| 1 | 7 | 12 | 17 | 19 |
| 1 | 8 | 12 | 17 | 19 |
| 1 | 9 | 12 | 17 | 19 |
| 2 | 6 | 12 | 17 | 19 |
| 2 | 7 | 12 | 17 | 19 |
| 2 | 8 | 12 | 17 | 19 |
| 2 | 9 | 12 | 17 | 19 |
| 3 | 6 | 12 | 17 | 19 |
| 3 | 7 | 12 | 17 | 19 |
| 3 | 8 | 12 | 17 | 19 |
| 3 | 9 | 12 | 17 | 19 |
| 4 | 6 | 12 | 17 | 19 |
| 4 | 7 | 12 | 17 | 19 |
| 4 | 8 | 12 | 17 | 19 |
| 4 | 9 | 12 | 17 | 19 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 5 | 6 | 12 | 17 | 19 |
| 5 | 7 | 12 | 17 | 19 |
| 5 | 8 | 12 | 17 | 19 |
| 5 | 9 | 12 | 17 | 19 |
| 1 | 6 | 13 | 17 | 19 |
| 1 | 7 | 13 | 17 | 19 |
| 1 | 8 | 13 | 17 | 19 |
| 1 | 9 | 13 | 17 | 19 |
| 2 | 6 | 13 | 17 | 19 |
| 2 | 7 | 13 | 17 | 19 |
| 2 | 8 | 13 | 17 | 19 |
| 2 | 9 | 13 | 17 | 19 |
| 3 | 6 | 13 | 17 | 19 |
| 3 | 7 | 13 | 17 | 19 |
| 3 | 8 | 13 | 17 | 19 |
| 3 | 9 | 13 | 17 | 19 |
| 4 | 6 | 13 | 17 | 19 |
| 4 | 7 | 13 | 17 | 19 |
| 4 | 8 | 13 | 17 | 19 |
| 4 | 9 | 13 | 17 | 19 |
| 5 | 6 | 13 | 17 | 19 |
| 5 | 7 | 13 | 17 | 19 |
| 5 | 8 | 13 | 17 | 19 |
| 5 | 9 | 13 | 17 | 19 |
| 1 | 6 | 10 | 14 | 20 |
| 1 | 7 | 10 | 14 | 20 |
| 1 | 8 | 10 | 14 | 20 |
| 1 | 9 | 10 | 14 | 20 |
| 2 | 6 | 10 | 14 | 20 |
| 2 | 7 | 10 | 14 | 20 |
| 2 | 8 | 10 | 14 | 20 |
| 2 | 9 | 10 | 14 | 20 |
| 3 | 6 | 10 | 14 | 20 |
| 3 | 7 | 10 | 14 | 20 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 3 | 8 | 10 | 14 | 20 |
| 3 | 9 | 10 | 14 | 20 |
| 4 | 6 | 10 | 14 | 20 |
| 4 | 7 | 10 | 14 | 20 |
| 4 | 8 | 10 | 14 | 20 |
| 4 | 9 | 10 | 14 | 20 |
| 5 | 6 | 10 | 14 | 20 |
| 5 | 7 | 10 | 14 | 20 |
| 5 | 8 | 10 | 14 | 20 |
| 5 | 9 | 10 | 14 | 20 |
| 1 | 6 | 11 | 14 | 20 |
| 1 | 7 | 11 | 14 | 20 |
| 1 | 8 | 11 | 14 | 20 |
| 1 | 9 | 11 | 14 | 20 |
| 2 | 6 | 11 | 14 | 20 |
| 2 | 7 | 11 | 14 | 20 |
| 2 | 8 | 11 | 14 | 20 |
| 2 | 9 | 11 | 14 | 20 |
| 3 | 6 | 11 | 14 | 20 |
| 3 | 7 | 11 | 14 | 20 |
| 3 | 8 | 11 | 14 | 20 |
| 3 | 9 | 11 | 14 | 20 |
| 4 | 6 | 11 | 14 | 20 |
| 4 | 7 | 11 | 14 | 20 |
| 4 | 8 | 11 | 14 | 20 |
| 4 | 9 | 11 | 14 | 20 |
| 5 | 6 | 11 | 14 | 20 |
| 5 | 7 | 11 | 14 | 20 |
| 5 | 8 | 11 | 14 | 20 |
| 5 | 9 | 11 | 14 | 20 |
| 1 | 6 | 12 | 14 | 20 |
| 1 | 7 | 12 | 14 | 20 |
| 1 | 8 | 12 | 14 | 20 |
| 1 | 9 | 12 | 14 | 20 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 2 | 6 | 12 | 14 | 20 |
| 2 | 7 | 12 | 14 | 20 |
| 2 | 8 | 12 | 14 | 20 |
| 2 | 9 | 12 | 14 | 20 |
| 3 | 6 | 12 | 14 | 20 |
| 3 | 7 | 12 | 14 | 20 |
| 3 | 8 | 12 | 14 | 20 |
| 3 | 9 | 12 | 14 | 20 |
| 4 | 6 | 12 | 14 | 20 |
| 4 | 7 | 12 | 14 | 20 |
| 4 | 8 | 12 | 14 | 20 |
| 4 | 9 | 12 | 14 | 20 |
| 5 | 6 | 12 | 14 | 20 |
| 5 | 7 | 12 | 14 | 20 |
| 5 | 8 | 12 | 14 | 20 |
| 5 | 9 | 12 | 14 | 20 |
| 1 | 6 | 13 | 14 | 20 |
| 1 | 7 | 13 | 14 | 20 |
| 1 | 8 | 13 | 14 | 20 |
| 1 | 9 | 13 | 14 | 20 |
| 2 | 6 | 13 | 14 | 20 |
| 2 | 7 | 13 | 14 | 20 |
| 2 | 8 | 13 | 14 | 20 |
| 2 | 9 | 13 | 14 | 20 |
| 3 | 6 | 13 | 14 | 20 |
| 3 | 7 | 13 | 14 | 20 |
| 3 | 8 | 13 | 14 | 20 |
| 3 | 9 | 13 | 14 | 20 |
| 4 | 6 | 13 | 14 | 20 |
| 4 | 7 | 13 | 14 | 20 |
| 4 | 8 | 13 | 14 | 20 |
| 4 | 9 | 13 | 14 | 20 |
| 5 | 6 | 13 | 14 | 20 |
| 5 | 7 | 13 | 14 | 20 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 5 | 8 | 13 | 14 | 20 |
| 5 | 9 | 13 | 14 | 20 |
| 1 | 6 | 10 | 15 | 20 |
| 1 | 7 | 10 | 15 | 20 |
| 1 | 8 | 10 | 15 | 20 |
| 1 | 9 | 10 | 15 | 20 |
| 2 | 6 | 10 | 15 | 20 |
| 2 | 7 | 10 | 15 | 20 |
| 2 | 8 | 10 | 15 | 20 |
| 2 | 9 | 10 | 15 | 20 |
| 3 | 6 | 10 | 15 | 20 |
| 3 | 7 | 10 | 15 | 20 |
| 3 | 8 | 10 | 15 | 20 |
| 3 | 9 | 10 | 15 | 20 |
| 4 | 6 | 10 | 15 | 20 |
| 4 | 7 | 10 | 15 | 20 |
| 4 | 8 | 10 | 15 | 20 |
| 4 | 9 | 10 | 15 | 20 |
| 5 | 6 | 10 | 15 | 20 |
| 5 | 7 | 10 | 15 | 20 |
| 5 | 8 | 10 | 15 | 20 |
| 5 | 9 | 10 | 15 | 20 |
| 1 | 6 | 11 | 15 | 20 |
| 1 | 7 | 11 | 15 | 20 |
| 1 | 8 | 11 | 15 | 20 |
| 1 | 9 | 11 | 15 | 20 |
| 2 | 6 | 11 | 15 | 20 |
| 2 | 7 | 11 | 15 | 20 |
| 2 | 8 | 11 | 15 | 20 |
| 2 | 9 | 11 | 15 | 20 |
| 3 | 6 | 11 | 15 | 20 |
| 3 | 7 | 11 | 15 | 20 |
| 3 | 8 | 11 | 15 | 20 |
| 3 | 9 | 11 | 15 | 20 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 4 | 6 | 11 | 15 | 20 |
| 4 | 7 | 11 | 15 | 20 |
| 4 | 8 | 11 | 15 | 20 |
| 4 | 9 | 11 | 15 | 20 |
| 5 | 6 | 11 | 15 | 20 |
| 5 | 7 | 11 | 15 | 20 |
| 5 | 8 | 11 | 15 | 20 |
| 5 | 9 | 11 | 15 | 20 |
| 1 | 6 | 12 | 15 | 20 |
| 1 | 7 | 12 | 15 | 20 |
| 1 | 8 | 12 | 15 | 20 |
| 1 | 9 | 12 | 15 | 20 |
| 2 | 6 | 12 | 15 | 20 |
| 2 | 7 | 12 | 15 | 20 |
| 2 | 8 | 12 | 15 | 20 |
| 2 | 9 | 12 | 15 | 20 |
| 3 | 6 | 12 | 15 | 20 |
| 3 | 7 | 12 | 15 | 20 |
| 3 | 8 | 12 | 15 | 20 |
| 3 | 9 | 12 | 15 | 20 |
| 4 | 6 | 12 | 15 | 20 |
| 4 | 7 | 12 | 15 | 20 |
| 4 | 8 | 12 | 15 | 20 |
| 4 | 9 | 12 | 15 | 20 |
| 5 | 6 | 12 | 15 | 20 |
| 5 | 7 | 12 | 15 | 20 |
| 5 | 8 | 12 | 15 | 20 |
| 5 | 9 | 12 | 15 | 20 |
| 1 | 6 | 13 | 15 | 20 |
| 1 | 7 | 13 | 15 | 20 |
| 1 | 8 | 13 | 15 | 20 |
| 1 | 9 | 13 | 15 | 20 |
| 2 | 6 | 13 | 15 | 20 |
| 2 | 7 | 13 | 15 | 20 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 2 | 8 | 13 | 15 | 20 |
| 2 | 9 | 13 | 15 | 20 |
| 3 | 6 | 13 | 15 | 20 |
| 3 | 7 | 13 | 15 | 20 |
| 3 | 8 | 13 | 15 | 20 |
| 3 | 9 | 13 | 15 | 20 |
| 4 | 6 | 13 | 15 | 20 |
| 4 | 7 | 13 | 15 | 20 |
| 4 | 8 | 13 | 15 | 20 |
| 4 | 9 | 13 | 15 | 20 |
| 5 | 6 | 13 | 15 | 20 |
| 5 | 7 | 13 | 15 | 20 |
| 5 | 8 | 13 | 15 | 20 |
| 5 | 9 | 13 | 15 | 20 |
| 1 | 6 | 10 | 16 | 20 |
| 1 | 7 | 10 | 16 | 20 |
| 1 | 8 | 10 | 16 | 20 |
| 1 | 9 | 10 | 16 | 20 |
| 2 | 6 | 10 | 16 | 20 |
| 2 | 7 | 10 | 16 | 20 |
| 2 | 8 | 10 | 16 | 20 |
| 2 | 9 | 10 | 16 | 20 |
| 3 | 6 | 10 | 16 | 20 |
| 3 | 7 | 10 | 16 | 20 |
| 3 | 8 | 10 | 16 | 20 |
| 3 | 9 | 10 | 16 | 20 |
| 4 | 6 | 10 | 16 | 20 |
| 4 | 7 | 10 | 16 | 20 |
| 4 | 8 | 10 | 16 | 20 |
| 4 | 9 | 10 | 16 | 20 |
| 5 | 6 | 10 | 16 | 20 |
| 5 | 7 | 10 | 16 | 20 |
| 5 | 8 | 10 | 16 | 20 |
| 5 | 9 | 10 | 16 | 20 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 1 | 6 | 11 | 16 | 20 |
| 1 | 7 | 11 | 16 | 20 |
| 1 | 8 | 11 | 16 | 20 |
| 1 | 9 | 11 | 16 | 20 |
| 2 | 6 | 11 | 16 | 20 |
| 2 | 7 | 11 | 16 | 20 |
| 2 | 8 | 11 | 16 | 20 |
| 2 | 9 | 11 | 16 | 20 |
| 3 | 6 | 11 | 16 | 20 |
| 3 | 7 | 11 | 16 | 20 |
| 3 | 8 | 11 | 16 | 20 |
| 3 | 9 | 11 | 16 | 20 |
| 4 | 6 | 11 | 16 | 20 |
| 4 | 7 | 11 | 16 | 20 |
| 4 | 8 | 11 | 16 | 20 |
| 4 | 9 | 11 | 16 | 20 |
| 5 | 6 | 11 | 16 | 20 |
| 5 | 7 | 11 | 16 | 20 |
| 5 | 8 | 11 | 16 | 20 |
| 5 | 9 | 11 | 16 | 20 |
| 1 | 6 | 12 | 16 | 20 |
| 1 | 7 | 12 | 16 | 20 |
| 1 | 8 | 12 | 16 | 20 |
| 1 | 9 | 12 | 16 | 20 |
| 2 | 6 | 12 | 16 | 20 |
| 2 | 7 | 12 | 16 | 20 |
| 2 | 8 | 12 | 16 | 20 |
| 2 | 9 | 12 | 16 | 20 |
| 3 | 6 | 12 | 16 | 20 |
| 3 | 7 | 12 | 16 | 20 |
| 3 | 8 | 12 | 16 | 20 |
| 3 | 9 | 12 | 16 | 20 |
| 4 | 6 | 12 | 16 | 20 |
| 4 | 7 | 12 | 16 | 20 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 4 | 8 | 12 | 16 | 20 |
| 4 | 9 | 12 | 16 | 20 |
| 5 | 6 | 12 | 16 | 20 |
| 5 | 7 | 12 | 16 | 20 |
| 5 | 8 | 12 | 16 | 20 |
| 5 | 9 | 12 | 16 | 20 |
| 1 | 6 | 13 | 16 | 20 |
| 1 | 7 | 13 | 16 | 20 |
| 1 | 8 | 13 | 16 | 20 |
| 1 | 9 | 13 | 16 | 20 |
| 2 | 6 | 13 | 16 | 20 |
| 2 | 7 | 13 | 16 | 20 |
| 2 | 8 | 13 | 16 | 20 |
| 2 | 9 | 13 | 16 | 20 |
| 3 | 6 | 13 | 16 | 20 |
| 3 | 7 | 13 | 16 | 20 |
| 3 | 8 | 13 | 16 | 20 |
| 3 | 9 | 13 | 16 | 20 |
| 4 | 6 | 13 | 16 | 20 |
| 4 | 7 | 13 | 16 | 20 |
| 4 | 8 | 13 | 16 | 20 |
| 4 | 9 | 13 | 16 | 20 |
| 5 | 6 | 13 | 16 | 20 |
| 5 | 7 | 13 | 16 | 20 |
| 5 | 8 | 13 | 16 | 20 |
| 5 | 9 | 13 | 16 | 20 |
| 1 | 6 | 10 | 17 | 20 |
| 1 | 7 | 10 | 17 | 20 |
| 1 | 8 | 10 | 17 | 20 |
| 1 | 9 | 10 | 17 | 20 |
| 2 | 6 | 10 | 17 | 20 |
| 2 | 7 | 10 | 17 | 20 |
| 2 | 8 | 10 | 17 | 20 |
| 2 | 9 | 10 | 17 | 20 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 3 | 6 | 10 | 17 | 20 |
| 3 | 7 | 10 | 17 | 20 |
| 3 | 8 | 10 | 17 | 20 |
| 3 | 9 | 10 | 17 | 20 |
| 4 | 6 | 10 | 17 | 20 |
| 4 | 7 | 10 | 17 | 20 |
| 4 | 8 | 10 | 17 | 20 |
| 4 | 9 | 10 | 17 | 20 |
| 5 | 6 | 10 | 17 | 20 |
| 5 | 7 | 10 | 17 | 20 |
| 5 | 8 | 10 | 17 | 20 |
| 5 | 9 | 10 | 17 | 20 |
| 1 | 6 | 11 | 17 | 20 |
| 1 | 7 | 11 | 17 | 20 |
| 1 | 8 | 11 | 17 | 20 |
| 1 | 9 | 11 | 17 | 20 |
| 2 | 6 | 11 | 17 | 20 |
| 2 | 7 | 11 | 17 | 20 |
| 2 | 8 | 11 | 17 | 20 |
| 2 | 9 | 11 | 17 | 20 |
| 3 | 6 | 11 | 17 | 20 |
| 3 | 7 | 11 | 17 | 20 |
| 3 | 8 | 11 | 17 | 20 |
| 3 | 9 | 11 | 17 | 20 |
| 4 | 6 | 11 | 17 | 20 |
| 4 | 7 | 11 | 17 | 20 |
| 4 | 8 | 11 | 17 | 20 |
| 4 | 9 | 11 | 17 | 20 |
| 5 | 6 | 11 | 17 | 20 |
| 5 | 7 | 11 | 17 | 20 |
| 5 | 8 | 11 | 17 | 20 |
| 5 | 9 | 11 | 17 | 20 |
| 1 | 6 | 12 | 17 | 20 |
| 1 | 7 | 12 | 17 | 20 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 1 | 8 | 12 | 17 | 20 |
| 1 | 9 | 12 | 17 | 20 |
| 2 | 6 | 12 | 17 | 20 |
| 2 | 7 | 12 | 17 | 20 |
| 2 | 8 | 12 | 17 | 20 |
| 2 | 9 | 12 | 17 | 20 |
| 3 | 6 | 12 | 17 | 20 |
| 3 | 7 | 12 | 17 | 20 |
| 3 | 8 | 12 | 17 | 20 |
| 3 | 9 | 12 | 17 | 20 |
| 4 | 6 | 12 | 17 | 20 |
| 4 | 7 | 12 | 17 | 20 |
| 4 | 8 | 12 | 17 | 20 |
| 4 | 9 | 12 | 17 | 20 |
| 5 | 6 | 12 | 17 | 20 |
| 5 | 7 | 12 | 17 | 20 |
| 5 | 8 | 12 | 17 | 20 |
| 5 | 9 | 12 | 17 | 20 |
| 1 | 6 | 13 | 17 | 20 |
| 1 | 7 | 13 | 17 | 20 |
| 1 | 8 | 13 | 17 | 20 |
| 1 | 9 | 13 | 17 | 20 |
| 2 | 6 | 13 | 17 | 20 |
| 2 | 7 | 13 | 17 | 20 |
| 2 | 8 | 13 | 17 | 20 |
| 2 | 9 | 13 | 17 | 20 |
| 3 | 6 | 13 | 17 | 20 |
| 3 | 7 | 13 | 17 | 20 |
| 3 | 8 | 13 | 17 | 20 |
| 3 | 9 | 13 | 17 | 20 |
| 4 | 6 | 13 | 17 | 20 |
| 4 | 7 | 13 | 17 | 20 |
| 4 | 8 | 13 | 17 | 20 |
| 4 | 9 | 13 | 17 | 20 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 5 | 6 | 13 | 17 | 20 |
| 5 | 7 | 13 | 17 | 20 |
| 5 | 8 | 13 | 17 | 20 |
| 5 | 9 | 13 | 17 | 20 |
| 1 | 6 | 10 | 14 | 21 |
| 1 | 7 | 10 | 14 | 21 |
| 1 | 8 | 10 | 14 | 21 |
| 1 | 9 | 10 | 14 | 21 |
| 2 | 6 | 10 | 14 | 21 |
| 2 | 7 | 10 | 14 | 21 |
| 2 | 8 | 10 | 14 | 21 |
| 2 | 9 | 10 | 14 | 21 |
| 3 | 6 | 10 | 14 | 21 |
| 3 | 7 | 10 | 14 | 21 |
| 3 | 8 | 10 | 14 | 21 |
| 3 | 9 | 10 | 14 | 21 |
| 4 | 6 | 10 | 14 | 21 |
| 4 | 7 | 10 | 14 | 21 |
| 4 | 8 | 10 | 14 | 21 |
| 4 | 9 | 10 | 14 | 21 |
| 5 | 6 | 10 | 14 | 21 |
| 5 | 7 | 10 | 14 | 21 |
| 5 | 8 | 10 | 14 | 21 |
| 5 | 9 | 10 | 14 | 21 |
| 1 | 6 | 11 | 14 | 21 |
| 1 | 7 | 11 | 14 | 21 |
| 1 | 8 | 11 | 14 | 21 |
| 1 | 9 | 11 | 14 | 21 |
| 2 | 6 | 11 | 14 | 21 |
| 2 | 7 | 11 | 14 | 21 |
| 2 | 8 | 11 | 14 | 21 |
| 2 | 9 | 11 | 14 | 21 |
| 3 | 6 | 11 | 14 | 21 |
| 3 | 7 | 11 | 14 | 21 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 3 | 8 | 11 | 14 | 21 |
| 3 | 9 | 11 | 14 | 21 |
| 4 | 6 | 11 | 14 | 21 |
| 4 | 7 | 11 | 14 | 21 |
| 4 | 8 | 11 | 14 | 21 |
| 4 | 9 | 11 | 14 | 21 |
| 5 | 6 | 11 | 14 | 21 |
| 5 | 7 | 11 | 14 | 21 |
| 5 | 8 | 11 | 14 | 21 |
| 5 | 9 | 11 | 14 | 21 |
| 1 | 6 | 12 | 14 | 21 |
| 1 | 7 | 12 | 14 | 21 |
| 1 | 8 | 12 | 14 | 21 |
| 1 | 9 | 12 | 14 | 21 |
| 2 | 6 | 12 | 14 | 21 |
| 2 | 7 | 12 | 14 | 21 |
| 2 | 8 | 12 | 14 | 21 |
| 2 | 9 | 12 | 14 | 21 |
| 3 | 6 | 12 | 14 | 21 |
| 3 | 7 | 12 | 14 | 21 |
| 3 | 8 | 12 | 14 | 21 |
| 3 | 9 | 12 | 14 | 21 |
| 4 | 6 | 12 | 14 | 21 |
| 4 | 7 | 12 | 14 | 21 |
| 4 | 8 | 12 | 14 | 21 |
| 4 | 9 | 12 | 14 | 21 |
| 5 | 6 | 12 | 14 | 21 |
| 5 | 7 | 12 | 14 | 21 |
| 5 | 8 | 12 | 14 | 21 |
| 5 | 9 | 12 | 14 | 21 |
| 1 | 6 | 13 | 14 | 21 |
| 1 | 7 | 13 | 14 | 21 |
| 1 | 8 | 13 | 14 | 21 |
| 1 | 9 | 13 | 14 | 21 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 2 | 6 | 13 | 14 | 21 |
| 2 | 7 | 13 | 14 | 21 |
| 2 | 8 | 13 | 14 | 21 |
| 2 | 9 | 13 | 14 | 21 |
| 3 | 6 | 13 | 14 | 21 |
| 3 | 7 | 13 | 14 | 21 |
| 3 | 8 | 13 | 14 | 21 |
| 3 | 9 | 13 | 14 | 21 |
| 4 | 6 | 13 | 14 | 21 |
| 4 | 7 | 13 | 14 | 21 |
| 4 | 8 | 13 | 14 | 21 |
| 4 | 9 | 13 | 14 | 21 |
| 5 | 6 | 13 | 14 | 21 |
| 5 | 7 | 13 | 14 | 21 |
| 5 | 8 | 13 | 14 | 21 |
| 5 | 9 | 13 | 14 | 21 |
| 1 | 6 | 10 | 15 | 21 |
| 1 | 7 | 10 | 15 | 21 |
| 1 | 8 | 10 | 15 | 21 |
| 1 | 9 | 10 | 15 | 21 |
| 2 | 6 | 10 | 15 | 21 |
| 2 | 7 | 10 | 15 | 21 |
| 2 | 8 | 10 | 15 | 21 |
| 2 | 9 | 10 | 15 | 21 |
| 3 | 6 | 10 | 15 | 21 |
| 3 | 7 | 10 | 15 | 21 |
| 3 | 8 | 10 | 15 | 21 |
| 3 | 9 | 10 | 15 | 21 |
| 4 | 6 | 10 | 15 | 21 |
| 4 | 7 | 10 | 15 | 21 |
| 4 | 8 | 10 | 15 | 21 |
| 4 | 9 | 10 | 15 | 21 |
| 5 | 6 | 10 | 15 | 21 |
| 5 | 7 | 10 | 15 | 21 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 5 | 8 | 10 | 15 | 21 |
| 5 | 9 | 10 | 15 | 21 |
| 1 | 6 | 11 | 15 | 21 |
| 1 | 7 | 11 | 15 | 21 |
| 1 | 8 | 11 | 15 | 21 |
| 1 | 9 | 11 | 15 | 21 |
| 2 | 6 | 11 | 15 | 21 |
| 2 | 7 | 11 | 15 | 21 |
| 2 | 8 | 11 | 15 | 21 |
| 2 | 9 | 11 | 15 | 21 |
| 3 | 6 | 11 | 15 | 21 |
| 3 | 7 | 11 | 15 | 21 |
| 3 | 8 | 11 | 15 | 21 |
| 3 | 9 | 11 | 15 | 21 |
| 4 | 6 | 11 | 15 | 21 |
| 4 | 7 | 11 | 15 | 21 |
| 4 | 8 | 11 | 15 | 21 |
| 4 | 9 | 11 | 15 | 21 |
| 5 | 6 | 11 | 15 | 21 |
| 5 | 7 | 11 | 15 | 21 |
| 5 | 8 | 11 | 15 | 21 |
| 5 | 9 | 11 | 15 | 21 |
| 1 | 6 | 12 | 15 | 21 |
| 1 | 7 | 12 | 15 | 21 |
| 1 | 8 | 12 | 15 | 21 |
| 1 | 9 | 12 | 15 | 21 |
| 2 | 6 | 12 | 15 | 21 |
| 2 | 7 | 12 | 15 | 21 |
| 2 | 8 | 12 | 15 | 21 |
| 2 | 9 | 12 | 15 | 21 |
| 3 | 6 | 12 | 15 | 21 |
| 3 | 7 | 12 | 15 | 21 |
| 3 | 8 | 12 | 15 | 21 |
| 3 | 9 | 12 | 15 | 21 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 4 | 6 | 12 | 15 | 21 |
| 4 | 7 | 12 | 15 | 21 |
| 4 | 8 | 12 | 15 | 21 |
| 4 | 9 | 12 | 15 | 21 |
| 5 | 6 | 12 | 15 | 21 |
| 5 | 7 | 12 | 15 | 21 |
| 5 | 8 | 12 | 15 | 21 |
| 5 | 9 | 12 | 15 | 21 |
| 1 | 6 | 13 | 15 | 21 |
| 1 | 7 | 13 | 15 | 21 |
| 1 | 8 | 13 | 15 | 21 |
| 1 | 9 | 13 | 15 | 21 |
| 2 | 6 | 13 | 15 | 21 |
| 2 | 7 | 13 | 15 | 21 |
| 2 | 8 | 13 | 15 | 21 |
| 2 | 9 | 13 | 15 | 21 |
| 3 | 6 | 13 | 15 | 21 |
| 3 | 7 | 13 | 15 | 21 |
| 3 | 8 | 13 | 15 | 21 |
| 3 | 9 | 13 | 15 | 21 |
| 4 | 6 | 13 | 15 | 21 |
| 4 | 7 | 13 | 15 | 21 |
| 4 | 8 | 13 | 15 | 21 |
| 4 | 9 | 13 | 15 | 21 |
| 5 | 6 | 13 | 15 | 21 |
| 5 | 7 | 13 | 15 | 21 |
| 5 | 8 | 13 | 15 | 21 |
| 5 | 9 | 13 | 15 | 21 |
| 1 | 6 | 10 | 16 | 21 |
| 1 | 7 | 10 | 16 | 21 |
| 1 | 8 | 10 | 16 | 21 |
| 1 | 9 | 10 | 16 | 21 |
| 2 | 6 | 10 | 16 | 21 |
| 2 | 7 | 10 | 16 | 21 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 2 | 8 | 10 | 16 | 21 |
| 2 | 9 | 10 | 16 | 21 |
| 3 | 6 | 10 | 16 | 21 |
| 3 | 7 | 10 | 16 | 21 |
| 3 | 8 | 10 | 16 | 21 |
| 3 | 9 | 10 | 16 | 21 |
| 4 | 6 | 10 | 16 | 21 |
| 4 | 7 | 10 | 16 | 21 |
| 4 | 8 | 10 | 16 | 21 |
| 4 | 9 | 10 | 16 | 21 |
| 5 | 6 | 10 | 16 | 21 |
| 5 | 7 | 10 | 16 | 21 |
| 5 | 8 | 10 | 16 | 21 |
| 5 | 9 | 10 | 16 | 21 |
| 1 | 6 | 11 | 16 | 21 |
| 1 | 7 | 11 | 16 | 21 |
| 1 | 8 | 11 | 16 | 21 |
| 1 | 9 | 11 | 16 | 21 |
| 2 | 6 | 11 | 16 | 21 |
| 2 | 7 | 11 | 16 | 21 |
| 2 | 8 | 11 | 16 | 21 |
| 2 | 9 | 11 | 16 | 21 |
| 3 | 6 | 11 | 16 | 21 |
| 3 | 7 | 11 | 16 | 21 |
| 3 | 8 | 11 | 16 | 21 |
| 3 | 9 | 11 | 16 | 21 |
| 4 | 6 | 11 | 16 | 21 |
| 4 | 7 | 11 | 16 | 21 |
| 4 | 8 | 11 | 16 | 21 |
| 4 | 9 | 11 | 16 | 21 |
| 5 | 6 | 11 | 16 | 21 |
| 5 | 7 | 11 | 16 | 21 |
| 5 | 8 | 11 | 16 | 21 |
| 5 | 9 | 11 | 16 | 21 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 1 | 6 | 12 | 16 | 21 |
| 1 | 7 | 12 | 16 | 21 |
| 1 | 8 | 12 | 16 | 21 |
| 1 | 9 | 12 | 16 | 21 |
| 2 | 6 | 12 | 16 | 21 |
| 2 | 7 | 12 | 16 | 21 |
| 2 | 8 | 12 | 16 | 21 |
| 2 | 9 | 12 | 16 | 21 |
| 3 | 6 | 12 | 16 | 21 |
| 3 | 7 | 12 | 16 | 21 |
| 3 | 8 | 12 | 16 | 21 |
| 3 | 9 | 12 | 16 | 21 |
| 4 | 6 | 12 | 16 | 21 |
| 4 | 7 | 12 | 16 | 21 |
| 4 | 8 | 12 | 16 | 21 |
| 4 | 9 | 12 | 16 | 21 |
| 5 | 6 | 12 | 16 | 21 |
| 5 | 7 | 12 | 16 | 21 |
| 5 | 8 | 12 | 16 | 21 |
| 5 | 9 | 12 | 16 | 21 |
| 1 | 6 | 13 | 16 | 21 |
| 1 | 7 | 13 | 16 | 21 |
| 1 | 8 | 13 | 16 | 21 |
| 1 | 9 | 13 | 16 | 21 |
| 2 | 6 | 13 | 16 | 21 |
| 2 | 7 | 13 | 16 | 21 |
| 2 | 8 | 13 | 16 | 21 |
| 2 | 9 | 13 | 16 | 21 |
| 3 | 6 | 13 | 16 | 21 |
| 3 | 7 | 13 | 16 | 21 |
| 3 | 8 | 13 | 16 | 21 |
| 3 | 9 | 13 | 16 | 21 |
| 4 | 6 | 13 | 16 | 21 |
| 4 | 7 | 13 | 16 | 21 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 4 | 8 | 13 | 16 | 21 |
| 4 | 9 | 13 | 16 | 21 |
| 5 | 6 | 13 | 16 | 21 |
| 5 | 7 | 13 | 16 | 21 |
| 5 | 8 | 13 | 16 | 21 |
| 5 | 9 | 13 | 16 | 21 |
| 1 | 6 | 10 | 17 | 21 |
| 1 | 7 | 10 | 17 | 21 |
| 1 | 8 | 10 | 17 | 21 |
| 1 | 9 | 10 | 17 | 21 |
| 2 | 6 | 10 | 17 | 21 |
| 2 | 7 | 10 | 17 | 21 |
| 2 | 8 | 10 | 17 | 21 |
| 2 | 9 | 10 | 17 | 21 |
| 3 | 6 | 10 | 17 | 21 |
| 3 | 7 | 10 | 17 | 21 |
| 3 | 8 | 10 | 17 | 21 |
| 3 | 9 | 10 | 17 | 21 |
| 4 | 6 | 10 | 17 | 21 |
| 4 | 7 | 10 | 17 | 21 |
| 4 | 8 | 10 | 17 | 21 |
| 4 | 9 | 10 | 17 | 21 |
| 5 | 6 | 10 | 17 | 21 |
| 5 | 7 | 10 | 17 | 21 |
| 5 | 8 | 10 | 17 | 21 |
| 5 | 9 | 10 | 17 | 21 |
| 1 | 6 | 11 | 17 | 21 |
| 1 | 7 | 11 | 17 | 21 |
| 1 | 8 | 11 | 17 | 21 |
| 1 | 9 | 11 | 17 | 21 |
| 2 | 6 | 11 | 17 | 21 |
| 2 | 7 | 11 | 17 | 21 |
| 2 | 8 | 11 | 17 | 21 |
| 2 | 9 | 11 | 17 | 21 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 3 | 6 | 11 | 17 | 21 |
| 3 | 7 | 11 | 17 | 21 |
| 3 | 8 | 11 | 17 | 21 |
| 3 | 9 | 11 | 17 | 21 |
| 4 | 6 | 11 | 17 | 21 |
| 4 | 7 | 11 | 17 | 21 |
| 4 | 8 | 11 | 17 | 21 |
| 4 | 9 | 11 | 17 | 21 |
| 5 | 6 | 11 | 17 | 21 |
| 5 | 7 | 11 | 17 | 21 |
| 5 | 8 | 11 | 17 | 21 |
| 5 | 9 | 11 | 17 | 21 |
| 1 | 6 | 12 | 17 | 21 |
| 1 | 7 | 12 | 17 | 21 |
| 1 | 8 | 12 | 17 | 21 |
| 1 | 9 | 12 | 17 | 21 |
| 2 | 6 | 12 | 17 | 21 |
| 2 | 7 | 12 | 17 | 21 |
| 2 | 8 | 12 | 17 | 21 |
| 2 | 9 | 12 | 17 | 21 |
| 3 | 6 | 12 | 17 | 21 |
| 3 | 7 | 12 | 17 | 21 |
| 3 | 8 | 12 | 17 | 21 |
| 3 | 9 | 12 | 17 | 21 |
| 4 | 6 | 12 | 17 | 21 |
| 4 | 7 | 12 | 17 | 21 |
| 4 | 8 | 12 | 17 | 21 |
| 4 | 9 | 12 | 17 | 21 |
| 5 | 6 | 12 | 17 | 21 |
| 5 | 7 | 12 | 17 | 21 |
| 5 | 8 | 12 | 17 | 21 |
| 5 | 9 | 12 | 17 | 21 |
| 1 | 6 | 13 | 17 | 21 |
| 1 | 7 | 13 | 17 | 21 |

| | | | | |
|---|---|----|----|----|
| 1 | 8 | 13 | 17 | 21 |
| 1 | 9 | 13 | 17 | 21 |
| 2 | 6 | 13 | 17 | 21 |
| 2 | 7 | 13 | 17 | 21 |
| 2 | 8 | 13 | 17 | 21 |
| 2 | 9 | 13 | 17 | 21 |
| 3 | 6 | 13 | 17 | 21 |
| 3 | 7 | 13 | 17 | 21 |
| 3 | 8 | 13 | 17 | 21 |
| 3 | 9 | 13 | 17 | 21 |
| 4 | 6 | 13 | 17 | 21 |
| 4 | 7 | 13 | 17 | 21 |
| 4 | 8 | 13 | 17 | 21 |
| 4 | 9 | 13 | 17 | 21 |
| 5 | 6 | 13 | 17 | 21 |
| 5 | 7 | 13 | 17 | 21 |
| 5 | 8 | 13 | 17 | 21 |
| 5 | 9 | 13 | 17 | 21 |

Агонисты CXCR2

Gro- β , Gro- β T и их варианты

[0190] Иллюстративными агонистами CXCR2, которые могут быть использованы в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, являются Gro- β и его варианты. Gro- β (также называемый регулирующим рост белком β , хемокином (мотив С-Х-С) лиганд 2 (CXCL2) и макрофагальным белком воспаления 2- α (MIP2- α)) представляет собой цитокин, способный мобилизовать гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, например, путем стимуляции высвобождения протеаз, и в особенности MMP9, из нейтрофилов периферической крови. Не ограничиваясь механизмом, MMP9 могут индуцировать мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников из тканевых ниш стволовых клеток, таких как костный мозг, в циркулирующую периферическую кровь путем стимуляции деградации белков, таких как фактор стволовых клеток, его соответствующий рецептор, CD117, и CXCL12, которые в общем поддерживают гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, иммобилизованные в костном мозге.

[0191] В дополнение к Gro- β , иллюстративными агонистами CXCR2, которые могут быть использованы в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, являются процессированные формы Gro- β , такие как формы, характеризующиеся делецией от 1 до 8 аминокислот по N-концу Gro- β (например, пептиды,

которые характеризуются делецией 1 аминокислоты, 2 аминокислот, 3 аминокислот, 4 аминокислот, 5 аминокислот, 6 аминокислот, 7 аминокислот или 8 аминокислот по N-концу). Согласно некоторым вариантам осуществления, агонисты CXCR2, которые могут быть использованы в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, включают в себя Gro-β T, который характеризуется делецией первых четырех аминокислот по N-концу Gro-β. Gro-β T обладает особенно выигрышными биологическими свойствами, такими как способность индуцировать мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников с эффективностью, лучшей на много порядков по сравнению с Gro-β. Gro-β и Gro-β T описаны, например, в патенте США № 6,080,398, раскрытие которого включено в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки.

[0192] В дополнение, иллюстративными агонистами CXCR2, которые могут быть использованы в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, являются варианты Gro-β, содержащие остаток аспарагиновой кислоты вместо остатка аспарагина в положении 69 последовательности SEQ ID NO: 1. Этот пептид, называемый в настоящем документе Gro-β N69D, сохраняет способность Gro-β мобилизовать гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, но индуцируя этот эффект с большей эффективностью. По аналогии, CXCR2 агонисты, которые могут быть использованы применительно к композициям и способам, описанным в настоящем документе, включают в себя варианты Gro-β T, содержащие остаток аспарагиновой кислоты вместо остатка аспарагина в положении 69 последовательности SEQ ID NO: 2. Этот пептид, называемый в настоящем документе Gro-β T N65D, не только сохраняет способность мобилизовать гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, но и проявляет эффективность, значительно большую, чем эффективность Gro-β T. Gro-β N69D и Gro-β T N65D описаны, например, в патенте США № 6,447,766, раскрытие которого включено в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки.

[0193] Аминокислотные последовательности Gro-β, Gro-β T, Gro-β N69D и Gro-β T N65D представлены ниже в Таблице 7.

Таблица 7. Аминокислотные последовательности Gro-β и его избранных вариантов

| SEQ ID NO. | Описание | Аминокислотная последовательность |
|------------|--------------|--|
| 1 | Gro-β | APLATELRCQCLQTLQGIHLKNIQSVKVKSPGPHCAQ TEVIATLKNQKACLNPASPMVKKIIEKMLKNGKSN |
| 2 | Gro-β-T | TELRQCLQTLQGIHLKNIQSVKVKSPGPHCAQTEVI ATLKNQKACLNPASPMVKKIIEKMLKNGKSN |
| 3 | Gro-β N69D | APLATELRCQCLQTLQGIHLKNIQSVKVKSPGPHCAQ TEVIATLKNQKACLNPASPMVKKIIEKMLKDGKSN |
| 4 | Gro-β-T N65D | TELRQCLQTLQGIHLKNIQSVKVKSPGPHCAQTEVI ATLKNQKACLNPASPMVKKIIEKMLKDGKSN |

[0194] Дополнительные агонисты CXCR2, которые могут быть использованы в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, включают в себя другие варианты Gro- β , такие как пептиды, которые содержат одну или несколько замен, инсерций и/или делеций аминокислот относительно Gro- β . Согласно некоторым вариантам осуществления, агонисты CXCR2, которые могут быть использованы в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, включают в себя пептиды, характеризующиеся идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1, составляющей по меньшей мере 85% (например, пептид, характеризующийся идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 1, составляющей по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 100%). Согласно некоторым вариантам осуществления, аминокислотная последовательность агониста CXCR2 отличается от последовательности SEQ ID NO: 1 лишь одной или несколькими консервативными аминокислотными заменами. Согласно некоторым вариантам осуществления, аминокислотная последовательность агониста CXCR2 отличается от последовательности SEQ ID NO: 1 не более чем 20, не более чем 15, не более чем 10, не более чем 5 или не более чем 1 неконсервативными аминокислотными заменами.

[0195] Дополнительными примерами агонистов CXCR2, применимых в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, являются варианты Gro- β T, такие как пептиды, которые содержат одну или несколько замен, инсерций и/или делеций аминокислот относительно Gro- β T. Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 может представлять собой пептид, характеризующийся идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2, составляющей по меньшей мере 85% (например, пептид, характеризующийся идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 2, составляющей по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 100%). Согласно некоторым вариантам осуществления, аминокислотная последовательность агониста CXCR2 отличается от последовательности SEQ ID NO: 2 лишь одной или несколькими консервативными аминокислотными заменами. Согласно некоторым вариантам осуществления, согласно некоторым вариантам осуществления, аминокислотная последовательность агониста CXCR2 отличается от последовательности SEQ ID NO: 2 не более чем 20, не более чем 15, не более чем 10, не более чем 5 или не более чем 1 неконсервативными аминокислотными заменами.

[0196] Дополнительными примерами агонистов CXCR2, применимых в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, являются варианты Gro- β N69D, такие как пептиды, которые содержат одну или несколько замен, инсерций и/или делеций аминокислот относительно Gro- β N69D. Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 может представлять собой пептид, характеризующийся идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3, составляющей по меньшей мере 85% (например, пептид, характеризующийся

идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 3, составляющей по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 100%). Согласно некоторым вариантам осуществления, аминокислотная последовательность агониста CXCR2 отличается от последовательности SEQ ID NO: 3 лишь одной или несколькими консервативными аминокислотными заменами. Согласно некоторым вариантам осуществления, согласно некоторым вариантам осуществления, аминокислотная последовательность агониста CXCR2 отличается от последовательности SEQ ID NO: 3 не более чем 20, не более чем 15, не более чем 10, не более чем 5 или не более чем 1 неконсервативными аминокислотными заменами.

[0197] Дополнительными примерами агонистов CXCR2, применимых в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, являются варианты Gro-β T N65D, такие как пептиды, которые содержат одну или несколько замен, инсерций и/или делеций аминокислот относительно Gro-β T N65D. Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 может представлять собой пептид, характеризующийся идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4, составляющей по меньшей мере 85% (например, пептид, характеризующийся идентичностью последовательности с аминокислотной последовательностью SEQ ID NO: 4, составляющей по меньшей мере 85%, 90%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99,5% или 100%). Согласно некоторым вариантам осуществления, аминокислотная последовательность агониста CXCR2 отличается от последовательности SEQ ID NO: 4 лишь одной или несколькими консервативными аминокислотными заменами. Согласно некоторым вариантам осуществления, согласно некоторым вариантам осуществления, аминокислотная последовательность агониста CXCR2 отличается от последовательности SEQ ID NO: 4 не более чем 20, не более чем 15, не более чем 10, не более чем 5 или не более чем 1 неконсервативными аминокислотными заменами.

Агонистические анти-CXCR2 антитела и их антиген-связывающие фрагменты

[0198] Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 представляет собой антитело или его антиген-связывающий фрагмент, который связывается с CXCR2 и активирует передачу сигнала CXCR2. Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 может представлять собой антитело или его антиген-связывающий фрагмент, который связывается с тем же эпитопом на CXCR2, что и Gro-β или его вариант, или его процессированный вариант, такой как Gro-β T, согласно оценке, например, посредством конкурентного анализа связывания с CXCR2. Согласно некоторым вариантам осуществления, агонист CXCR2 представляет собой антитело или его антиген-связывающий фрагмент, который конкурирует с Gro-β или его вариантом, или его процессированным вариантом, таким как Gro-β T, за связывание с CXCR2.

[0199] Согласно некоторым вариантам осуществления любого из представленных выше аспектов, антитело или его антиген-связывающий фрагмент выбирают из группы, состоящей из моноклонального антитела или его антиген-связывающего фрагмента, поликлонального антитела или его антиген-связывающего фрагмента, гуманизированного

антитела или его антиген-связывающего фрагмента, биспецифичного антитела или его антиген-связывающего фрагмента, иммуноглобулина с двойным переменным доменом, одноцепочечной молекулы Fv (scFv), диатела, триатела, нанотела, антитело-подобного белкового каркаса, фрагмента Fv, фрагмента Fab, молекулы F(ab')₂ и тандема ди-scFv. Согласно некоторым вариантам осуществления, антитело характеризуется изотипом, выбранным из группы, состоящей из IgG, IgA, IgM, IgD и IgE.

Синтетические агонисты CXCR2

[0200] Пептидные агонисты CXCR2, описанные в настоящем документе, такие как Gro-β, Gro-β T и их варианты, могут быть получены путем синтеза, например, с использованием методик твердофазного синтеза пептидов. Системы и процессы проведения твердофазного синтеза пептидов включают в себя таковые, известные из уровня техники и в том числе описанные, например, в патентах США №№ 9,169,287; 9,388,212; 9,206,222; 6,028,172; и 5,233,044, раскрытия каждого из которых включены в настоящий документ посредством ссылки в части, касающейся протоколов и методик для синтеза пептидов на твердофазном носителе. Твердофазный синтез пептидов представляет собой процесс, при котором аминокислотные остатки добавляют к пептидам, которые были иммобилизованы на твердофазном носителе, таком как полимерная смола (например, гидрофильная смола, такая как смола, содержащая полиэтиленгликоль, или гидрофобная смола, такая как смола на основе полистирола).

[0201] Пептиды, в том числе такие как пептиды, содержащие защитные группы по amino, гидрокси, тио и карбокси заместителям, могут быть связаны с твердофазным носителем так, что пептид будет эффективно иммобилизован на твердофазном носителе. Например, пептиды могут быть связаны с твердофазным носителем посредством их C-конца, иммобилизуя тем самым пептиды для последующей реакции на поверхности раздела смола-жидкость.

[0202] Процесс добавления аминокислотных остатков к иммобилизованным пептидам может включать в себя воздействие на иммобилизованные пептиды реагентом для удаления защиты с целью удаления по меньшей мере части защитных групп по меньшей мере с части иммобилизованных пептидов. Стадия воздействия реагентом для удаления защиты может быть спроектирована, например, таким образом, что защитные группы на боковых цепях будут сохранены, тогда как N-концевые защитные группы будут удалены. Например, иллюстративная аминокислотная группа содержит заместитель флуоренилметилоксикарбонил (Fmoc). Реагент для удаления защиты, содержащий сильнощелочное соединение, такую как пиперидин (например, раствор пиперидина в соответствующем органическом растворителе, таком как диметилформамид (DMF)) может воздействовать на иммобилизованные пептиды с целью удаления защитных групп Fmoc по меньшей мере с части иммобилизованных пептидов. Другие защитные группы, применимые для защиты amino заместителей, включают в себя, например, трет-бутилоксикарбонильный (Boc) фрагмент. Реагент для удаления защиты, содержащий сильную кислоту, такую как трифторуксусная кислота (TFA), может воздействовать на

иммобилизованные пептиды, содержащие Вос-защищенный аминокислотный заместитель с целью удаления Вос-защитной группы в процессе ионизации. При таком подходе, пептиды могут быть защищены или лишены защиты по конкретным сайтам, например, по одной или нескольким боковым цепям или по N- или C-концу иммобилизованного пептида с целью региоселективного присоединения химической функциональной группы по одному или нескольким из указанных положений. Это может быть использовано, например, для дериватизации боковой цепи иммобилизованного пептида или для синтеза пептида, например, от C-конца до N-конца.

[0203] Процесс добавления аминокислотных остатков к иммобилизованным пептидам может включать в себя, например, воздействие защищенными активированными аминокислотами на иммобилизованные пептиды так, что по меньшей мере часть активированных аминокислот связываются с иммобилизованными пептидами с формированием вновь присоединенных аминокислотных остатков. Например, пептиды могут подвергаться воздействию активированных аминокислот для взаимодействия с N-концами пептидов со снятой защитой с целью удлинения пептидной цепи на одну аминокислоту. Аминокислоты могут быть активированы для взаимодействия с пептидами со снятой защитой путем осуществления взаимодействия аминокислоты с агентом, который усиливает электрофильность карбонильного атома углерода в каркасе аминокислоты. Например, в присутствии третичного основания (в том числе, например, диизопропилэтиламина (DIPEA) и триэтиламина (TEA)), соли фосфония и урония могут преобразовывать защищенные аминокислоты в активированные молекулы (например, BOP, PyBOP, HBTU и TBTU образуют сложные эфиры с HOBT). Другие реагенты могут быть использованы для способствования предотвращению рацемизации, которая может быть индуцирована в присутствии основания. Такие реагенты включают в себя карбодиимиды (например, DCC или WSCDI) с добавленным вспомогательным нуклеофилом (например, 1-гидроксibenзотриазолом (HOBT), 1-гидроксиазабензотриазолом (HOAt) или HOSu) или его производными. Другим реагентом, который может быть использован для предотвращения рацемизации является TBTU. Также может быть использован метод со смешанным ангидридом с использованием изобутилхлороформата, с добавлением или без добавления вспомогательного нуклеофила, а также способ с азидом по причине низкой рацемизации, ассоциированной с этим реагентом. Указанные типы соединений также могут увеличивать скорость опосредованных карбодиимидом реакций сочетания, а также предотвращать дегидратацию остатков Asn и Gln. Типичные дополнительные реагенты также включают в себя основания, такие как N, N-диизопропилэтиламин (DIPEA), триэтиламин (TEA) или N-метилморфолин (NMM). Указанные реагенты подробно описаны, например, в патенте США № 8,546,350, раскрытие которого включено в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки.

[0204] В процессе рекомбинантной экспрессии и фолдинга Gro-β и Gro-β T в водном растворе, определенный C-концевой остаток аспарагина (Asn69 в Gro-β и Asn65 в Gro-β T) склонен к дезамидированию. Этот процесс заключается в преобразовании аспарагина в

аспарагиновую кислоту. Без ограничения какой-либо теорией, химический синтез Gro-β и Gro-β T может преодолевать эту проблему, например, путем создания условий, в которых снижено воздействие нуклеофильного растворителя на этот остаток аспарагина. При получении путем синтеза (т.е., химического синтеза), например, с использованием, например, описанных выше методик синтеза пептидов на твердофазном носителе, синтетические Gro-β, Gro-β T и их варианты, которые могут быть использованы в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, могут характеризоваться чистотой, например, приблизительно 95% относительно дезамидированных версий этих пептидов (т.е., содержать менее 5% соответствующего дезамидированного пептида). Например, синтетические Gro-β, Gro-β T и их варианты, которые могут быть использованы в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, могут характеризоваться чистотой приблизительно 95%, 95,5%, 96%, 96,5%, 97%, 97,5%, 98%, 98,5%, 99%, 99,5%, 99,6%, 99,7%, 99,8%, 99,9%, 99,99% или более, относительно дезамидированных версий этих пептидов (например, дезамидированной версии Asn69 в SEQ ID NO: 1 или дезамидированной версии Asn65 в SEQ ID NO: 2). Например, синтетические Gro-β, Gro-β T и их варианты могут характеризоваться чистотой, например, составляющей приблизительно от 95% приблизительно до 99,99%, такой как чистота приблизительно от 95% приблизительно до 99,99%, приблизительно от 96% приблизительно до 99,99%, приблизительно от 97% приблизительно до 99,99%, приблизительно от 98% приблизительно до 99,99%, приблизительно от 99% приблизительно до 99,99%, приблизительно от 99,9% приблизительно до 99,99%, приблизительно от 95% приблизительно до 99,5%, приблизительно от 96% приблизительно до 99,5%, приблизительно от 95% приблизительно до 99% или приблизительно от 97% приблизительно до 99%, относительно дезамидированных версий этих пептидов (например, дезамидированной версии Asn69 в SEQ ID NO: 1 или дезамидированной версии Asn65 в SEQ ID NO: 2).

Антагонисты CXCR4

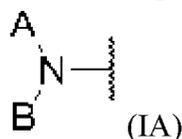
[0205] Иллюстративные антагонисты CXCR4 для применения в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, представляют собой соединения, представленные формулой (I)

Z-линкер-Z' (I)

или их фармацевтически приемлемую соль, где Z представляет собой:

(i) циклический полиамин, содержащий от 9 до 32 кольцевых атомов, где от 2 до 8 кольцевых атомов представляют собой атомы азота, отделенные друг от друга 2 или более атомами углерода; или

(ii) амин, представленный формулой (IA)



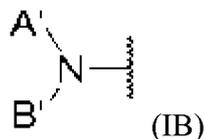
где A содержит моноциклическую или бициклическую конденсированную

кольцевую систему, содержащую по меньшей мере один атом азота, и В представляет собой Н или заместитель, состоящий из 1-20 атомов;

и где Z' представляет собой:

(i) циклический полиамин, содержащий от 9 до 32 кольцевых атомов, где от 2 до 8 кольцевых атомов представляют собой атомы азота, отделенные друг от друга 2 или более атомами углерода;

(ii) амин, представленный формулой (IB)



где A' содержит моноциклическую или бициклическую конденсированную кольцевую систему, содержащую по меньшей мере один атом азота, и B' представляет собой Н или заместитель, состоящий из 1-20 атомов; или

(iii) заместитель, представленный формулой (IC)

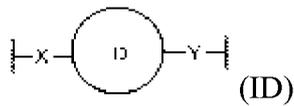


где каждый R независимо представляет собой Н или C₁-C₆алкил, n равен 1 или 2, и X представляет собой гетероарильную группу или меркаптан;

где линкер представляет собой связь, необязательно замещенный алкилен (например, необязательно замещенный C₁-C₆алкилен), необязательно замещенный гетероалкилен (например, необязательно замещенный C₁-C₆гетероалкилен), необязательно замещенный алкенилен (например, необязательно замещенный C₂-C₆алкенилен), необязательно замещенный гетероалкенилен (например, необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкенилен), необязательно замещенный алкинилен (например, необязательно замещенный C₂-C₆алкинилен), необязательно замещенный гетероалкинилен (например, необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкинилен), необязательно замещенный циклоалкилен, необязательно замещенный гетероциклоалкилен, необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероарилен.

[0206] Согласно некоторым вариантам осуществления, каждый Z и Z' могут независимо представлять собой циклический полиамин, содержащий от 9 до 32 кольцевых атомов, из которых от 2 до 8 атомов представляют собой атомы азота, разделенные друг от друга 2 или более атомами углерода. Согласно некоторым вариантам осуществления, Z и Z' представляют собой идентичные заместители. В качестве примера, Z может представлять собой циклический полиамин, содержащий от 10 до 24 кольцевых атомов. Согласно некоторым вариантам осуществления, Z может представлять собой циклический полиамин, который содержит 14 кольцевых атомов. Согласно некоторым вариантам осуществления, Z содержит 4 атома азота. Согласно некоторым вариантам осуществления, Z представляет собой 1,4,8,11-тетраазоциклотетрадекан.

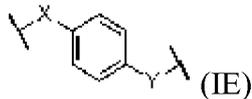
[0207] Согласно некоторым вариантам осуществления, линкер представлен формулой (ID)



где кольцо D представляет собой необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу; и

каждый X и Y независимо представляют собой необязательно замещенный алкилен (например, необязательно замещенный C₁-C₆алкилен), необязательно замещенный гетероалкилен (например, необязательно замещенный C₁-C₆гетероалкилен), необязательно замещенный алкенилен (например, необязательно замещенный C₂-C₆алкенилен), необязательно замещенный гетероалкенилен (например, необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкенилен), необязательно замещенный алкинилен (например, необязательно замещенный C₂-C₆алкинилен) или необязательно замещенный гетероалкинилен (например, необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкинилен).

[0208] В качестве примера, линкер может быть представлен формулой (IE)



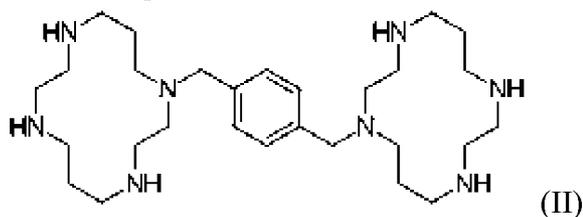
где кольцо D представляет собой необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу; и

каждый X и Y независимо представляют собой необязательно замещенный алкилен (например, необязательно замещенный C₁-C₆алкилен), необязательно замещенный гетероалкилен (например, необязательно замещенный C₁-C₆гетероалкилен), необязательно замещенный C₂-C₆алкенилен (например, необязательно замещенный C₂-C₆алкенилен), необязательно замещенный гетероалкенилен (например, необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкенилен), необязательно замещенный алкинилен (например, необязательно замещенный C₂-C₆алкинилен) или необязательно замещенный гетероалкинилен (например, необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкинилен). Согласно некоторым вариантам осуществления, каждый X и Y независимо представляют собой необязательно замещенный C₁-C₆алкилен. Согласно некоторым вариантам осуществления, X и Y представляют собой идентичные заместители. Согласно некоторым вариантам осуществления, каждый X и Y могут представлять собой метиленовую, этиленовую, *n*-пропиленовую, *n*-бутиленовую, *n*-пентиленовую или *n*-гексиленовую группы. Согласно некоторым вариантам осуществления, каждый X и Y представляют собой метиленовые группы.

[0209] Линкер может представлять собой, например, 1,3-фенилен, 2,6-пиридин, 3,5-пиридин, 2,5-тиофен, 4,4'-(2,2'-бипиридин), 2,9-(1,10-фенантролин), и т. п. Согласно некоторым вариантам осуществления, линкер представляет собой 1,4-фениленбис(метилен).

[0210] Антагонисты CXCR₄, применимые в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, включают в себя плериксафор (также называемый в

настоящем документе «AMD3100» и «мобизил») или его фармацевтически приемлемую соль, представленную формулой (II), 1,1'-[1,4-фениленбис(метилен)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекан.



[0211] Дополнительные антагонисты CXCR4, которые могут быть использованы в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, включают в себя варианты плериксафора, такие как соединение, описанное в патенте США № 5,583,131, раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки в части, касающейся антагонистов CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 может представлять собой соединение, выбранное из группы, состоящей из: 1,1'-[1,3-фениленбис(метилен)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; 1,1'-[1,4-фениленбис(метилен)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; бис-комплекса цинка или меди и 1,1'-[1,4-фениленбис(метилен)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; 1,1'-[3,3'-бифениленбис(метилен)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; 11,11'-[1,4-фениленбис(метилен)]-бис-1,4,7,11-тетраазациклотетрадекана; 1,11'-[1,4-фениленбис(метилен)]-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана-1, 4,7,11-тетраазациклотетрадекана; 1,1'-[2,6-пиридин-бис(метилен)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; 1,1-[3,5-пиридин-бис(метилен)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; 1,1'-[2,5-тиофенбис(метилен)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; 1,1'-[4,4'-(2,2'-бипиридин)-бис(метилен)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; 1,1'-[2,9-(1,10-фенантролин)-бис(метилен)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; 1,1'-[1,3-фениленбис(метилен)]-бис-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекана; 1,1'-[1,4-фениленбис(метилен)]-бис-1,4,7,10-тетраазациклотетрадекана; 1'-[5-нитро-1,3-фениленбис(метилен)]бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; 1,1'-[2,4,5,6-тетрахлор-1,3-фениленбис(метилен)]бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; 1,1'-[2,3,5,6-тетрафтор-1,4-фениленбис(метилен)]бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; 1,1'-[1,4-нафтиленбис(метилен)]бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; 1,1'-[1,3-фениленбис(метилен)]бис-1,5,9-триазациклододекан; 1,1'-[1,4-фениленбис(метилен)]-1,5,9-триазациклододекан; 1,1'-[2,5-диметил-1,4-фениленбис(метилен)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; 1,1'-[2,5-дихлор-1,4-фениленбис(метилен)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; 1,1'-[2-бром-1,4-фениленбис(метилен)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана; и 1,1'-[6-фенил-2,4-пиридинбис(метилен)]-бис-1,4,8,11-тетраазациклотетрадекана.

[0212] Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 представляет собой соединение, описанное в документе US 2006/0035829, раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки в части, касающейся

антагонистов CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 может представлять собой соединение, выбранное из группы, состоящей из: 3,7,11,17-тетраазобицикло(13.3.1)гептадека-1(17),13,15-триена; 4,7,10,17-тетраазобицикло(13.3.1)гептадека-1(17),13,15-триена; 1,4,7,10-тетраазабициклотетрадеканил; 1,4,7-триазабициклотетрадеканил; и 4,7,10-триазабицикло(13.3.1)гептадека-1(17),13,15-триена.

[0213] Антагонист CXCR4 может представлять собой соединение, описанное в документе WO 2001/044229, раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки в части, касающейся антагонистов CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 может представлять собой соединение, выбранное из группы, состоящей из: N-[4-(11-фтор-1,4,7-триазабициклотетрадеканил)-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; N-[4-(11,11-дифтор-1,4,7-триазабициклотетрадеканил)-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; N-[4-(1,4,7-триазабициклотетрадеканил)-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; N-[12-(5-окса-1,9-диазабициклотетрадеканил)-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; N-[4-(11-окса-1,4,7-триазабициклотетрадеканил)-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; N-[4-(11-тиа-1,4,7-триазабициклотетрадеканил)-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; N-[4-(11-сульфоксо-1,4,7-триазабициклотетрадеканил)-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; N-[4-(11-сульфоно-1,4,7-триазабициклотетрадеканил)-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; и N-[4-(3-карбоксо-1,4,7-триазабициклотетрадеканил)-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина.

[0214] Дополнительные антагонисты CXCR4, применимые в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, включают в себя соединения, описанные в документе WO 2000/002870, раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки в части, касающейся антагонистов CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 может представлять собой соединение, выбранное из группы, состоящей из: N-[1,4,8,11-тетраазабициклотетрадеканил-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; N-[1,4,8,11-тетраазабициклотетрадеканил-1,4-фениленбис(метилен)]-N-метил-2-(аминометил)пиридина; N-[1,4,8,11-тетраазабициклотетрадеканил-1,4-фениленбис(метилен)]-4-(аминометил)пиридина; N-[1,4,8,11-тетраазабициклотетрадеканил-1,4-фениленбис(метилен)]-3-(аминометил)пиридина; N-[1,4,8,11-тетраазабициклотетрадеканил-1,4-фениленбис(метилен)]-(2-аминометил-5-метил)пиразина; N-[1,4,8,11-тетраазабициклотетрадеканил-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминоэтил)пиридина; N-[1,4,8,11-тетраазабициклотетрадеканил-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)тиофена; N-[1,4,8,11-тетраазабициклотетрадеканил-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)меркаптана; N-[1,4,8,11-тетраазабициклотетрадеканил-1,4-фениленбис(метилен)]-2-аминобензиламина; N-[1,4,8,11-тетраазабициклотетрадеканил-1,4-фениленбис(метилен)]-4-аминобензиламина; N-[1,4,8,11-тетраазабициклотетрадеканил-1,4-фениленбис(метилен)]-4-(аминоэтил)имидазола; N-[1,4,8,11-тетраазабициклотетрадеканил-

1,4-фениленбис(метилен)]-бензиламина; N-[4-(1,4,7-триазабициклотетрадеканил)-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; N-[7-(4,7,10,17-тетраазобицикло[13.3.1]гептадека-1(17),13,15-триенил)-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; N-[7-(4,7,10-триазабицикло[13.3.1]гептадека-1(17),13,15-триенил)-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; N-[1-(1,4,7-триазабициклотетрадеканил)-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; N-[4-[4,7,10,17-тетраазобицикло[13.3.1]гептадека-1(17),13,15-триенил]-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; N-[4-[4,7,10-триазабицикло[13.3.1]гептадека-1(17),13,15-триенил]-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; N-[1,4,8,11-тетраазабициклотетрадеканил-1,4-фениленбис(метилен)]-пурина; 1-[1,4,8,11-тетраазабициклотетрадеканил-1,4-фениленбис(метилен)]-4-фенилпиперазина; N-[4-(1,7-диазабициклотетрадеканил)-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина; и N-[7-(4,10-диазабицикло[13.3.1]гептадека-1(17),13,15-триенил)-1,4-фениленбис(метилен)]-2-(аминометил)пиридина.

[0215] Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 представляет собой соединение, выбранное из группы, состоящей из: 1-[2,6-диметоксипирид-4-ил(метилен)]-1,4,8,11-тетраазабициклотетрадекана; 1-[2-хлорпирид-4-ил(метилен)]-1,4,8,11-тетраазабициклотетрадекана; 1-[2,6-диметилпирид-4-ил(метилен)]-1,4,8,11-тетраазабициклотетрадекана; 1-[2-метилпирид-4-ил(метилен)]-1,4,8,11-тетраазабициклотетрадекана; 1-[2,6-дихлорпирид-4-ил(метилен)]-1,4,8,11-тетраазабициклотетрадекана; 1-[2-хлорпирид-5-ил(метилен)]-1,4,8,11-тетраазабициклотетрадекана; и 7-[4-метилфенил(метилен)]-4,7,10,17-тетраазобицикло[13.3.1]гептадека-1(17),13,15-триена.

[0216] Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 представляет собой соединение, описанное патенте США № 5,698,546, раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки в части, касающейся антагонистов CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 может представлять собой соединение, выбранное из группы, состоящей из: 7,7'-[1,4-фениленбис(метилен)]бис-3,7,11,17-тетраазобицикло[13.3.1]гептадека-1(17),13,15-триена; 7,7'-[1,4-фениленбис(метилен)]бис[15-хлор-3,7,11,17-тетраазобицикло[13.3.1]гептадека-1(17),13,15-триена]; 7,7'-[1,4-фениленбис(метилен)]бис[15-метокси-3,7,11,17-тетраазобицикло[13.3.1]гептадека-1(17),13,15-триена]; 7,7'-[1,4-фениленбис(метилен)]бис-3,7,11,17-тетраазобицикло[13.3.1]гептадека-13,16-триена-15-она; 7,7'-[1,4-фениленбис(метилен)]бис-4,7,10,17-тетраазобицикло[13.3.1]гептадека-1(17),13,15-триена; 8,8'-[1,4-фениленбис(метилен)]бис-4,8,12,19-тетраазобицикло[15.3.1]нонадека-1(19),15,17-триена; 6,6'-[1,4-фениленбис(метилен)]бис-3,6,9,15-тетраазобицикло[11.3.1]пентадека-1(15),11,13-триена; 6,6'-[1,3-фениленбис(метилен)]бис-3,6,9,15-тетраазобицикло[11.3.1]пентадека-1(15),11,13-триена; и 17,17'-[1,4-фениленбис(метилен)]бис-3,6,14,17,23,24-гексаазатрицикло[17.3.1.1^{8,12}]тетракоза-

1(23),8,10,12(24),19,21-гексаена.

[0217] Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 представляет собой соединение, описанное патенте США № 5,021,409, раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки в части, касающейся антагонистов CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 может представлять собой соединение, выбранное из группы, состоящей из: 2,2'-бициклама, 6,6'-бициклама; 3,3'-(бис-1,5,9,13-тетраазаациклогексадекана); 3,3'-(бис-1,5,8,11,14-пентаазаациклогексадекана); метилен (или полиметилен) ди-1-N-1,4,8,11-тетраазаациклотетрадекана; 3,3'-бис-1,5,9,13-тетраазаациклогексадекана; 3,3'-бис-1,5,8,11,14-пентаазаациклогексадекана; 5,5'-бис-1,4,8,11-тетраазаациклотетрадекана; 2,5'-бис-1,4,8,11-тетраазаациклотетрадекана; 2,6'-бис-1,4,8,11-тетраазаациклотетрадекана; 11,11'-(1,2-этанндиил)бис-1,4,8,11-тетраазаациклотетрадекана; 11,11'-(1,2-пропандиил)бис-1,4,8,11-тетраазаациклотетрадекана; 11,11'-(1,2-бутандиил)бис-1,4,8,11-тетраазаациклотетрадекана; 11,11'-(1,2-пентандиил)бис-1,4,8,11-тетраазаациклотетрадекана; и 11,11'-(1,2-гександиил)бис-1,4,8,11-тетраазаациклотетрадекана.

[0218] Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 представляет собой соединение, описанное в документе WO 2000/056729, раскрытие которого включено в настоящий документ посредством ссылки в части, касающейся антагонистов CXCR4. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 может представлять собой соединение, выбранное из группы, состоящей из: N-(2-пиридинилметил)-N'-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хинолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(6,7-дигидро-5H-циклопента[b]пиридин-7-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(1-нафталинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(8-хинолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-[2-[(2-пиридинилметил)амино]этил]-N'-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-8-хинолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-[2-[(1H-имидазол-2-илметил)амино]этил]-N'-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидро-8-хинолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(1,2,3,4-тетрагидро-8-хинолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-[2-[(1H-имидазол-2-илметил)амино]этил]-N'-(1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(2-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-8-хинолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N, N'-бис(2-пиридинилметил)-N'-(2-фенил-5,6,7,8-тетрагидро-8-хинолинил)-1,4-бензолдиметанамина;

[0219] N-(2-пиридинилметил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-5-хинолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(1H-имидазол-2-илметил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-5-хинолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(1H-имидазол-2-илметил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хинолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-[(2-амино-3-фенил)пропил]-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хинолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(1H-имидазол-4-илметил)-N'-(5,6,7,8-

N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-[2-[(2-пиридинилметил)амино]этил]-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-[2-[(2-фуранилметил)амино]этил]-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(2-гуанидиноэтил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-[2-[[бис-[(2-метокси)фенилметил]амино]этил]-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-[2-[(1H-имидазол-4-илметил)амино]этил]-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-[2-[(1H-имидазол-2-илметил)амино]этил]-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-[2-(фенилуреидо)этил]-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-[[N''-(н-бутил)карбоксамидо]метил]-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(карбоксамидометил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-[(N''-фенил)карбоксамидометил]-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(карбоксиметил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(фенилметил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(1H-бензимидазол-2-илметил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(1H-бензимидазол-2-илметил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина (гидробромид); N-(2-пиридинилметил)-N'-(5-нитро-1H-бензимидазол-2-илметил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-[(1H)-5-азабензимидазол-2-илметил]-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N-(4-фенил-1H-имидазол-2-илметил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-[2-(2-пиридинил)этил]-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(2-бензоксазол-ил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(*транс*-2-аминоциклогексил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(2-фенилэтил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(3-фенилпропил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N'-(*транс*-2-аминоциклопентил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[[4-[[[(2-пиридинилметил)амино]метил]-фенил]метил]-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-глицинамида; N-[[4-[[[(2-пиридинилметил)амино]метил]фенил]метил]-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-(L)-аланинамида; N-[[4-[[[(2-пиридинилметил)амино]метил]фенил]метил]-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-(L)-аспартамида; N-[[4-[[[(2-пиридинилметил)амино]метил]фенил]метил]-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-пиразинамида; N-[[4-[[[(2-пиридинилметил)амино]метил]фенил]-метил]-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-(L)-

пролинамида; N-[[4-[(2-пиридинилметил)амино]метил]фенил]метил]-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-(L)-лизинамида; N-[[4-[(2-пиридинилметил)амино]метил]фенил]метил]-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-бензамида; N-[[4-[(2-пиридинилметил)амино]метил]-фенил]метил]-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-пиколинамида; N'-Benzyl-N-[[4-[(2-пиридинилметил)амино]метил]фенил]метил]-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-мочевины; N'-фенил-N-[[4-[(2-пиридинилметил)амино]метил]фенил]метил]-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-мочевины; N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[бактериапиридин-9-ил]-4-[(2-пиридинилметил)амино]метил]бензамида; N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-4-[(2-пиридинилметил)амино]метил]бензамида; N, N'-бис(2-пиридинилметил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N, N'-бис(2-пиридинилметил)-N'-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[бактериапиридин-9-ил]-1,4-бензолдиметанамина; N, N'-бис(2-пиридинилметил)-N'-(6,7-дигидро-5H-циклопента[бактериапиридин-7-ил]-1,4-бензолдиметанамина; N, N'-бис(2-пиридинилметил)-N'-(1,2,3,4-тетрагидро-1-нафталинил)-1,4-бензолдиметанамина; N, N'-бис(2-пиридинилметил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)метил]-1,4-бензолдиметанамина; N, N'-бис(2-пиридинилметил)-N'[(6,7-дигидро-5H-циклопента[бактериапиридин-7-ил]метил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N-(2-метоксиэтил)-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-пиридинилметил)-N-[2-(4-метоксифенил)этил]-N'-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)бензолдиметанамина; N-[(2,3-диметоксифенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N, N'-бис(2-пиридинилметил)-N-[1-(N''-фенил-N''-метилуреидо)-4-пиперидинил]-1,3-бензолдиметанамина; N, N'-бис(2-пиридинилметил)-N-[N''-напатолюолсульфонилфенилаланил)-4-пиперидинил]-1,3-бензолдиметанамина; N, N'-бис(2-пиридинилметил)-N-[1-[3-(2-хлорфенил)-5-метилизоксазол-4-ил]-4-пиперидинил]-1,3-бензолдиметанамина; N-[(2-гидроксифенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[бактериапиридин-9-ил]-1,4-бензолдиметанамина; N-[(4-цианофенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[бактериапиридин-9-ил]-1,4-бензолдиметанамина; N-[(4-цианофенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(4-ацетамидофенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(4-феноксифенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[бактериапиридин-9-ил]-1,4-бензолдиметанамина; N-[(1-метил-2-карбоксамидо)этил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[(4-бензилоксифенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[бактериапиридин-9-ил]-1,4-бензолдиметанамина; N-[(тиофен-2-ил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[бактериапиридин-9-ил]-1,4-бензолдиметанамина; N-[1-(бензил)-3-пирролидинил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,3-

бензолдиметанамина; N-[[1-метил-3-(пиразол-3-ил)]пропил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[1-(фенил)этил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[(3,4-метилендиоксифенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[1-бензил-3-карбоксиметил-4-пиперидинил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[(3,4-метилендиоксифенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(3-пиридинилметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[[1-метил-2-(2-толил)карбоксамидо]этил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[(1,5-диметил-2-фенил-3-пиразолинон-4-ил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(4-пропоксифенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(1-фенил-3,5-диметилпиразолин-4-илметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[И-имидазол-4-илметил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[(3-метокси-4,5-метилендиоксифенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(3-цианофенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(3-цианофенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(5-этилтиофен-2-илметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(5-этилтиофен-2-илметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(2,6-дифторфенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(2,6-дифторфенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(2-дифторметоксифенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-дифторметоксифенилметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(1,4-бензодиоксан-6-илметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N, N'-бис(2-пиридинилметил)-N-[1-(N''-фенил-N''-метилуреидо)-4-пиперидинил]-1,4-бензолдиметанамина; N, N'-бис(2-пиридинилметил)-N-[N''-пара-толуолсульфонилфенилаланил]-4-пиперидинил]-1,4-бензолдиметанамина; N-[1-(3-пиридинкарбоксамидо)-4-пиперидинил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[1-(циклопропилкарбоксамидо)-4-пиперидинил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[1-(1-фенилциклопропилкарбоксамидо)-4-пиперидинил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(1,4-бензодиоксан-6-илметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[1-[3-(2-хлорфенил)-5-метилизоксазол-4-карбоксамидо]-4-

пиперидинил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[1-(2-тиометилпиридин-3-карбоксамидо)-4-пиперидинил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(2,4-дифторфенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(1-метилпиррол-2-илметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(2-гидроксифенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(3-метокси-4,5-метилендиоксифенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(3-пиридинилметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[2-(N''-морфолинометил)-1-циклопентил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(1-метил-3-пиперидинил)пропил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(1-метилбензимидазол-2-илметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[1-(бензил)-3-пирролидинил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[[1-(фенил-3-(N''-морфолино)]пропил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[1-(изопропил)-4-пиперидинил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[1-(этоксикарбонил)-4-пиперидинил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(1-метил-3-пиразолил)пропил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[1-метил-2-(N'',N''-диэтилкарбоксамидо)этил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(1-метил-2-фенилсульфонил)этил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(2-хлор-4,5-метилендиоксифенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[1-метил-2-[N''-(4-хлорфенил)карбоксамидо]этил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(1-ацетоксииндол-3-илметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(3-бензилокси-4-метоксифенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(3-хиолилметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хиолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(8-гидрокси)-2-хиолилметил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-хиолилметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(4-ацетамидофенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[1H-имидазол-2-илметил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(3-хиолилметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(2-тиазолилметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(4-пиридинилметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-

циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(5-бензилокси)бензо[b]пиррол-3-илметил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(1-метилпиразол-2-илметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(4-метил)-1H-имидазол-5-илметил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[[4-диметиламино)-1-нафталинил]метил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[1,5-диметил-2-фенил-3-пиразолинон-4-илметил]-N, N'-бис(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[1-[(1-ацетил-2-(R)-пролинил)-4-пиперидинил]-N-[2-(2-пиридинил)этил]-N'-(2-пиридинилметил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[1-[2-ацетамидобензоил-4-пиперидинил]-4-пиперидинил]-N-[2-(2-пиридинил)этил]-N'-(2-пиридинилметил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[(2-циано-2-фенил)этил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(N''-ацетилтриптофанил)-4-пиперидинил]-N-[2-(2-пиридинил)этил]-N'-(2-пиридинилметил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[(N''-бензоилвалинил)-4-пиперидинил]-N-[2-(2-пиридинил)этил]-N'-(2-пиридинилметил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[(4-диметиламинофенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(4-пиридинилметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хинолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(1-метилбензимидазол-2-илметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[1-бутил-4-пиперидинил]-N-[2-(2-пиридинил)этил]-N'-(2-пиридинилметил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[1-бензоил-4-пиперидинил]-N-[2-(2-пиридинил)этил]-N'-(2-пиридинилметил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[1-(бензил)-3-пирролидинил]-N-[2-(2-пиридинил)этил]-N'-(2-пиридинилметил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[(1-метил)бензо[b]пиррол-3-илметил]-N-[2-(2-пиридинил)этил]-N'-(2-пиридинилметил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[1H-имидазол-4-илметил]-N-[2-(2-пиридинил)этил]-N'-(2-пиридинилметил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[1-(бензил)-4-пиперидинил]-N-[2-(2-пиридинил)этил]-N'-(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[1-метилбензимидазол-2-илметил]-N-[2-(2-пиридинил)этил]-N'-(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(2-фенил)бензо[b]пиррол-3-илметил]-N-[2-(2-пиридинил)этил]-N'-(2-пиридинилметил)-1,4-бензолдиметанамина; N-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хинолинил)-1,4-бензолдиметанамина; N-(3-метил-1H-пиразол-5-илметил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хинолинил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[(2-метоксифенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хинолинил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[(2-этоксифенил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(6,7,8,9-тетрагидро-5H-циклогепта[b]пиридин-9-ил)-1,3-бензолдиметанамина; N-(бензилоксиэтил)-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хинолинил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[(2-этокси-1-нафталинил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хинолинил)-1,3-бензолдиметанамина; N-[(6-метилпиридин-2-ил)метил]-N'-(2-пиридинилметил)-N-(5,6,7,8-тетрагидро-8-хинолинил)-1,3-бензолдиметанамина; 1-[[4-[[2-

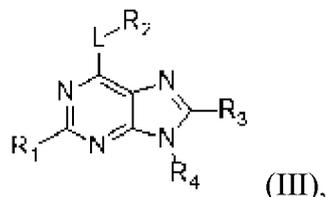
пиридинилметил)амино]метил]фенил]метил]гуанидина; N-(2-пиридинилметил)-N-(8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-1,4-бензолдиметанамина; 1-[[4-[[[(2-пиридинилметил)амино]метил]фенил]метил]гомопиперазина; 1-[[3-[[[(2-пиридинилметил)амино]метил]фенил]метил]гомопиперазина; *транс*- и *цис*-1-[[4-[[[(2-пиридинилметил)амино]метил]фенил]метил]-3,5-пиперидиндиамина; N, N'-[1,4-фениленбис(метилен)]бис-4-(2-пиримидил)пиперазина; 1-[[4-[[[(2-пиридинилметил)амино]метил]фенил]метил]-1-(2-пиридинил)метиламина; 2-(2-пиридинил)-5-[[[(2-пиридинилметил)амино]метил]-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина; 1-[[4-[[[(2-пиридинилметил)амино]метил]фенил]метил]-3,4-диаминопирролидина; 1-[[4-[[[(2-пиридинилметил)амино]метил]-фенил]метил]-3,4-диацетиламинопирролидина; 8-[[4-[[[(2-пиридинилметил)амино]метил]фенил]метил]-2,5,8-триаза-3-оксабицикло[4.3.0]нонана; и 8-[[4-[[[(2-пиридинилметил)амино]метил]фенил]метил]-2,5,8-триазабицикло[4.3.0]нонана.

[0220] Дополнительные антагонисты CXCR4, которые могут быть использованы в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, включают в себя антагонисты, описанные в документах WO 2001/085196, WO 1999/050461, WO 2001/094420 и WO 2003/090512, раскрытие каждого из которых включено в настоящий документ посредством ссылки в части, касающейся соединений, которые ингибируют активность или экспрессию CXCR4.

Наращивание гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников

[0221] Перед введением пациенту путем инфузии гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут наращиваться *ex vivo*, например, путем приведения клеток в контакт с антагонистом рецептора ароматических углеводов. Антагонисты рецептора ароматических углеводов, применимые в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, включают в себя антагонисты, описанные в патенте США № 9,580,426, раскрытие которое включено во всей его полноте в настоящий документ посредством ссылки.

[0222] Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонисты рецептора ароматических углеводов включают в себя антагонисты, представленные формулой (III)



в которой:

L выбирают из $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_{2-3}$, $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_2\text{NR}_{5b}$, $-\text{NR}_{5a}(\text{CH}_2)_2\text{S}$, $-\text{NR}_{5a}\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})$ - и $-\text{NR}_{5a}\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$ -; где R_{5a} и R_{5b} независимо выбирают из водорода и C_{1-4} алкила;

R_1 выбирают из тиофенила, 1H-бензимидазолила, изохинолинила, 1H-имидазопиридинила, бензотиофенила, пиримидинила, пиридинила, пиразинила, пиридазинила и тиазолила, где согласно некоторым вариантам осуществления тиофенил,

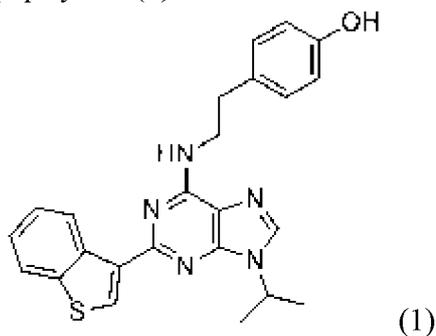
1H-бензимидазолил, изохинолинил, 1H-имидазопиридинил, бензотиофенил, пиримидинил, пиридинил, пиразинил, пиридазинил или тиазолил из числа R_1 может быть необязательно замещен 1-3 радикалами, независимо выбранными из циано, гидроксид, C_{1-4} алкила, C_{1-4} алкокси, галогена, галогензамещенного C_{1-4} алкила, галогензамещенного C_{1-4} алкокси, amino, $-C(O)R_{8a}$, $-S(O)_{0-2}R_{8a}$, $-C(O)OR_{8a}$ и $-C(O)NR_{8a}R_{8b}$; где R_{8a} и R_{8b} независимо выбирают из водорода и C_{1-4} алкила;

R_2 выбирают из $-S(O)_2NR_{6a}R_{6b}$, $-NR_{6a}C(O)R_{6b}$, $-NR_{6a}C(O)NR_{6b}R_{6c}$, фенил, 1H-пирролопиридин-3-ила, 1H-пирролопиридин-5-ила, 1H-индолила, тиофенила, пиридинила, 1H-1,2,4-триазолила, 2-оксоимидазолидинила, 1H-пиразолила, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазолила и 1H-индазолила; где R_{6a} , R_{6b} и R_{6c} независимо выбирают из водорода и C_{1-4} алкила; и фенил, 1H-пирролопиридин-3-ил, 1H-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил, 1H-индолил, тиофенил, пиридинил, 1H-1,2,4-триазолил, 2-оксоимидазолидинил, 1H-пиразолил, 2-оксо-2,3-дигидро-1H-бензимидазолил или 1H-индазолил из числа R_2 необязательно замещен 1-3 радикалами, независимо выбранными из гидроксид, галогена, метил, метокси, amino, $-O(CH_2)_2NR_{7a}R_{7b}$, $-S(O)_2NR_{7a}R_{7b}$, $-OS(O)_2NR_{7a}R_{7b}$ и $-NR_{7a}S(O)_2R_{7b}$; где R_{7a} и R_{7b} независимо выбирают из водорода и C_{1-4} алкила;

R_3 выбирают из водорода, C_{1-4} алкила и бифенила; и

R_4 выбирают из C_{1-10} алкила, проп-1-ен-2-ила, циклогексила, циклопропила, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)этила, оксетан-2-ила, оксетан-3-ила, бензгидрила, тетрагидро-2H-пиран-2-ила, тетрагидро-2H-пиран-3-ила, фенила, тетрагидрофуран-3-ила, бензила, (4-пентилфенил)(фенил)метила и 1-(1-(2-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадекан-14-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этила, где упомянутый алкил, циклопропил, циклогексил, 2-(2-оксопирролидин-1-ил)этил, оксетан-3-ил, оксетан-2-ил, бензгидрил, тетрагидро-2H-пиран-2-ил, тетрагидро-2H-пиран-3-ил, фенил, тетрагидрофуран-3-ил, бензил, (4-пентилфенил)(фенил)метил или 1-(1-(2-оксо-6,9,12-триокса-3-азатетрадекан-14-ил)-1H-1,2,3-триазол-4-ил)этил может быть необязательно замещен 1-3 радикалами, независимо выбранными из гидроксид, C_{1-4} алкила и галогензамещенного C_{1-4} алкила; или его соль.

[0223] Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонисты рецептора ароматических углеводов, применимые в отношении композиций и способов, описанных в настоящем документе, включают в себя соединение SR-1, представленное ниже формулой (1).



Способы рекомбинантной экспрессии пептидов и белков

[0224] Пептиды и белки, описанные в настоящем документе, (например, агонисты

CXCR2, такие как Gro-β, Gro-β T, Gro-β N69D, Gro-β T N65D и их варианты) могут быть экспрессированы в клетках хозяина, например, путем доставки в клетку хозяина нуклеиновой кислоты, кодирующей соответствующий пептид или белок. В последующих разделах описан широкий ряд методик, которые могут быть использованы с целью введения нуклеиновых кислот, кодирующих описанные в настоящем документе пептиды и белки, в клетки хозяина с целью рекомбинантной экспрессии.

Методики трансфекции

[0225] Методики, которые могут быть использованы для введения полинуклеотида, такого как нуклеиновая кислота, кодирующая агонист CXCR2, такой как Gro-β, Gro-β T, Gro-β N69D, Gro-β T N65D или их вариант, в клетку (например, клетку млекопитающего, такую как клетка человека) известны из уровня техники. Согласно некоторым вариантам осуществления, для пермеабилзации клеток млекопитающего (например, клеток человека) путем наложения на целевую клетку электростатического потенциала может быть использована электропорация. Клетки млекопитающего, такие как клетки человека, подвергнутые воздействию внешнего электрического поля указанным образом, в результате склонны захватывать экзогенные нуклеиновые кислоты. Электропорация клеток млекопитающего подробно описана, например, в документе *Chu et al. (1987) Nucleic Acids Research* 15:1311, раскрытие которого включено в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки. В сходной методике, Nucleofection™, наложение электрического поля используется с целью стимуляции захвата экзогенных полинуклеотидов ядром эукариотической клетки. Nucleofection™ и протоколы, применимые для проведения этой методики, подробно описан, например, в документе *Distler et al. (2005) Experimental Dermatology* 14:315, а также в документе US 2010/0317114, раскрытие каждого из которых включено в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки.

[0226] Дополнительные методики, применимые для трансфекции клеток хозяина с целью рекомбинантной экспрессии пептидов и белков, включают в себя методологию порации посредством деформации. Согласно этой методике, индуцируется быстрая механическая деформация клеток с целью стимуляции захвата экзогенной ДНК через мембранные поры, которые образуются в ответ на приложенное давление. Эта технология имеет преимущество в том, что для доставки нуклеиновых кислот в клетки, такие как клетка человека, не требуется вектор. Порация посредством деформации подробно описана, например, в документе *Sharei et al. (2013) Journal of Visualized Experiments* 81:e50980, раскрытие которого включено в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки.

[0227] Липофекция представляет собой другую методику, применимую для трансфекции клеток. Этот способ предусматривает загрузку нуклеиновых кислот в липосомы, которые обычно содержат катионные функциональные группы, такие как четвертичные или протонированные амины, с внешней стороны липосомы. Это способствует электростатическим взаимодействиям между липосомой и клеткой по причине анионной природы заряда клеточной мембраны, что в итоге приводит к захвату

экзогенных нуклеиновых кислот, например, путем прямого слияния липосомы с клеточной мембраной или путем эндоцитоза комплекса. Липофекция подробно описана, например, в патенте США № 7,442,386, раскрытие которого включено в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки. Сходные методики, в которых ионные взаимодействия с клеточной мембраной используются для стимуляции захвата чужеродных нуклеиновых кислот, включают в себя приведение клетки в контакт с комплексом катионный полимер/нуклеиновая кислота. Иллюстративными катионными молекулами, которые связываются с нуклеотидами с целью надления положительным зарядом, благоприятным для взаимодействия с клеточной мембраной, являются активированные дендримеры (описанные, например, в документе Dennig (2003) *Topics in Current Chemistry* 228:227, раскрытие которого включено в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки) и диэтиламиноэтил (DEAE)-декстран, применение которого в качестве трансфицирующего агента подробно описано, например, в документе Gulick *et al.* (1997) *Current Protocols in Molecular Biology* 40:I:9.2:9.2.1, раскрытие которого включено в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки. Магнитные микрогранулы являются другим инструментом, который может быть использован для трансфекции клеток мягким и эффективным способом, поскольку с целью направления захвата нуклеиновых кислот в этой методологии используется приложенное магнитное поле. Эта технология подробно описана, например, в документе US 2010/0227406, раскрытие которого включено в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки.

[0228] Другим полезным инструментом для индукции захвата клетками экзогенных нуклеиновых кислот является лазерная трансфекция, методика, которая предусматривает воздействие на клетку электромагнитного излучения определенной длины волны с целью мягкой пермеабиллизации клеток и создания возможности для проникновения полинуклеотидов через клеточную мембрану. Эта методика подробно описана, например, в документе Rhodes *et al.* (2007) *Methods in Cell Biology* 82:309, раскрытие которого включено в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки.

[0229] Микровезикулы представляют собой другой потенциальный переносчик, который может быть использован для введения нуклеиновой кислоты, кодирующей пептид или протеин, описанный в настоящем документе, в клетку хозяина с целью рекомбинантной экспрессии. Согласно некоторым вариантам осуществления, микровезикулы, формирование которых было индуцировано соэкспрессией гликопротеина VSV-G и, например, геном-модифицирующего протеина, такого как нуклеаза, могут быть использованы для эффективной доставки в клетку белков, которые затем катализируют сайт-специфическое расщепление эндогенной последовательности полинуклеотидов с целью получения генома клетки для ковалентного включения целевого полинуклеотида, такого как ген или регуляторная последовательность. Использование таких везикул, также называемых Gesicles, для модификации генома эукариотических клеток подробно описано, например, в документе Quinn *et al.*, Genetic Modification of Target Cells by Direct Delivery of Active Protein [abstract]. In: Methylation changes in early embryonic genes in cancer [abstract],

in: *Proceedings of the 18th Annual Meeting of the American Society of Gene and Cell Therapy*; 2015 May 13, Abstract No. 122.

Вирусные векторы для доставки нуклеиновых кислот

[0230] Вирусные геномы служат богатым источником векторов, которые могут быть использованы для эффективной доставки экзогенных нуклеиновых кислот, кодирующих описанные в настоящем документе пептиды и белки, такие как агонисты CXCR2, включая Gro- β , Gro- β T, Gro- β N69D, Gro- β T N65D и их варианты, в клетки хозяина с целью рекомбинантной экспрессии. Вирусные геномы являются особенно применимыми векторами для доставки генов, поскольку нуклеотиды, содержащиеся в таких геномах, могут быть включены в геном клетки, например, посредством неспецифической или специфической трансдукции. Эти процессы могут происходить как часть естественного цикла репликации вирусного вектора и могут не требовать добавления протеинов или реагентов с целью индукции интеграции гена. Примеры вирусных векторов, которые могут быть использованы для введения молекулы нуклеиновой кислоты, кодирующей описанные в настоящем документе пептиды и белки, в клетки хозяина с целью рекомбинантной экспрессии, включают в себя парвовирус, такой как аденоассоциированный вирус (AAV), ретровирус, аденовирус (например, Ad5, Ad26, Ad34, Ad35 и Ad48), коронавирусы, РНК-вирусы с отрицательной нитью, таких как ортомиксовирус (например, вирус гриппа), рабдовирус (например, вирус бешенства или вирус везикулярного стоматита), парамиксовирус (например, вирус кори и вирус Сендай), РНК-вирусы с положительной нитью, таких как пикорнавирус или альфавирус, и двуцепочечные ДНК-вирусы, включая аденовирус, герпесвирус (например, вирус простого герпеса 1 и 2 типов, вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус) и поксвирус (например, вирус осповакцины, модифицированный вирус осповакцины Анкара (MVA), вирус оспы кур и вирус оспы канареек). Другие вирусы, применимые для доставки полинуклеотидов, кодирующих описанные в настоящем документе пептиды и белки, в клетки хозяина с целью рекомбинантной экспрессии, включают в себя, например, вирус Норуолк, тогавирус, флавивирус, реовирусы, паповавирус, гепаднавирус и вирус гепатита. Примеры ретровирусов включают в себя вирус лейкоза-саркомы птиц, частицы С-типа, вирусы В-типа, вирусы D-типа, группа HTLV-BLV, лентивирус, спумавирус (Coffin, J. M., *Retroviridae: The viruses and their replication*, In *Fundamental Virology*, Third Edition, B. N. Fields, *et al.*, Eds., Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1996). Другие примеры включают в себя вирусы лейкоза мышей, вирусы саркомы мышей, вирус опухоли молочной железы мышей, вирус лейкоза крупного рогатого скота, вирус лейкоза кошачьих, вирус саркомы кошачьих, вирус лейкоза птиц, вирус Т-клеточного лейкоза человека, эндогенный вирус бабуинов, вирус лейкоза гиббонов, вирус обезьян Мэйсон-Пфайзер, вирус иммунодефицита обезьян, вирус саркомы обезьян, вирус саркомы Рауса и лентивирусы. Другие примеры векторов описаны, например, в патенте США № 5,801,030, раскрытие которого включено в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки в части, касающейся использованию вирусных векторов для доставки генов и рекомбинантной экспрессии белков и пептидов.

Способы лечения

[0231] Как описано в настоящем документе, терапия путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток может проводиться нуждающемуся в лечении субъекту с целью создания или воссоздания популяции одного или нескольких типов клеток крови, например, линии клеток крови, которая является поврежденной или дефицитной у пациента, страдающего ассоциированным со стволовыми клетками нарушением. Гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники обладают мультипотентностью, а потому могут дифференцироваться в различные типы клеток крови, включая без ограничения гранулоциты (например, промиелоциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы), эритроциты (например, ретикулоциты, эритроциты), тромбоциты (например, мегакариобласты, продуцирующие тромбоциты мегакариоциты, тромбоциты), моноциты (например, моноциты, макрофаги), дендритные клетки, микроглию, остеокласты и лимфоциты (например, НК-клетки, В-клетки и Т-клетки). Гемопоэтические стволовые клетки дополнительно способны к самовосстановлению, а потому могут давать начало дочерним клетками, которые обладают потенциалом, равным потенциалу материнской клетки, а также характеризуются способностью быть повторно введенными в организм реципиента трансплантата, после чего они занимают тканевую нишу гемопоэтических стволовых клеток и восстанавливают продуктивный и непрерывный гемопоэз. Поэтому, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники представляют собой полезный терапевтический способ лечения широкого ряда нарушений, при которых пациент имеет дефицит или повреждение в некотором типе клеток гемопоэтического происхождения. Дефицит или повреждение могут быть вызваны, например, истощением популяции эндогенных клеток системы гемопоэза вследствие введения химиотерапевтического средства (например, в случае пациента, страдающего злокачественной опухолью, такой как злокачественная опухоль системы крови, описанная в настоящем документе). Дефицит или повреждение могут быть вызваны, например, истощением популяции эндогенных клеток системы гемопоэза вследствие активности аутореактивных иммунных клеток, таких как Т-лимфоциты или В-лимфоциты, которые вступают в перекрестную реакцию с аутоантигенами (например, в случае пациента, страдающего аутоиммунным нарушением, таким как аутоиммунное нарушение, описанное в настоящем документе). В дополнение и в качестве альтернативы, дефицит или повреждение клеточной активности могут быть вызваны aberrантной экспрессией некоторого фермента (например, в случае пациента, страдающего различными метаболическими нарушениями, такими как метаболическое нарушение, описанное в настоящем документе).

[0232] Таким образом, гемопоэтические стволовые клетки могут быть введены пациенту с повреждением или дефицитом одного или нескольких типов клеток гемопоэтического происхождения с целью восстановления поврежденной или дефицитной популяции клеток *in vivo*, обеспечивая тем самым лечение патологии, ассоциированной с повреждением или истощением популяции эндогенных клеток крови. Гемопоэтические

стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть использованы для лечения, например, доброкачественной гемоглобинопатии (например, гемоглобинопатии, выбранной из группы состоящей из серповидно-клеточной анемии, талассемии, анемии Фанкони, апластической анемии и синдрома Вискотта-Олдрича). В этих случаях, например, антагонист CXCR4 и/или агонист CXCR2 могут быть введены донору, такому как донор, идентифицированный как способный с большой вероятностью высвободить популяцию гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников из тканевой ниши стволовых клеток, такой как костный мозг, в циркулирующую периферическую кровь в ответ на такое лечение. Мобилизованные таким образом гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть затем изъяты у донора и введены пациенту, где клетки могут занять тканевую нишу гемопоэтических стволовых клеток и восстановить популяцию клеток, которые повреждены или дефицитны у пациента.

[0233] В дополнение и в качестве альтернативы, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть использованы для лечения иммунодефицита, такого как врожденный иммунодефицит. В дополнение и в качестве альтернативы, композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы для лечения приобретенного иммунодефицита (например, приобретенного иммунодефицита, выбранного из группы, состоящей из HIV и AIDS). В этих случаях, например, антагонист CXCR4 и/или агонист CXCR2 могут быть введены донору, такому как донор, идентифицированный как способный с большой вероятностью высвободить популяцию гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников из тканевой ниши стволовых клеток, такой как костный мозг, в циркулирующую периферическую кровь в ответ на такое лечение. Мобилизованные таким образом гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть затем изъяты у донора и введены пациенту, где клетки могут занять тканевую нишу гемопоэтических стволовых клеток и восстановить популяцию иммунных клеток (например, Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK-клеток или других иммунных клеток), которые повреждены или дефицитны у пациента.

[0234] Гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники также могут быть использованы для лечения метаболического нарушения (например, метаболического нарушения, выбранного из группы, состоящей из заболеваний накопления гликогена, мукополисахаридозов, болезни Гоше, болезни Гурлера, сфинголипидозов и метахроматической лейкодистрофии). В этих случаях, например, антагонист CXCR4 и/или агонист CXCR2 могут быть введены донору, такому как донор, идентифицированный как способный с большой вероятностью высвободить популяцию гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников из тканевой ниши стволовых клеток, такой как костный мозг, в циркулирующую периферическую кровь в ответ на такое лечение. Мобилизованные таким образом гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть затем изъяты у донора и введены пациенту, где клетки могут занять тканевую нишу гемопоэтических стволовых клеток и восстановить популяцию гемопоэтических клеток, которые повреждены или дефицитны у пациента.

[0235] В дополнение и в качестве альтернативы, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники также могут быть использованы для лечения злокачественного новообразования или пролиферативного нарушения, такого как злокачественная опухоль системы крови или миелопролиферативное заболевание. В случае лечения злокачественной опухоли, например, антагонист CXCR4 и/или агонист CXCR2 могут быть введены донору, такому как донор, идентифицированный как способный с большой вероятностью высвободить популяцию гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников из тканевой ниши стволовых клеток, такой как костный мозг, в циркулирующую периферическую кровь в ответ на такое лечение. Мобилизованные таким образом гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть затем изъяты у донора и введены пациенту, где клетки могут занять тканевую нишу гемопоэтических стволовых клеток и восстановить популяцию клеток, которые повреждены или дефицитны у пациента, такую как популяция гемопоэтических клеток, которая повреждена или дефицитна вследствие введения пациенту одного или нескольких химиотерапевтических средств. Согласно некоторым вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть введены путем инфузии в организм пациента с целью восстановить популяцию клеток, истощенных в процессе эрадикации клеток злокачественной опухоли, например, в процессе системной химиотерапии. Иллюстративные злокачественные опухоли системы крови, которые могут подвергаться лечению посредством введения гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников в соответствии с композициями и способами, описанными в настоящем документе, представляют собой острый миелоидный лейкоз, острый лимфоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, хронический лимфоидный лейкоз, множественную миелому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому или неходжкинскую лимфому, а также другие злокачественные состояния, включая нейробластому.

[0236] Гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, мобилизованные в периферическую кровь субъекта, могут быть изъяты (например, отобраны или собраны) у субъекта посредством какой-либо подходящей методики. Например, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть изъяты путем забора крови. Согласно некоторым вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, мобилизованные в периферическую кровь субъекта, как предусмотрено настоящим документом, могут быть отобраны (т.е. собраны) с использованием афереза. Согласно некоторым вариантам осуществления, аферез может быть использован для обогащения крови донора мобилизованными гемопоэтическими стволовыми клетками или клетками-предшественниками.

[0237] Дополнительные заболевания, которые могут подвергаться лечению путем введения пациенту гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, включают в себя без ограничения недостаточность аденозиндезаминазы и тяжелый комбинированный иммунодефицит, синдром гиперпродукции иммуноглобулина М,

болезнь Чедиака-Хигаши, наследственный лимфогистиоцитоз, остеопетроз, несовершенный остеогенез, болезни накопления, большую талассемию, системный склероз, системную красную волчанку, рассеянный склероз и ювенильный ревматоидный артрит.

[0238] Кроме того, введение гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников может быть использовано для лечения аутоиммунных нарушений. Согласно некоторым вариантам осуществления, после введения путем инфузии пациенту, трансплантированные гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут занять тканевую нишу стволовых клеток, такую как костный мозг, и сформировать продуктивный гемопоэз. В свою очередь, это может восстанавливать популяцию клеток, истощенную в процессе устранения аутоиммунных клеток, которая может происходить вследствие активности аутореактивных лимфоцитов (например, аутореактивных Т-лимфоцитов и/или аутореактивных В-лимфоцитов). Аутоиммунные заболевания, которые могут подвергаться лечению посредством введения пациенту гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников, включают в себя без ограничения псориаз, псориатический артрит, сахарный диабет I типа (диабет I типа), ревматоидный артрит (RA), системную волчанку человека (SLE), рассеянный склероз (MS), воспалительное заболевание кишечника (IBD), лимфоцитарный колит, острый диссеминированный энцефаломиелит (ADEM), болезнь Аддисона, универсальную алопецию, анкилозирующий спондилит, синдром антифосфолипидных антител (APS), апластическую анемию, аутоиммунную гемолитическую анемию, аутоиммунный гепатит, аутоиммунное заболевание внутреннего уха (AIED), аутоиммунный лимфопролиферативный синдром (ALPS), аутоиммунный оофорит, болезнь Бало, болезнь Бехчета, буллезный пемфигоид, кардиомиопатию, болезнь Чагаса, синдром хронической усталости и иммунной дисфункции (CFIDS), хроническую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию, болезнь Крона, рубцующийся пемфигоид, герпетиформный дерматит при целиакии, синдром холодной агглютинации, синдром CREST, болезнь Дего, дискоидную волчанку, вегетативную дистонию, эндометриоз, первичную криоглобулинемию смешанного типа, фибромиалгию/фибромиозит, синдром Гудпасчера, болезнь Грейвса, синдром Гийена-Барре (GBS), тиреоидит Хашимото, гнойный гидраденит, идиопатическую и/или острую тромбоцитопеническую пурпуру, идиопатический легочный фиброз, IgA-нейропатию, интерстициальный цистит, ювенильный артрит, болезнь Кавасаки, красный плоский лишай, болезнь Лайма, болезнь Меньера, смешанное заболевание соединительной ткани (MCTD), миастению гравис, нейромиотонию, опсо-миоклональный синдром (OMS), неврит зрительного нерва, тиреоидит Орда, вульгарный пемфигус, пернициозную анемию, полихондрию, полимиозит и дерматомиозит, первичный билиарный цирроз, узелковый полиартериит, полигландулярные синдромы, ревматическую полимиалгию, первичную агаммаглобулинемию, феномен Рейно, синдром Рейтера, ревматическую лихорадку, саркоидоз, склеродермию, синдром Шегрена, синдром скованного человека, артериит Такаясу, темпоральный артериит (также известный как «гигантоклеточный артериит»),

язвенный колит, коллагенозный колит, увеит, васкулит, витилиго, вульводинию («вульварный вестибулит») и гранулематоз Вегенера.

[0239] Согласно некоторым вариантам осуществления, предложен способ сбора гемопоэтических стволовых клеток у субъекта-человека. Способ включает в себя введение агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 субъекту-человеку и сбор гемопоэтических стволовых клеток из периферической крови субъекта-человека.

[0240] Согласно некоторым вариантам осуществления, предложен способ трансплантации гемопоэтических стволовых клеток нуждающемуся в этом пациенту-человеку. Способ включает в себя введение агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 донору гемопоэтических стволовых клеток, сбор гемопоэтических стволовых клеток из периферической крови донора и трансплантацию собранных гемопоэтических стволовых клеток пациенту.

Отбор доноров и пациентов

[0241] Согласно некоторым вариантам осуществления, пациент является донором. В таких случаях, изъятые гемопоэтические стволовые клетки или клетки-предшественники могут быть повторно введены путем инфузии в организм пациента, так что клетки могут затем заселить гемопоэтическую ткань и сформировать продуктивный гемопоэз, создавая или воссоздавая популяцию линии клеток, которая является поврежденной или дефицитной у пациента (например, популяцию мегакариоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, тучных клеток, миелобластов, базофилов, нейтрофилов, эозинофилов, микроглии, гранулоцитов, моноцитов, остеокластов, антиген-презентирующих клеток, макрофагов, дендритных клеток, естественных киллеров, Т-лимфоцитов и В-лимфоцитов). Согласно этому сценарию, трансплантированные гемопоэтические стволовые клетки или клетки-предшественники с меньшей вероятностью претерпевают отторжение трансплантата, поскольку введенные путем инфузии клетки получены от пациента и экспрессируют те же антигены HLA класса I и класса II, что и у пациента.

[0242] В качестве альтернативы, пациент и донор могут отличаться. Согласно некоторым вариантам осуществления, пациент и донор являются родственниками, и могут быть, например, сингенными по антигенам HLA. Как описано в настоящем документе, сингенные по антигенам HLA пары донор-реципиент характеризуются сниженным риском отторжения трансплантата, поскольку эндогенные Т-клетки и NK-клетки в организме реципиента трансплантата с меньшей вероятностью распознают полученный трансплантат гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников в качестве чужеродного, а потому с меньшей вероятностью вызовет иммунный ответ против трансплантата. Иллюстративными сингенными по антигенам HLA парами донор-реципиент являются доноры и реципиенты, которые являются генетически родственными, такие как родственные пары донор-реципиент (например, пары донор-реципиент, являющиеся потомками одних родителей).

[0243] Согласно некоторым вариантам осуществления, пациент и донор являются несовпадающими по антигенам HLA, что происходит, когда по меньшей мере один антиген

HLA, в частности применительно к HLA-A, HLA-B и HLA-DR, не совпадает у донора и реципиента. Для снижения вероятности отторжения трансплантата, например, один гаплотип у донора и реципиента может совпадать, а другой может не совпадать.

CD34^{dim} клетки

[0244] Если донор и пациент различаются, то особенно применимы способы лечения с использованием гемопоэтических стволовых клеток, содержащих CD34^{dim} клетки, отчасти потому, что при введении пациенту CD34^{dim} клетки способны супрессировать пролиферацию аллореактивных Т-лимфоцитов, снижая тем самым риск реакции «трансплантат против хозяина» (GVHD). (D'Aveni *et al.* (2015), см. выше). Согласно определенным вариантам осуществления, введение агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в соответствии со способами, раскрытыми в настоящем документе, мобилизует гемопоэтические стволовые клетки, содержащие CD34^{dim} клетки, из костного мозга донора в периферическую кровь. CD34^{dim} клетки присутствуют в периферической крови в количестве, большем по сравнению с периферической кровью немобилизованного млекопитающего. Согласно определенным вариантам осуществления, CD34^{dim} клетки присутствуют в периферической крови в количестве, большем чем если бы гемопоэтические стволовые клетки были мобилизованы с использованием антагониста CXCR4 в отдельности.

[0245] Соответственно, раскрытые в настоящем документе способы применимы для проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток у нуждающегося в этом пациента. Например, способ может включать в себя введение пациенту путем инфузии терапевтически эффективного количества аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, где гемопоэтические стволовые клетки были мобилизованы из костного мозга донора-человека в периферическую кровь донора-человека с использованием способов, раскрытых в настоящем документе. Согласно определенным вариантам осуществления, способ включает в себя введение донору (i) агониста CXCR2, выбранного из группы, состоящей из Gro-β, Gro-β Т и их вариантов, в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 1000 мкг/кг и (ii) антагониста CXCR4.

[0246] В дополнение, было показано, что CD34^{dim} клетки увеличивают общую выживаемость (OS), снижают безрецидивную смертность (NRM, т.е. время до наступления смерти без рецидива/повторения симптомов) и уменьшают риск инфекции (например, инфекции цитомегаловирусом (CMV)) у пациента с обычным риском заболеть при получении трансплантата аллогенных гемопоэтических стволовых клеток (Nakasone *et al.* “CD34⁺ monocytes mobilized by G-CSF in donor PB and clinical outcomes after all-HCT from related donors,” Poster presented at 44th Annual Meeting of the European Society for Blood and Marrow Transplantation, March 18-21, 2018, Lisbon, Portugal.)

[0247] Соответственно, согласно определенным вариантам осуществления, раскрытые в настоящем документе способы лечения ассоциированного со стволовыми клетками нарушения у пациента-человека могут включать в себя введение пациенту путем инфузии терапевтически эффективного количества гемопоэтических стволовых клеток,

мобилизованных согласно одному из способов, раскрытых в настоящем документе, где мобилизованные гемопоэтические стволовые клетки содержат CD34^{dim} клетки, и лечение приводит к увеличенной OS, сниженной NRM и/или уменьшенному риску инфекции (например, инфекции CMV).

[0248] В дополнение, описанные в настоящем документе способы могут быть использованы для профилактики, снижения риска возникновения или снижения тяжести посттрансплантационной инфекции у нуждающегося в этом пациента. Способ может включать в себя введение пациенту путем инфузии терапевтически эффективного количества гемопоэтических стволовых клеток, где гемопоэтические стволовые клетки были мобилизованы из костного мозга донора-человека в периферическую кровь донора-человека в соответствии со способами, описанными в настоящем документе, например, путем введения донору-человеку (i) агониста CXCR2, выбранного из группы, состоящей из G α - β , G α - β T и их вариантов, в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 1000 мкг/кг и (ii) антагониста CXCR4. Согласно определенным вариантам осуществления, инфекция представляет собой инфекцию CMV.

[0249] В дополнение, настоящее раскрытие относится к способу профилактики, снижения риска возникновения или снижения тяжести реакции «трансплантат против хозяина» (GVHD) у нуждающегося в этом пациента, причем способ включает в себя введение пациенту путем инфузии терапевтически эффективного количества гемопоэтических стволовых клеток, где гемопоэтические стволовые клетки были мобилизованы из костного мозга донора-человека в периферическую кровь способами, описанными в настоящем документе, например, включающими в себя введение донору-млекопитающему агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

[0250] Согласно определенным вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, мобилизованные из костного мозга донора в периферическую кровь, содержат по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20% или по меньшей мере 20% или более CD34^{dim} клеток по сравнению с периферической кровью немобилизованного млекопитающего. Согласно определенным вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, мобилизованные из костного мозга донора в периферическую кровь, содержат приблизительно от 1% приблизительно до 5%, приблизительно от 1% приблизительно до 10%, приблизительно от 1% приблизительно до 15%, приблизительно от 1% приблизительно до 20%, приблизительно от 2% приблизительно до 25%, приблизительно от 2% приблизительно до 5%, приблизительно от 2% приблизительно до 10%, приблизительно от 2% приблизительно до 15%, приблизительно от 2% приблизительно до 20%, приблизительно от 2% приблизительно до 25%, приблизительно от 5% приблизительно до 10%, приблизительно от 5% приблизительно до 15%, приблизительно от 5% приблизительно до 20%, приблизительно от 5% приблизительно до 25%, приблизительно от 10% приблизительно до 15%, приблизительно от 10% приблизительно до 20%, приблизительно от 10%

приблизительно до 25%, приблизительно от 15% приблизительно до 20%, приблизительно от 15% приблизительно до 25% CD34^{dim} клеток по сравнению с периферической кровью немобилизованного млекопитающего.

[0251] Согласно определенным вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, мобилизованные из костного мозга донора в периферическую кровь, содержат по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере в 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 50 раз больше CD34^{dim} клеток по сравнению с периферической кровью немобилизованного млекопитающего. Согласно определенным вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, мобилизованные из костного мозга донора в периферическую кровь, содержат CD34^{dim} клетки с кратностью, большей приблизительно от 1,5 раза приблизительно до 30 раз, приблизительно от 5 раз приблизительно до 25 раз, приблизительно от 10 раз приблизительно до 20 раз или приблизительно от 12 раз приблизительно до 17 раз по сравнению с периферической кровью немобилизованного млекопитающего.

[0252] Согласно определенным вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, мобилизованные из костного мозга донора в периферическую кровь, содержат по меньшей мере 1%, по меньшей мере 2%, по меньшей мере 5%, по меньшей мере 10%, по меньшей мере 15%, по меньшей мере 20% или по меньшей мере 20% или более CD34^{dim} клеток, чем если бы гемопоэтические стволовые клетки были мобилизованы с использованием антагониста CXCR4 в отдельности. Согласно определенным вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, мобилизованные из костного мозга донора в периферическую кровь, содержат приблизительно от 1% приблизительно до 5%, приблизительно от 1% приблизительно до 10%, приблизительно от 1% приблизительно до 15%, приблизительно от 1% приблизительно до 20%, приблизительно от 2% приблизительно до 25%, приблизительно от 2% приблизительно до 5%, приблизительно от 2% приблизительно до 10%, приблизительно от 2% приблизительно до 15%, приблизительно от 2% приблизительно до 20%, приблизительно от 2% приблизительно до 25%, приблизительно от 5% приблизительно до 10%, приблизительно от 5% приблизительно до 15%, приблизительно от 5% приблизительно до 20%, приблизительно от 5% приблизительно до 25%, приблизительно от 10% приблизительно до 15%, приблизительно от 10% приблизительно до 20%, приблизительно от 10% приблизительно до 25%, приблизительно от 15% приблизительно до 20%, приблизительно от 15% приблизительно до 25% CD34^{dim} клеток, чем если бы гемопоэтические стволовые клетки были мобилизованы с использованием антагониста CXCR4 в отдельности.

[0253] Согласно определенным вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, мобилизованные из костного мозга донора в периферическую кровь, содержат по меньшей мере в 1,5 раза, по меньшей мере в 2 раза, по меньшей мере в 3 раза, по меньшей мере в 4 раза, по меньшей мере в 5 раз, по меньшей мере в 6 раз, по меньшей мере в 7 раз, по меньшей мере в 8 раз, по меньшей мере в 9 раз, по меньшей мере в 10 раз, по меньшей мере в 11 раз, по меньшей мере в 12 раз, по меньшей мере в 13 раз, по меньшей мере в 14 раз, по меньшей мере в 15 раз, по меньшей мере в 20 раз, по меньшей мере в 30 раз, по меньшей мере в 50 раз больше CD34^{dim} клеток, чем если бы гемопоэтические стволовые клетки были мобилизованы с использованием антагониста CXCR4 в отдельности. Согласно определенным вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники, мобилизованные из костного мозга донора в периферическую кровь, содержат CD34^{dim} клетки с кратностью, большей приблизительно от 1,5 раза приблизительно до 30 раз, приблизительно от 5 раз приблизительно до 25 раз, приблизительно от 10 раз приблизительно до 20 раз или приблизительно от 12 раз приблизительно до 17 раз, чем если бы гемопоэтические стволовые клетки были мобилизованы с использованием антагониста CXCR4 в отдельности.

Способы генетической модификации гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников

[0254] Перед введением путем инфузии в организм пациента, такой как пациент с одним или несколькими ассоциированными со стволовыми клетками нарушениями, описанными в настоящем документе, полученные от донора гемопоэтические стволовые клетки (или их потомки) могут быть генетически модифицированы, например, путем разрушения эндогенного гена. Эта стратегия может быть использована, например, для подавления экспрессии одного или нескольких генов главного комплекса гистосовместимости в гемопоэтической стволовой клетке, которая является аллогенной по отношению к пациенту, уменьшая тем самым вероятность отторжения трансплантата после трансплантации.

[0255] Для разрушения целевых генов в популяции клеток был разработан широкий набор методов. Согласно некоторым вариантам осуществления, один такой метод заключается в использовании системы коротких палиндромных повторов, регулярно расположенных группы (CRISPR)/Cas, системы, которая изначально возникла в качестве адаптивного механизма защиты от вирусной инфекции у бактерий и архей. Система CRISPR/Cas включает в себя палиндромные повторяющиеся последовательности в плазмидной ДНК и ассоциированную нуклеазу Cas9. Этот ансамбль из ДНК и белка управляет сайт-специфичным расщеплением ДНК последовательности-мишени путем включения на первом этапе чужеродной ДНК в локусы CRISPR. Полинуклеотиды, содержащие указанные чужеродные последовательности и повторяющиеся спейсерные элементы локуса CRISPR, в свою очередь транскрибируются в клетке хозяина с формированием направляющей РНК, которая затем ренатурирует последовательность-

мишень и определяет местонахождения нуклеазы Cas9 в этом сайте. Таким образом, в чужеродном полинуклеотиде может индуцироваться cas9-опосредуемое расщепление ДНК с высокой сайт-специфичностью, поскольку взаимодействие, которое приводит cas9 в близкий контакт с целевой молекулой ДНК управляется РНК:ДНК гибридизацией. В результате, теоретически может быть сконструирована система CRISPR/Cas для расщепления любой представляющей интерес целевой молекулы ДНК. Эта методика использовалась для редактирования геномов эукариот (Hwang *et al.* (2013) *Nature Biotechnology* 31:227, раскрытие которого включено в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки) и может быть использована в качестве эффективного средства сайт-специфичного редактирования геномов гемопоэтических стволовых клеток с целью расщепления ДНК, например, перед включением гена, кодирующего целевой белок. Использование CRISPR/Cas для модулирования экспрессии генов было описано, например, в документе US 8,697,359, раскрытие которого включено в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки. Альтернативные способы сайт-специфичного расщепления геномной ДНК перед включением представляющего интерес гена в гемопоэтической стволовой клетке включает в себя применение нуклеаз «цинковые пальцы» (ZFN) и эффекторных нуклеаз, подобных активаторам транскрипции (TALEN). В отличие от системы CRISPR/Cas, указанные ферменты не содержат направляющего полинуклеотида для определения местонахождения специфичной последовательности-мишени. Вместо этого специфичность мишени регулируется ДНК-связывающими доменами в указанных ферментах. Использование ZFN и TALEN для применений в редактировании генома описано, например, в документе Urnov *et al.* (2010) *Nature Reviews Genetics* 11:636; и в документе Joung *et al.* (2013) *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 14:49, раскрытие которых включено в настоящий документ посредством ссылки.

[0256] Дополнительные методики редактирования генома, которые могут быть использованы для включения полинуклеотидов, кодирующих целевые гены, в геном гемопоэтической стволовой клетки включают в себя использование мегануклеаз ARCUS™, которые могут быть рационально сконструированы с целью сайт-специфичного расщепления геномной ДНК. Использование указанных ферментов для включения генов, кодирующих целевые гены, в геном клетки млекопитающего обладает преимуществом по причине определенных структурно-функциональных взаимосвязей, которые были установлены для этих ферментов. Одноцепочечные мегануклеазы могут быть модифицированы по определенным положениям аминокислот с целью создания нуклеаз, которые селективно расщепляют ДНК в целевых положениях, делая возможной сайт-специфичное включение целевого гена, в ядерную ДНК гемопоэтической стволовой клетки. Указанные одноцепочечные нуклеазы были подробно описаны, например, в документах US 8,021,867 и US 8,445,251, раскрытие каждого из которых включено в настоящий документ во всей его полноте посредством ссылки.

Кинетика дозирования агониста CXCR2 и антагониста CXCR4

[0257] Для случаев, когда донору вводят и антагонист CXCR4 и агонист CXCR2, два

агента могут быть введены донору параллельно. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 и агонист CXCR2 могут быть комбинированы друг с другом и вводиться в одной и той же фармацевтической композиции. В качестве альтернативы, антагонист CXCR4 и агонист CXCR2 могут быть включены в состав различных фармацевтических композиций и вводиться донору по отдельности, но одновременно.

[0258] Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 вводят донору до введения агониста CXCR2. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 может быть введен донору приблизительно от 30 минут приблизительно до 180 минут до начала введения агониста CXCR2, например, приблизительно от 40 минут приблизительно до 160 минут, приблизительно от 50 минут приблизительно до 150 минут, приблизительно от 60 минут приблизительно до 140 минут, приблизительно от 70 минут приблизительно до 130 минут, приблизительно от 60 минут приблизительно до 120 минут, приблизительно от 70 минут приблизительно до 110 минут или приблизительно от 80 минут приблизительно до 100 минут (например, приблизительно за 30 минут, приблизительно за 35 минут, приблизительно за 40 минут, приблизительно за 45 минут, приблизительно за 50 минут, приблизительно за 55 минут, приблизительно за 60 минут, приблизительно за 65 минут, приблизительно за 70 минут, приблизительно за 75 минут, приблизительно за 80 минут, приблизительно за 85 минут, приблизительно за 90 минут, приблизительно за 95 минут, приблизительно за 100 минут, приблизительно за 105 минут, приблизительно за 110 минут, приблизительно за 115 минут, приблизительно за 120 минут, приблизительно за 125 минут, приблизительно за 130 минут, приблизительно за 135 минут, приблизительно за 140 минут, приблизительно за 145 минут, приблизительно за 150 минут, приблизительно за 155 минут, приблизительно за 160 минут, приблизительно за 165 минут, приблизительно за 170 минут, приблизительно за 175 минут или приблизительно за 180 минут до введения агониста CXCR2). Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 вводят донору приблизительно от 30 минут приблизительно до 60 минут до начала введения агониста CXCR2, (например, приблизительно за 30 минут, приблизительно за 35 минут, приблизительно за 40 минут, приблизительно за 45 минут, приблизительно за 50 минут, приблизительно за 55 минут или приблизительно за 60 минут до введения агониста CXCR2). Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 может быть введен донору приблизительно за 45 минут до введения агониста CXCR2.

[0259] Выделение популяции гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников может быть начато в диапазоне приблизительно от 10 минут приблизительно до 60 минут после завершения введения антагониста CXCR4 и агониста CXCR2 (например, приблизительно от 10 минут приблизительно до 1,9 часа, приблизительно от 20 минут приблизительно до 1,8 часа, приблизительно от 25 минут приблизительно до 1,7 часа, приблизительно от 30 минут приблизительно до 1,6 часа, приблизительно от 40 минут приблизительно до 1,5 часа (например, приблизительно через 10 минут, приблизительно через 15 минут, приблизительно через 20 минут, приблизительно

через 25 минут, приблизительно через 30 минут, приблизительно через 35 минут, приблизительно через 40 минут, приблизительно через 45 минут, приблизительно через 50 минут, приблизительно через 55 минут, приблизительно через 60 минут или приблизительно через 120 минут после завершения введения антагониста CXCR4 и агониста CXCR2). Согласно некоторым вариантам осуществления, выделение популяции гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников может быть начато приблизительно от 10 минут приблизительно до 20 минут после завершения введения антагониста CXCR4 и агониста CXCR2 (например, приблизительно через 10 минут, приблизительно через 11 минут, приблизительно через 12 минут, приблизительно через 13 минут, приблизительно через 14 минут, приблизительно через 15 минут, приблизительно через 16 минут, приблизительно через 17 минут, приблизительно через 18 минут, приблизительно через 19 минут или приблизительно через 20 минут после завершения введения антагониста CXCR4 и агониста CXCR2). Согласно некоторым вариантам осуществления, выделение популяции гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников начинается приблизительно через 15 минут после завершения введения антагониста CXCR4 и агониста CXCR2.

[0260] Согласно некоторым вариантам осуществления, популяцию гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников выделяют у донора в течение приблизительно от 15 минут приблизительно до 6 часов, например, приблизительно от 20 минут приблизительно до 4,5 часов, приблизительно от 30 минут приблизительно до 4 часов, приблизительно от 40 минут приблизительно до 3,5 часов, приблизительно от 50 минут приблизительно до 3 часов или приблизительно от 1 часа приблизительно до 2 часов (например, в течение приблизительно 15 минут, приблизительно 20 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 35 минут, приблизительно 40 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 50 минут, приблизительно 55 минут, приблизительно 60 минут, приблизительно 65 минут, приблизительно 70 минут, приблизительно 75 минут, приблизительно 80 минут, приблизительно 85 минут, приблизительно 90 минут, приблизительно 95 минут, приблизительно 100 минут, приблизительно 105 минут, приблизительно 110 минут, приблизительно 115 минут, приблизительно 120 минут, приблизительно 180 минут, приблизительно 240 минут, приблизительно 300 минут или приблизительно 360 минут). Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников может быть выделена у донора в течение приблизительно от 30 минут приблизительно до 1 часа (например, в течение приблизительно 30 минут, приблизительно 35 минут, приблизительно 40 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 50 минут, приблизительно 55 минут или приблизительно 60 минут).

[0261] Согласно некоторым вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть собраны путем афереза. Согласно некоторым вариантам осуществления, гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники могут быть собраны путем забора периферической крови у донора (т.е., субъекта).

Пути введения агонистов CXCR2 и антагонистов CXCR4

[0262] Антагонисты CXCR4 и агонисты CXCR2, описанные в настоящем документе, могут быть введены пациенту посредством целого ряда путей введения, таких как внутривенный, подкожный, внутримышечный или парентеральный. Наиболее подходящий путь введения в любом конкретном случае будет зависеть от конкретного вводимого средства, пациента, способов приготовления лекарственных форм, способов введения (например, времени введения и пути введения), возраста пациента, массы тела, пола, тяжести подлежащих лечению заболеваний, рациона пациента и скорости выведения у пациента. Предпочтительно, агонист CXCR2 (например, Gro- β , Gro- β T или его вариант) может быть введен донору внутривенно. В таких условиях агонисты CXCR2, такие как описанные в настоящем документе, приводят к быстрому увеличению популяций клеток, которые обогащены CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками (гемопозитическими клетками), и снижают мобилизацию других типов клеток, таких как лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты и моноциты. Это свойство более подробно описано ниже в Примере 1.

Фармацевтические композиции

[0263] Каждый из агонистов CXCR2 и антагонистов CXCR4, предусмотренных настоящим документом, может быть включен в состав фармацевтической композиции для введения субъекту, такому как субъект-млекопитающее (например, субъект-человек). Например, настоящим документом предусмотрены фармацевтические композиции, содержащие агонист CXCR2 и/или антагонист CXCR4 в смеси с одним или несколькими подходящими разбавителями, носителями и/или наполнителями. Фармацевтические композиции могут включать в себя стерильные водные суспензии. Общепринятые методики и ингредиенты для выбора и приготовления подходящих композиций описаны, например, в документах Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2012, 22nd ed.) и The United States Pharmacopeia: The National Formulary (2015, USP 38 NF 33), раскрытие которых включено во всей их полноте в настоящий документ посредством ссылки.

[0264] Фармацевтическую композицию может быть введена субъекту, такому как субъект-человек, отдельно или в сочетании с фармацевтически приемлемыми носителями, соотношения которых могут определяться количеством активного фармацевтического ингредиента (т.е., агониста CXCR2 и/или антагониста CXCR4), выбранного пути введения и стандарта фармацевтической практики.

Введение и дозирование агонистов CXCR2 и/или антагонистов CXCR4

[0265] Предусмотренные агонисты CXCR2 и антагонисты CXCR4 могут быть введены субъекту, такому как субъект-млекопитающее (например, субъект-человек), посредством одного или нескольких путей введения. Например, предусмотренные агонисты CXCR2 и антагонисты CXCR4 могут быть введены субъекту в том числе посредством внутривенной, интраперитонеальной, внутримышечной, интраартериальной или подкожной инфузии.

[0266] Предусмотренные агонисты CXCR2 и антагонисты CXCR4 могут быть введены субъекту в виде одной или нескольких доз. Например, агонист CXCR2 и/или

антагонист CXCR4 могут быть введены в виде однократной дозы или в виде двух, трех, четырех, пяти или нескольких доз. При введении множества доз, последующие дозы могут быть введены в течение тех же суток или через одни или несколько суток, недель, месяцев или лет после введения первоначальной дозы. Например, предусмотренные агонисты CXCR2 и антагонисты CXCR4, описанные в настоящем документе, могут быть введены субъекту, такому как субъект-человек, один или несколько раз в сутки, в неделю, в месяц или в год, в зависимости от таких факторов, как например возраст субъекта, масса тела, пол, рацион субъекта и скорость выведения у субъекта. Согласно определенным вариантам осуществления, каждый из предусмотренных агонистов CXCR2 и антагонистов CXCR4 вводят в одной дозе один в сутки.

[0267] Гемопозитические стволовые клетки или клетки-предшественники и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены субъекту в виде одной или нескольких доз. При введении множества доз, последующие дозы могут быть введены через одни или несколько суток, недель, месяцев или лет после введения первоначальной дозы. Например, гемопозитические стволовые клетки и фармацевтические композиции, описанные в настоящем документе, могут быть введены субъекту, такому как субъект-человек, страдающему одним или несколькими заболеваниями, состояниями или нарушениями, описанными в настоящем документе, один или несколько раз в сутки, в неделю, в месяц или в год, в зависимости от таких факторов, как например возраст субъекта, масса тела, пол, тяжесть подлежащих лечению заболеваний, рацион субъекта и скорость выведения у субъекта.

ПРИМЕРЫ

[0268] Последующие примеры представлены с целью снабдить средних специалистов в данной области техники описанием того, как композиции и способы, описанные в настоящем документе, могут быть использованы, осуществлены и оценены, и предназначены исключительно с целью иллюстрации настоящего изобретения и не предназначены для ограничения объема того, что авторы настоящего изобретения рассматривают как их изобретение.

Пример 1. Эффекты G α - β T на мобилизацию гемопозитических стволовых клеток у мышей и макак-резус

[0269] Мобилизованные в периферическую кровь трансплантаты являются в настоящее время основным источником гемопозитических стволовых клеток и клеток-предшественников (HSPC) и для аутотрансплантации, и для аллотрансплантации. Наиболее часто используемым клиническим протоколом мобилизации гемопозитических стволовых клеток является введение Филграстима (G-CSF) в течение 5 суток. Эта схема, требующая ежесуточных инъекций, была ассоциирована с болью в костях и часто приводила к непредсказуемо низкой эффективности. Быстрый способ мобилизации, который в идеале требует лишь однократного воздействия и характеризуется устойчивой и предсказуемой кинетикой, стал бы значительным улучшением текущего стандарта лечения. У мышей, уникальный агонист CXCR2, G α - β T, индуцирует быструю мобилизацию стволовых клеток

и клеток-предшественников спустя 15 минут после однократной инъекции. При совместном введении с плериксафором (AMD3100), ингибитором CXCR4, наблюдается синергичный рост результатов мобилизации, и трансплантаты обогащены эффективно трансплантируемыми стабильными гемопоэтическими стволовыми клетками (см., например, Фиг. 1A; LT-HSC=Lin⁻c-kit⁺Sca-1⁺CD150⁺CD48⁺). Трансплантаты, содержащие клетки, мобилизованные Gro-β T и плериксафором, на 16 неделю приводят к более высоким показателям конкурентной репопуляции (CRU), чем трансплантаты, содержащие клетки, мобилизованные G-CSF в отдельности (Фиг. 1B).

[0270] В данном примере, данные приведены с целью демонстрации того, что комбинированное лечение Gro-β T и AMD3100 приводит к значительно усиленной мобилизации CD34⁺ клеток и увеличению колониеобразующих единиц (КОЕ) по сравнению с таковыми, полученными для AMD3100 в отдельности, у отличных от человекообразных приматов (NHP).

[0271] Мобилизацию гемопоэтических стволовых клеток исследовали у макак-резус с использованием Gro-β T и плериксафора (также называемого AMD3100), как описано ниже.

Способы

[0272] Самцов макак-резус обрабатывали AMD3100 в отдельности или в комбинации с Gro-β T. Кровь собирали непосредственно до и спустя 0,5, 1, 2, 4 и 24 часа после обработки и анализировали методом многоцветной проточной цитометрии для количественной оценки числа HSPC. Дополнительные аликвоты мобилизованной крови помещали в планшет с метилцеллюлозой, и подсчитывали КОЕ спустя 7 суток.

Результаты

[0273] На Фиг. 2A представлен профиль фармакокинетики для разных доз Gro-β T после внутривенного введения макакам-резус. На Фиг. 2B представлен профиль фармакокинетики для разных доз Gro-β T после подкожного введения макакам-резус. Во всех экспериментах, Gro-β T вводили субъектам параллельно с плериксафором.

[0274] Как представлено на Фиг. 3-6, Gro-β T и AMD3100 мобилизуют лейкоциты в периферическую кровь. Животных мобилизовали AMD3100 в отдельности или в комбинации с Gro-β T. Периферическую кровь собирали в указанные моменты времени, и подсчитывали лейкоциты на гемоанализаторе HESKA. Определяли общее число лейкоцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов в мкл периферической крови. Данные, представленные на Фиг. 2-5, выражены в виде «среднее±стандартная ошибка среднего» и представлены для группы из 5 животных. Статистический уровень значимости определяли на основании двухфакторного дисперсионного анализа с применением апостериорного критерия множественного сравнения Даннетта (** p<0,01).

[0275] Важно отметить, что как представлено на Фиг. 7 и 8, Gro-β T и AMD3100 индуцируют устойчивую мобилизацию CD34⁺ клеток в периферическую кровь. Данные, представленные на Фиг. 7 и 8, включают в себя процентное содержание в цельной крови, рассчитанное для CD34⁺ гемопоэтических клеток и клеток-предшественников для каждой

группы, получавшей лечение. Абсолютное число и кратность изменения CD34⁺ клеток в мкл периферической крови количественно оценивали с использованием одноплатформенного количественного метода. Данные, представленные на Фиг. 7 и 8, выражены в виде «среднее±стандартная ошибка среднего» и представлены для группы из 5 животных. Статистический уровень значимости определяли на основании двухфакторного дисперсионного анализа с применением апостериорного критерия множественного сравнения Даннетта (* p<0,05, ** p<0,01, **** p<0,0001).

[0276] Кроме того, как представлено на Фиг. 9 и 10, CD34⁺ клетки, мобилизованные в ответ на Gro-β T+AMD3100, обогащены примитивными CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ стволовыми клетками и клетками-предшественниками. Данные, представленные на Фиг. 9 и 10, включают в себя процентное содержание в цельной крови, рассчитанное для CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ гемопоэтических клеток и клеток-предшественников для каждой группы, получавшей лечение. Представлено абсолютное число и кратность изменения CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток в мкл периферической крови. Данные, представленные на Фиг. 9 и 10, выражены в виде «среднее±стандартная ошибка среднего» и представлены для группы из 5 животных. Статистический уровень значимости определяли на основании двухфакторного дисперсионного анализа с применением апостериорного критерия множественного сравнения Даннетта (* p<0,05, **p<0,01, *** p<0,001, **** p<0,0001).

[0277] Кроме того, как представлено на Фиг. 11, Gro-β T и AMD3100 мобилизуют гемопоэтические стволовые клетки и клетки-предшественники с потенциалом к формированию колоний. Число КОЕ на мл периферической крови подсчитывали спустя 7 суток в культуре с метилцеллюлозой. Данные, представленные на Фиг. 11, выражены в виде «среднее±стандартная ошибка среднего» и представлены для группы из 3-5 животных. Статистический уровень значимости определяли на основании двухфакторного дисперсионного анализа с применением апостериорного критерия множественного сравнения Даннетта (* p<0,05). После обработки Gro-β T и AMD3100, соотношение MMP-9 и TIMP-1 было дополнительно повышено (Фиг. 12-14).

[0278] Дополнительные данные, обобщающие данные по мобилизации у макак-резус CD34⁺ клеток (например, CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток) с использованием разных доз Gro-β T и AMD3100, представлены ниже в Таблицах 8-11. В Таблицах 8-11 количества приведены с использованием следующей формы записи: «медианное значение (минимальное наблюдаемое значение - максимальное наблюдаемое значение)».

Таблица 8. Мобилизационный ответ, наблюдаемый у макак-резус после введения плериксафора (1 мг/кг, подкожно)

| Тип клеток | Количество клеток, наблюдаемое спустя 4 часа после п/к введения AMD3100 | Соотношение количества CD34 ⁺ клеток к популяциям других клеток | Соотношение количества CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток к популяциям других клеток | Кратность увеличения относительно исходного уровня после п/к введения AMD3100 | Соотношение кратности увеличения CD34 ⁺ клеток к популяциям других клеток | Соотношение кратности увеличения CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток к популяциям других клеток |
|---|---|--|--|---|--|--|
| CD34 ⁺ | 41054 (23012-58496) | -- | 0,352 (0,259-0,551) | 9,1 (7,8-16,5) | -- | 1,4 (0,6-2,6) |
| CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD54RA ⁻ | 14820 (6123-17893) | 2,838 (1,816-3,864) | -- | 14,9 (5,3-23,3) | 0,7 (0,4-1,7) | -- |
| Лейкоциты | 3,90E+07 (3,16-4,97E+07) | 0,0009 (0,0006-0,0012) | 0,0003 (0,0002-0,0004) | 2,3 (1,6-4,6) | 2,3 (1,6-4,6) | 3,7 (1,0-7,9) |
| Нейтрофилы | 2,10E+07 (1,61-3,31E+07) | 0,0015 (0,0011-0,0021) | 0,0006 (0,0004-0,0007) | 5,0 (3,0-14,0) | 2,1 (0,6-3,6) | 3,0 (0,4-6,2) |
| Лимфоциты | 1,35E+07 (1,12-1,62E+07) | 0,0025 (0,0020-0,0043) | 0,0011 (0,0005-0,0013) | 2,5 (1,3-3,1) | 4,0 (2,9-8,2) | 5,7 (2,4-14,0) |
| Моноциты | 3,10E+06 (1,55-4,93E+06) | 0,0111 (0,0047-0,0377) | 0,0039 (0,0020-0,0115) | 7,9 (5,4-14,1) | 1,2 (0,6-2,0) | 1,6 (0,7-3,5) |

Таблица 9. Мобилизационный ответ, наблюдаемый у макак-резус после введения G α - β T (450 мкг/кг, внутривенно) и плериксафора (1 мг/кг, подкожно)

| Тип клеток | Количество клеток, наблюдаемое спустя 4 часа после в/в введения Gro-β Т в дозе 450 мкг/кг | Соотношение количества CD34 ⁺ клеток к популяциям других клеток | Соотношение количества CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток к популяциям других клеток | Кратность увеличения относительно исходного уровня после в/в введения Gro-β Т в дозе 450 мкг/кг | Соотношение кратности увеличения CD34 ⁺ клеток к популяциям других клеток | Соотношение кратности увеличения CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток к популяциям других клеток |
|---|---|--|--|---|--|--|
| CD34 ⁺ | 47194 (38004-103119) | -- | 0,676 (0,393-0,745) | 21,7 (11,2-27,2) | -- | 1,2 (1,1-4,8) |
| CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD54RA ⁻ | 25701 (16770-76870) | 1,479 (1,341-2,545) | -- | 30,7 (18,3-73,9) | 0,8 (0,2-0,9) | -- |
| Лейкоциты | 3,84E+07 (2,72-5,27E+07) | 0,0014 (0,0008-0,0021) | 0,0009 (0,0003-0,0016) | 3,8 (2,7-5,4) | 5,1 (3,4-6,9) | 6,0 (5,5-26,9) |
| Нейтрофилы | 1,79E+07 (1,03-2,44E+07) | 0,0036 (0,0018-0,0058) | 0,0024 (0,0007-0,0043) | 3,4 (3,1-5,2) | 6,4 (2,1-8,1) | 8,2 (3,5-22,0) |
| Лимфоциты | 1,76E+07 (0,8-2,39E+07) | 0,0031 (0,0021-0,0094) | 0,0021 (0,0008-0,0069) | 3,2 (2,0-5,4) | 5,7 (4,8-8,4) | 9,3 (5,6-37,0) |
| Моноциты | 5,48E+06 (3,54-5,99E+06) | 0,0118 (0,0071-0,0174) | 0,0073 (0,0028-0,0130) | 11,7 (8,7-21,1) | 1,6 (1,1-2,3) | 1,9 (1,5-8,5) |

Таблица 10. Мобилизационный ответ, наблюдаемый у макак-резус после введения Gro-β Т (450 мкг/кг, подкожно) и плериксафора (1 мг/кг, подкожно)

| Тип клеток | Количество клеток, наблюдаемое спустя 6 часов после п/к введения Gro-β T в дозе 450 мкг/кг | Соотношение количества CD34 ⁺ клеток к популяциям других клеток | Соотношение количества CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток к популяциям других клеток | Кратность увеличения относительно исходного уровня после п/к введения Gro-β T в дозе 450 мкг/кг | Соотношение кратности увеличения CD34 ⁺ клеток к популяциям других клеток | Соотношение кратности увеличения CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток к популяциям других клеток |
|---|--|--|--|---|--|--|
| CD34 ⁺ | 41178 (19413-72140) | -- | 0,359 (0,318-0,441) | 6,3 (4,8-13,2) | -- | 1,0 (1,0-1,3) |
| CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD54RA ⁻ | 14782 (6177-31841) | 2,786 (2,266-3,143) | -- | 6,6 (6,1-13,6) | 1,0 (0,8-1,0) | -- |
| Лейкоциты | 6,31E+07 (5,83-6,88E+07) | 0,0007 (0,0003-0,0011) | 0,0003 (0,0001-0,0005) | 5,4 (4,8-5,8) | 1,3 (0,9-2,3) | 1,4 (1,1-2,3) |
| Нейтрофилы | 4,00E+07 (3,64-4,98E+07) | 0,0011 (0,0004-0,0018) | 0,0004 (0,0001-0,0008) | 5,6 (4,8-6,1) | 1,3 (0,8-2,4) | 1,4 (1,0-2,4) |
| Лимфоциты | 1,85E+07 (1,57-1,97E+07) | 0,0022 (0,0012-0,0037) | 0,0008 (0,0004-0,0016) | 4,5 (3,9-5,7) | 1,4 (1,2-2,3) | 1,6 (1,5-2,4) |
| Моноциты | 2,23E+06 (2,05-2,60E+06) | 0,0185 (0,0075-0,0352) | 0,0066 (0,0024-0,0155) | 9,7 (7,4-17,1) | 0,7 (0,6-0,8) | 0,8 (0,7-0,8) |

Таблица 11. Мобилизационный ответ, наблюдаемый у макак-резус после введения Gro-β T (1,2 мг/кг, подкожно) и плериксафора (1 мг/кг, подкожно)

| Тип клеток | Количество клеток, наблюдаемое спустя 4 часа после п/к введения Gro-β Т в дозе 1,2 мг/кг | Соотношение количества CD34 ⁺ клеток к популяциям других клеток | Соотношение количества CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток к популяциям других клеток | Кратность увеличения относительно исходного уровня после п/к введения Gro-β Т в дозе 1,2 мг/кг | Соотношение кратности увеличения CD34 ⁺ клеток к популяциям других клеток | Соотношение кратности увеличения CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD45RA ⁻ клеток к популяциям других клеток |
|---|--|--|--|--|--|--|
| CD34 ⁺ | 36219 (26331-71704) | -- | 0,449 (0,278-0,548) | 12,0 (7,2-15,0) | -- | 1,3 (0,8-1,9) |
| CD34 ⁺ CD90 ⁺ CD54RA ⁻ | 17471 (7645-25964) | 2,232 (1,826-3,594) | -- | 13,1 (10,3-23,9) | 0,8 (0,5-1,3) | -- |
| Лейкоциты | 4,94E+07 (4,07-6,66E+07) | 0,0008 (0,0005-0,0011) | 0,0003 (0,0001-0,0005) | 5,7 (4,5-9,7) | 1,8 (1,4-2,7) | 2,5 (1,1-4,2) |
| Нейтрофилы | 3,23E+07 (2,31-3,52E+07) | 0,0013 (0,0008-0,0023) | 0,0006 (0,0002-0,0008) | 9,7 (5,5-15,1) | 1,2 (0,7-1,9) | 1,6 (0,7-2,6) |
| Лимфоциты | 1,36E+07 (0,66-2,91E+07) | 0,0024 (0,0019-0,0068) | 0,0010 (0,0005-0,0037) | 3,3 (1,7-5,2) | 3,6 (2,4-8,9) | 4,9 (2,0-12,0) |
| Моноциты | 4,08E+06 (1,16-5,37E+06) | 0,0130 (0,0068-0,0237) | 0,0052 (0,0029-0,0078) | 13,7 (7,2-23,2) | 0,8 (0,5-2,1) | 1,1 (0,6-2,8) |

Выводы

[0279] Однократная обработка Gro- β T в комбинации с AMD3100 индуцирует устойчивую мобилизацию стволовых клеток и клеток-предшественников спустя 4 часа после введения отличным от человекообразных приматам. Кроме того, обработка Gro- β T в комбинации с AMD3100 приводит к 2-3-кратному увеличению CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ стволовых клеток и клеток-предшественников по сравнению с обработкой AMD3100 в отдельности, что свидетельствует о значительном улучшении качества трансплантата.

[0280] Кроме того, как следует из этих данных, обработка Gro- β T в комбинации с AMD3100 может обеспечивать более устойчивую и безопасную альтернативу обработке G-CSF для аутотрансплантатов и аллотрансплантатов, включая такие заболевания, как серповидно-клеточная анемия (SCD) и рассеянный склероз (MS), при которых G-CSF противопоказан или ассоциирован с побочными эффектами.

Пример 2. Определение применимости популяции гемопоэтических стволовых клеток, мобилизованных агонистом CXCR2 и/или антагонистом CXCR4, для наращивания *ex vivo* и/или терапевтического применения

[0281] С использованием композиций и способов, описанных в настоящем документе, специалист в данной области техники может мобилизовать популяцию гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников у донора-млекопитающего, такого как донор-человек. Согласно некоторым вариантам осуществления, специалист может вводить антагонист CXCR4 и агонист CXCR2 в количествах, достаточных для индукции высвобождения популяции гемопоэтических стволовых клеток в циркулирующую периферическую кровь, снижая при этом мобилизацию других клеток гемопоэтического происхождения, таких как лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты и моноциты.

[0282] При введении антагониста CXCR4 в комбинации с агонистом CXCR2, врач может вводить донору два агента одновременно или в разное время. Согласно некоторым вариантам осуществления, антагонист CXCR4 может быть введен донору в диапазоне приблизительно от 30 минут приблизительно до 180 минут до введения агониста CXCR2, например, приблизительно от 40 минут приблизительно до 160 минут, приблизительно от 50 минут приблизительно до 150 минут, приблизительно от 60 минут приблизительно до 140 минут, приблизительно от 70 минут приблизительно до 130 минут, приблизительно от 60 минут приблизительно до 120 минут, приблизительно от 70 минут приблизительно до 110 минут или приблизительно от 80 минут приблизительно до 100 минут (например, приблизительно за 30 минут, приблизительно за 35 минут, приблизительно за 40 минут, приблизительно за 45 минут, приблизительно за 50 минут, приблизительно за 55 минут, приблизительно за 60 минут, приблизительно за 65 минут, приблизительно за 70 минут, приблизительно за 75 минут, приблизительно за 80 минут, приблизительно за 85 минут, приблизительно за 90 минут, приблизительно за 95 минут, приблизительно за 100 минут, приблизительно за 105 минут, приблизительно за 110 минут, приблизительно за 115 минут, приблизительно за 120 минут, приблизительно за 125 минут, приблизительно за 130 минут,

приблизительно за 135 минут, приблизительно за 140 минут, приблизительно за 145 минут, приблизительно за 150 минут, приблизительно за 155 минут, приблизительно за 160 минут, приблизительно за 165 минут, приблизительно за 170 минут, приблизительно от 175 минут или приблизительно за 180 минут до введения агониста CXCR2).

[0283] Для оценки эффективности схемы мобилизации, после введения агониста CXCR2 и/или антагониста CXCR4 у субъекта может быть отобран образец периферической крови. Затем, образец может быть охарактеризован, например, путем получения значений, заложенных для каждого одного или нескольких параметров образца, таких как параметр, перечисленный в Таблице 2. Иллюстративными параметрами, которые могут быть использованы для оценки эффективности схемы мобилизации гемопоэтических стволовых клеток, являются соотношения гемопоэтических стволовых клеток и клеток других типов, таких как лейкоциты, нейтрофилы, лимфоциты и моноциты, а также относительная встречаемость гемопоэтических стволовых клеток в образце. Значения, заложенные для указанных параметров, могут быть получены, например, с использованием известных из уровня техники методов иммунофенотипирования, таких как методики проточной цитометрии и сортировки флуоресцентно-активированных клеток (FACS).

[0284] При получении и анализе значений, заложенных для более чем одного параметра, перечисленного в Таблице 2, можно анализировать комбинацию параметров. Согласно некоторым вариантам осуществления, можно анализировать соотношение гемопоэтических стволовых клеток и лейкоцитов, соотношение гемопоэтических стволовых клеток и нейтрофилов, соотношение гемопоэтических стволовых клеток и лимфоцитов, соотношение гемопоэтических стволовых клеток и моноцитов и/или относительную встречаемость гемопоэтических стволовых клеток в образце, полученном из периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и/или антагониста CXCR4. Можно анализировать, например, комбинацию параметров, представленную в любой из Таблиц 3-6.

[0285] После получения значений, заложенных для каждого из одного или нескольких параметров, затем можно сравнить заложенное значение (значения) с референсным критерием для каждого параметра. При удовлетворении референсному критерию (например, если соотношение гемопоэтических стволовых клеток и другого типа гемопоэтических клеток достаточно высок, или если относительная встречаемость гемопоэтических стволовых клеток в образце, полученном из периферической крови донора, достаточно высока), клетки могут быть изъяты для наращивания *ex vivo* и/или для терапевтического применения.

Пример 3. Лечение гематологического нарушения путем введения трансплантата гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников.

[0286] С использованием композиций и способов, описанных в настоящем документе, специалист в данной области техники может лечить ассоциированное со стволовыми клетками нарушение, такое как гематологическую патологию, описанную в настоящем документе, путем введения пациенту трансплантата гемопоэтических

стволовых клеток или клеток-предшественников. Например, специалист может идентифицировать человека-донора гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников как отвечающего с большой вероятностью на схему мобилизации, изложенную в Примере 1, и может затем мобилизовать популяцию гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников, например, как представлено в Примере 2. После мобилизации, врач может выделить у донора популяцию гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников. Выделение клеток может быть начато, например, в диапазоне приблизительно от 10 минут приблизительно до 60 минут после завершения введения антагониста CXCR4 и/или агониста CXCR2, например, в диапазоне приблизительно от 15 минут приблизительно до 55 минут, приблизительно от 20 минут приблизительно до 50 минут, приблизительно от 25 минут приблизительно до 45 минут или приблизительно от 30 минут приблизительно до 40 минут после завершения введения указанных агентов (например, приблизительно через 10 минут, приблизительно через 15 минут, приблизительно через 20 минут, приблизительно через 25 минут, приблизительно через 30 минут, приблизительно через 35 минут, приблизительно через 40 минут, приблизительно через 45 минут, приблизительно через 50 минут, приблизительно через 55 минут или приблизительно через 60 минут после завершения введения антагониста CXCR4 и агониста CXCR2).

[0287] Процедура выделения может проводиться в течение приблизительно от 15 минут приблизительно до 6 часов, например, в течение приблизительно от 20 минут приблизительно до 4,5 часов, приблизительно от 30 минут приблизительно до 4 часов, приблизительно от 40 минут приблизительно до 3,5 часа, приблизительно от 50 минут приблизительно до 3 часов или приблизительно от 1 часа приблизительно до 2 часов (например, в течение приблизительно 15 минут, приблизительно 20 минут, приблизительно 30 минут, приблизительно 35 минут, приблизительно 40 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 50 минут, приблизительно 55 минут, приблизительно 60 минут, приблизительно 65 минут, приблизительно 70 минут, приблизительно 75 минут, приблизительно 80 минут, приблизительно 85 минут, приблизительно 90 минут, приблизительно 95 минут, приблизительно 100 минут, приблизительно 105 минут, приблизительно 110 минут, приблизительно 115 минут или приблизительно 120 минут). Согласно некоторым вариантам осуществления, популяция гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников может быть выделена у донора в течение приблизительно от 30 минут приблизительно до 1 часа (например, в течение приблизительно 30 минут, приблизительно 35 минут, приблизительно 40 минут, приблизительно 45 минут, приблизительно 50 минут, приблизительно 55 минут или приблизительно 60 минут).

[0288] После процесса выделения, пациенту может быть произведено введение путем инфузии (например, внутривенной инфузии) мобилизованных и выделенных гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников. Пациент может являться донором или может являться пациентом, который является сингенным по

антигенам HLA по отношению к донору, снижая тем самым вероятность отторжения трансплантата. Пациентом может являться пациент, который страдает, например, злокачественной опухолью, такой как злокачественная опухоль системы крови описанная в настоящем документе. В дополнение и в качестве альтернативы, пациентом может являться пациент, который страдает аутоиммунным заболеванием или метаболическим нарушением, описанным в настоящем документе. Врач может вводить пациенту мобилизованные и выделенные гемопоэтические стволовые клетки или клетки-предшественники, например, в дозе от 1×10^3 до 1×10^9 гемопоэтических стволовых клеток на кг (например, приблизительно от 1×10^5 CD34⁺ клеток/кг приблизительно до 1×10^7 CD34⁺ клеток/кг, приблизительно от 2×10^5 CD34⁺ клеток/кг приблизительно до 9×10^6 CD34⁺ клеток/кг, приблизительно от 3×10^5 CD34⁺ клеток/кг приблизительно до 8×10^6 CD34⁺ клеток/кг, приблизительно от 4×10^5 CD34⁺ клеток/кг приблизительно до 7×10^6 CD34⁺ клеток/кг, в зависимости от различных факторов, таких как возраст пациента, масса пациента и тяжесть подвергаемого лечению заболевания.

[0289] Врач может отслеживать приживание трансплантата гемопоэтических стволовых клеток, например, путем отбора у пациента образца крови и определения увеличения концентрации гемопоэтических стволовых клеток или клеток гемопоэтического происхождения (таких как мегакарициты, тромбоциты, тромбоциты, эритроциты, тучные клетки, миелобласты, базофилы, нейтрофилы, эозинофилы, микроглия, гранулоциты, моноциты, остеокласты, антиген-презентирующие клетки, макрофаги, дендритные клетки, естественные киллеры, Т-лимфоциты и В-лимфоциты) после введения трансплантата. Этот анализ может быть проведен в диапазоне, например, приблизительно от 1 часа приблизительно до 6 месяцев, приблизительно от 2 часов приблизительно до 5 месяцев, приблизительно от 3 часов приблизительно до 4 месяцев, приблизительно от 4 часов приблизительно до 3 месяцев, приблизительно от 10 часов приблизительно до 7 суток, приблизительно от 24 часов приблизительно до 96 часов или более после терапии путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (например, через 1 часа, 2 часа, 3 часа, 4 часа, 5 часов, 6 часов, 7 часов, 8 часов, 9 часов, 10 часов, 11 часов, 12 часов, 13 часов, 14 часов, 15 часов, 16 часов, 17 часов, 18 часов, 19 часов, 20 часов, 21 час, 22 часа, 23 часа, 24 часа, 2 суток, 3 суток, 4 суток, 5 суток, 6 суток, 7 суток, 2 недели, 3 недели, 4 недели, 5 недель, 6 недель, 7 недель, 8 недель, 9 недель, 10 недель, 11 недель, 12 недель, 13 недель, 14 недель, 15 недель, 16 недель, 17 недель, 18 недель, 19 недель, 20 недель, 21 неделю, 22 недели, 23 недели, 24 недели или более). Обнаружение того, что концентрация гемопоэтических стволовых клеток или клеток гемопоэтического происхождения увеличивается (например, на 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 6%, 7%, 8%, 9%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100%, 200%, 500% или более) после трансплантационной терапии относительно концентрации соответствующего типа клеток до трансплантационной терапии указывает на то, что терапии путем трансплантации гемопоэтических стволовых клеток или клеток-предшественников эффективна при лечении ассоциированного со стволовыми клетками нарушения.

Пример 4: Мобилизация CD34^{dim} клеток с использованием агониста CXCR2 и/или антагониста CXCR4

[0290] В данном Примере представлены данные для демонстрации того, что комбинированная терапия Gro-β T и AMD3100 (плериксафор) приводит к значительному усилению мобилизации CD34^{dim} клеток по сравнению с мобилизацией, достигаемой AMD3100 в отдельности, у отличных от человекообразных приматов (NHP).

[0291] Клетки были мобилизованы в соответствии со способом, описанным в Примере 1. Образец периферической крови анализировали с использованием проточной цитометрии на присутствие маркеров CD34, CD11b, CD14, CD16, CD45 и SSC.

[0292] Как представлено на Фиг. 15, внутривенное введение 450 мкг/кг Gro-β T и подкожное введение 1 мг/кг AMD3100 неожиданно приводит к мобилизации популяции CD34^{dim} CD11b⁺ клеток. Субпопуляциями в рамках этой популяции являются CD14⁺ CD16⁺, CD14⁻ CD16⁻ клетки и их комбинации. На Фиг. 16 показано, что мобилизация CD34^{dim} клеток значительно усилена после введения комбинации Gro-β T и AMD3100 по сравнению с AMD3100 в отдельности.

Пример 5: Gro-β T в комбинации с AMD3100 мобилизует иммуносупрессорные моноциты, которые ингибируют реакцию «трансплантат против хозяина»

[0293] В данном Примере показано, что комбинированное лечение Gro-β T и AMD3100 (плериксафор) приводит к значительному усилению мобилизации CD34^{dim} клеток, характеризующихся иммуносупрессорными свойствами, и что трансплантация этой популяции клеток приводит к значительному снижению частоты возникновения острой реакции «трансплантат против хозяина» (aGVHD) на мышинной модели GVHD после ксенотрансплантации, по сравнению с трансплантацией мононуклеарных клеток периферической крови с меньшей концентрацией CD34^{dim} клеток.

[0294] Макак-резус обрабатывали Gro-β T, AMD3100, Gro-β T и AMD3100 или G-CSF в отдельности. Образец периферической крови анализировали с использованием проточной цитометрии. У животных, мобилизованных Gro-β T и AMD3100, обнаруживали более чем 15-кратное увеличение числа CD34^{dim} клеток относительно исходного уровня спустя 4 часа после обработки ($p < 0,0001$, $n = 13$, Фиг. 17). В качестве сравнения, у животных, мобилизованных G-CSF в отдельности, обнаруживали лишь приблизительно 9-кратное увеличение числа CD34^{dim} клеток относительно исходного уровня спустя 4 часа после введения последней дозы G-CSF ($p < 0,0001$, $n = 3$, Фиг. 17).

[0295] Кроме того, композиция немобилизованных клеток и трансплантатов, мобилизованных G-CSF, Gro-β T и AMD3100 и AMD3100 в отдельности представлена на Фиг. 18. Как показано, для трансплантатов, мобилизованных с использованием Gro-β T и AMD3100, обнаружено 3-кратное увеличение числа CD34^{dim} клеток и 3-кратное увеличение T-клеток по сравнению с трансплантатами, мобилизованными с использованием G-CSF.

[0296] Для определения, обладают ли CD34^{dim} клетки иммуносупрессорными свойствами, их фракционировали из периферической крови макак-резус, обработанных Gro-β T и AMD3100. CD34^{dim} клетки культивировали совместно с мечеными сложным

сукцинимидиловым эфиром карбоксифлуоресцеина (CFSE) аутологичными Т-клетками, стимулированными *in vitro* анти-CD2/CD3/CD28 микрогранулами. Как представлено на Фиг. 19, мобилизованные Gro-β Т и AMD3100 CD34^{dim} клетки супрессировали пролиферацию Т-клеток, измеренную путем окрашивания CFSE спустя 4 суток.

[0297] Для оценки, могут ли указанные иммуносупрессорные клетки предупреждать GVHD, авторами изобретения была разработана модель GVHD с ксенотрансплантатом у мышей NOD scid gamma (NSG), которые являются иммунодефицитными мышами. Мобилизованную Gro-β Т и AMD3100 периферическую кровь (6×10^6 PBMC), содержащую высокий процент CD34^{dim} клеток, вводили путем инъекции сублетально облученным мышам NSG. Это сравнивали с немобилизованными PBMC примата (6×10^6 PBMC), содержащими сравнительно низкие количества CD34^{dim} клеток, и мобилизованными G-CSF PBMC примата (6×10^6 PBMC). Как представлено на кривой выживаемости на Фиг. 20, на 24 сутки все мыши (13/13) с трансплантированными немобилизованными PBMC погибали от aGVHD по сравнению с 5/16 мышами с трансплантированными PBMC, мобилизованными AMD3100, с 3/16 мышами с трансплантированными PBMC, мобилизованными G-CSF, и отсутствием погибших мышей с трансплантированными PBMC, мобилизованными Gro-β Т и AMD3100. На 60 сутки после трансплантации оставались живы 15/16 мышей с трансплантированными PBMC, мобилизованными Gro-β Т и AMD3100, тогда как только 10/16 мышей с трансплантированной периферической кровью, мобилизованной AMD3100, и 11/16 мышей с трансплантированной периферической кровью, мобилизованной G-CSF, оставались живы (см. Фиг. 20). Как представлено на Фиг. 21А, на 14 сутки после трансплантации мыши с трансплантированными немобилизованными PBMC («немобилизованные») также продемонстрировали более высокие значения Т-клеток донора (приблизительно в 160 раз выше, см. Фиг. 21А) по сравнению с мышами с трансплантированными PBMC, мобилизованными Gro-β Т и AMD3100 («Gro-β Т+плериксафор») (* $p < 0,01$, $n = 6-8$). Кроме того, как также представлено на Фиг. 21А, мыши с трансплантированными PBMC, мобилизованными AMD3100 в отдельности (т.е., плериксафором) («плериксафор»), или PBMC, мобилизованными G-CSF в отдельности («G-CSF»), продемонстрировали более высокие значения Т-клеток (приблизительно в 60 раз выше ($p < 0,05$) и приблизительно в 10 раз выше ($p < 0,01$), соответственно) по сравнению с мышами с трансплантированными PBMC, мобилизованными Gro-β Т и AMD3100.

[0298] Для подтверждения того, что CD34^{dim} в трансплантате, мобилизованном Gro-β Т и AMD3100, отвечают за защиту от aGVHD в модели ксенотрансплантации на мышях NSG, представленной на Фиг. 20, дополнительным группам мышей трансплантировали 6×10^6 PBMC от макак-резус, мобилизованных Gro-β Т и AMD3100, причем сначала CD34^{dim} клетки удаляли путем сортировки флуоресцентно-активированных клеток, и сравнивали количество Т-клеток и выживаемость с группами с трансплантированными PBMC, мобилизованными Gro-β Т и AMD3100, и с группами с трансплантированными немобилизованными PBMC. Как представлено на Фиг. 21В, на 14 сутки после

трансплантации мышцы с трансплантированными РВМС, мобилизованными Gro- β T и AMD3100 («Gro- β T+плериксафор») характеризовались значительно сниженными в периферической крови количествами CD45⁺ CD3⁺ T-клеток макак-резус по сравнению с мышцами с трансплантированными немобилизованными РВМС («немобилизованные») ($p < 0,001$, группа $n=10$). В отличие от этого, на 14 сутки после трансплантации мышцы с трансплантированными РВМС, мобилизованными Gro- β T и AMD3100, из которых были удалены CD34^{dim} клетки, не продемонстрировали значимого различия в количестве T-клеток ($n=10$) по сравнению с мышцами с трансплантированными немобилизованными РВМС («немобилизованные») (см. Фиг. 21B). Как представлено на Фиг. 21C, на 44 сутки после трансплантации ни одна из 10 мышей с трансплантированными немобилизованными РВМС («немобилизованные») не выжила по сравнению с 8 из 10 мышей с трансплантированными РВМС, мобилизованными Gro- β T и AMD3100 («Gro- β T+плериксафор») ($p < 0,05$), и лишь с 4 из 10 мышей с трансплантированными РВМС, мобилизованными Gro- β T и AMD3100, из которых были удалены CD34^{dim} клетки («Gro- β T+плериксафор с удаленными CD34^{dim} клетками») (нет значимого различия с немобилизованными).

[0299] Соответственно, приведенные данные показывают, что по сравнению с AMD3100 в отдельности или с современным стандартом лечения (G-CSF), совместное введение Gro- β T и AMD3100 приводит не только к быстрой и эффективной мобилизации высоко насыщенными HSC, но и к тому, что данные HSC обогащены популяцией CD34^{dim} клеток с мощной иммуносупрессорной активностью, и что трансплантация такой популяции CD34^{dim} клеток может приводить уменьшению частоты возникновения или риска aGVHD.

Другие варианты осуществления

[0300] Все публикации, патенты и патентные заявки, упомянутые в настоящем описании, включены в настоящий документ посредством ссылки в той же мере, как если бы каждая независимая публикация или патентная заявка была особым образом и в индивидуальном порядке указана, как подлежащая включению в настоящий документ посредством ссылки.

[0301] Хотя настоящее изобретение было описано в сочетании с ее конкретными вариантами осуществления, следует понимать, что допустимы ее дополнительные модификации, и подразумевается, что настоящая заявка призвана охватывать любые вариации, применения или доработки настоящего изобретения, которые в общем соответствуют принципам изобретения и включают в себя такие отступления от настоящего изобретения, которые подпадают под известную или общепринятую практику применения в области техники, к которой относится настоящее изобретение, и могут быть применены к существенным признакам, которые изложены выше в настоящем документе и следуют далее в заявленной формуле изобретения.

[0302] Другие варианты осуществления предусмотрены формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору (i) агониста CXCR2, выбранного из группы, состоящей из Gro- β , Gro- β T и их вариантов, в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 300 мг/кг и (ii) антагониста CXCR4.
2. Способ по п. 1, при котором агонист CXCR2 представляет собой Gro- β T.
3. Способ по п. 1 или 2, при котором агонист CXCR2 вводят донору в дозе приблизительно от 100 мкг/кг приблизительно до 250 мкг/кг.
4. Способ по п. 3, при котором агонист CXCR2 вводят донору в дозе приблизительно от 125 мкг/кг приблизительно до 225 мкг/кг.
5. Способ по п. 4, при котором агонист CXCR2 вводят донору в дозе приблизительно 150 мкг/кг.
6. Способ по любому из пп. 1-5, при котором агонист CXCR2 вводят донору внутривенно.
7. Способ по любому из пп. 1-6, при котором антагонист CXCR4 вводят донору подкожно.
8. Способ по любому из пп. 1-7, при котором антагонист CXCR4 представляет собой плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль.
9. Способ по п. 8, при котором плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль вводят донору в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 500 мкг/кг.
10. Способ по п. 9, при котором плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль вводят донору в дозе приблизительно от 200 мкг/кг приблизительно до 300 мкг/кг.
11. Способ по п. 10, при котором плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль вводят донору в дозе приблизительно 240 мкг/кг.
12. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ клеток и лейкоцитов, составляющим приблизительно от 0,0008 приблизительно до 0,0021, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.
13. Способ по п. 12, при котором соотношение CD34⁺ стволовых клеток и лейкоцитов в образце составляет приблизительно от 0,0010 приблизительно до 0,0018.
14. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ клетками до соотношения с лейкоцитами, составляющего приблизительно от 3,4:1 приблизительно до 6,9:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста

CXCR2 и антагониста CXCR4.

15. Способ по п. 14, при котором периферическую кровь донора обогащают CD34⁺ клетками до соотношения с лейкоцитами, составляющего приблизительно от 4,0:1 приблизительно до 6,0:1.

16. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ клеток и нейтрофилов, составляющим приблизительно от 0,0018 приблизительно до 0,0058, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

17. Способ по п. 16, при котором соотношение CD34⁺ клеток и нейтрофилов в образце составляет приблизительно от 0,0026 приблизительно до 0,0046.

18. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ клетками до соотношения с нейтрофилами, составляющего приблизительно от 2,1:1 приблизительно до 8,1:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

19. Способ по п. 18, при котором периферическую кровь донора обогащают CD34⁺ клетками до соотношения с нейтрофилами, составляющего приблизительно от 5,4:1 приблизительно до 7,4:1.

20. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ клеток и лимфоцитов, составляющим приблизительно от 0,0021 приблизительно до 0,0094, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

21. Способ по п. 20, при котором соотношение CD34⁺ клеток и лимфоцитов в образце составляет приблизительно от 0,0025 приблизительно до 0,0035.

22. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ клетками до соотношения с лимфоцитами, составляющего приблизительно от 4,8:1 приблизительно до 8,4:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

23. Способ по п. 22, при котором периферическую кровь донора обогащают CD34⁺

клетками до соотношения с лимфоцитами, составляющего приблизительно от 5,0:1 приблизительно до 6,5:1.

24. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ клеток и моноцитов, составляющим приблизительно от 0,0071 приблизительно до 0,0174, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2.

25. Способ по п. 24, при котором соотношение CD34⁺ клеток и моноцитов в образце составляет приблизительно от 0,0100 приблизительно до 0,0140.

26. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ клетками до соотношения с моноцитами, составляющего приблизительно от 1,1:1 приблизительно до 2,3:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

27. Способ по п. 26, при котором периферическую кровь донора обогащают CD34⁺ клетками до соотношения с моноцитами, составляющего приблизительно от 1,3:1 приблизительно до 1,9:1.

28. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток со встречаемостью CD34⁺ клеток, составляющей приблизительно от 0,051% приблизительно до 0,140%, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

29. Способ по п. 28, при котором встречаемость CD34⁺ клеток в образце составляет приблизительно от 0,080% приблизительно до 0,120%.

30. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для индукции увеличения встречаемости CD34⁺ клеток в периферической крови донора с кратностью приблизительно от 3,4 раза приблизительно до 7,1 раза при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

31. Способ по п. 30, при котором после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 встречаемость CD34⁺ клеток в периферической крови донора увеличена с кратностью приблизительно от 4,0 раз приблизительно до 6,0 раз.

32. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лейкоцитов, составляющим приблизительно от 0,0003 приблизительно до 0,0016, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

33. Способ по п. 32, при котором соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лейкоцитов в образце составляет приблизительно от 0,0006 приблизительно до 0,0012.

34. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с лейкоцитами, составляющего приблизительно от 5,5:1 приблизительно до 26,9:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

35. Способ по п. 34, при котором периферическую кровь донора обогащают CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с лейкоцитами, составляющего приблизительно от 5,5:1 приблизительно до 6,5:1.

36. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и нейтрофилов, составляющим приблизительно от 0,0007 приблизительно до 0,0043, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

37. Способ по п. 36, при котором соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и нейтрофилов в образце составляет приблизительно от 0,0014 приблизительно до 0,0034.

38. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с нейтрофилами, составляющего приблизительно от 3,5:1 приблизительно до 22,0:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

39. Способ по п. 38, при котором периферическую кровь донора обогащают CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с нейтрофилами, составляющего приблизительно от 7,0:1 приблизительно до 9,0:1.

40. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного

мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лимфоцитов, составляющим приблизительно от 0,0008 приблизительно до 0,0069, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

41. Способ по п. 40, при котором соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лимфоцитов в образце составляет приблизительно от 0,0011 приблизительно до 0,0031.

42. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с лимфоцитами, составляющего приблизительно от 5,6:1 приблизительно до 37,0:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

43. Способ по п. 42, при котором периферическую кровь донора обогащают CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с лимфоцитами, составляющего приблизительно от 8,0:1 приблизительно до 10,0:1.

44. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и моноцитов, составляющим приблизительно от 0,0028 приблизительно до 0,0130, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2.

45. Способ по п. 44, при котором соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и моноцитов в образце составляет приблизительно от 0,0063 приблизительно до 0,0083.

46. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с моноцитами, составляющего приблизительно от 1,5:1 приблизительно до 8,5:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

47. Способ по п. 46, при котором периферическую кровь донора обогащают CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с моноцитами, составляющего приблизительно от 1,3:1 приблизительно до 2,5:1.

48. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для

получения популяции клеток с соотношением CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и CD34⁺ клеток, составляющим приблизительно от 0,393 приблизительно до 0,745, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

49. Способ по п. 48, при котором соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и CD34⁺ клеток в образце составляет приблизительно от 0,625 приблизительно до 0,725.

50. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для обогащения периферической крови донора CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с CD34⁺ клетками, составляющего приблизительно от 1,1:1 приблизительно до 4,8:1 при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

51. Способ по п. 50, при котором периферическую кровь донора обогащают CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клетками до соотношения с CD34⁺ клетками, составляющего приблизительно от 1,1:1 приблизительно до 1,5:1.

52. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для получения популяции клеток со встречаемостью CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток, составляющей приблизительно от 0,020% приблизительно до 0,110%, в образце периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

53. Способ по п. 52, при котором встречаемость CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток в образце составляет приблизительно от 0,046% приблизительно до 0,086%.

54. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 в количествах, достаточных для индукции увеличения встречаемости CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток в периферической крови донора с кратностью приблизительно от 5,1 раза приблизительно до 25,7 раза при оценке путем сравнения образца периферической крови донора после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 с образцом периферической крови донора до введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

55. Способ по п. 54, при котором после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4 встречаемость CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток в периферической крови донора увеличена с кратностью приблизительно от 5,1 раза приблизительно до 7,1 раза.

56. Способ мобилизации популяции гемопоэтических стволовых клеток из костного мозга донора-млекопитающего в периферическую кровь, причем способ включает в себя:

- a. введение донору мобилизующих количеств агониста CXCR2 и антагониста CXCR4;
- b. получение значений, заложенных для каждого из одного или нескольких

параметров, перечисленных в Таблице 2, характеризующих образец периферической крови донора; и

с. выделение образца с целью наращивания гемопоэтических стволовых клеток *ex vivo* или для применения при лечении одного или нескольких ассоциированных со стволовыми клетками нарушений у пациента-млекопитающего, если значение, заложенное для каждого из одного или нескольких параметров, отвечает соответствующему референсному критерию для каждого из одного или нескольких параметров.

57. Способ по п. 56, где один или несколько референсных критериев представляет собой набор параметров, перечисленных в любой из Таблиц 3-6.

58. Способ по п. 56 или 57, дополнительно включающий в себя наращивание гемопоэтических стволовых клеток *ex vivo*, если образец выделен с целью наращивания *ex vivo*.

59. Способ по любому из пп. 56-58, дополнительно включающий в себя осуществление введения путем инфузии гемопоэтических стволовых клеток или их потомков пациенту-млекопитающему, страдающему одним или несколькими ассоциированными со стволовыми клетками нарушениями, если образец выделен для применения при их лечении.

60. Способ по любому из пп. 12-59, при котором образец выделяют у донора в диапазоне приблизительно от 3 часов приблизительно до 5 часов после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

61. Способ по п. 60, при котором образец выделяют у донора приблизительно через 4 часа после введения агониста CXCR2 и антагониста CXCR4.

62. Способ по любому из пп. 12-61, при котором агонист CXCR2 представляет собой Gro-β T или его вариант.

63. Способ по п. 62, при котором агонист CXCR2 представляет собой пептид с последовательностью, по меньшей мере на 85% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 2.

64. Способ по п. 63, при котором аминокислотная последовательность агониста CXCR2 отличается от последовательности SEQ ID NO: 2 лишь одной или несколькими консервативными аминокислотными заменами.

65. Способ по п. 63, при котором агонист CXCR2 представляет собой Gro-β T.

66. Способ по любому из пп. 12-61, при котором агонист CXCR2 представляет собой Gro-β или его вариант.

67. Способ по п. 66, при котором агонист CXCR2 представляет собой пептид с последовательностью, по меньшей мере на 85% идентичной аминокислотной последовательности SEQ ID NO: 1.

68. Способ по п. 67, при котором аминокислотная последовательность агониста CXCR2 отличается от последовательности SEQ ID NO: 1 лишь одной или несколькими консервативными аминокислотными заменами.

69. Способ по п. 67, при котором агонист CXCR2 представляет собой Gro-β.

70. Способ по любому из пп. 12-69, при котором агонист CXCR2 вводят донору в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 1 мг/кг.

71. Способ по п. 70, при котором агонист CXCR2 вводят донору в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 300 мкг/кг.

72. Способ по п. 71, при котором агонист CXCR2 вводят донору в дозе приблизительно от 100 мкг/кг приблизительно до 250 мкг/кг.

73. Способ по п. 72, при котором агонист CXCR2 вводят донору в дозе приблизительно 150 мкг/кг.

74. Способ по любому из пп. 1-73, при котором агонист CXCR2 вводят донору внутривенно.

75. Способ по любому из пп. 12-74, при котором агонист CXCR2 и антагонист CXCR4 вводят донору параллельно.

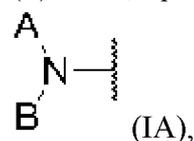
76. Способ по любому из пп. 12-75, при котором антагонист CXCR4 представляет собой соединение, представленное формулой (I)

Z-линкер-Z' (I),

или его фармацевтически приемлемую соль, где Z представляет собой:

(i) циклический полиамин, содержащий от 9 до 32 кольцевых атомов, где от 2 до 8 кольцевых атомов представляют собой атомы азота, отделенные друг от друга 2 или более атомами углерода; или

(ii) амин, представленный формулой (IA)

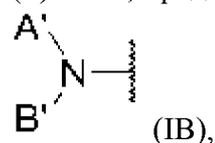


где A содержит моноциклическую или бициклическую конденсированную кольцевую систему, содержащую по меньшей мере один атом азота, и B представляет собой H или заместитель, состоящий из 1-20 атомов;

и где Z' представляет собой:

(i) циклический полиамин, содержащий от 9 до 32 кольцевых атомов, где от 2 до 8 кольцевых атомов представляют собой атомы азота, отделенные друг от друга 2 или более атомами углерода;

(ii) амин, представленный формулой (IB)



где A' содержит моноциклическую или бициклическую конденсированную кольцевую систему, содержащую по меньшей мере один атом азота, и B' представляет собой H или заместитель, состоящий из 1-20 атомов; или

(iii) заместитель, представленный формулой (IC)



где каждый R независимо представляет собой H или C₁-C₆алкил, n равен 1 или 2, и X представляет собой гетероарильную группу или меркаптан;

где линкер представляет собой связь, необязательно замещенный C₁-C₆алкилен, необязательно замещенный C₁-C₆гетероалкилен, необязательно замещенный C₂-C₆алкенилен, необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкенилен, необязательно замещенный C₂-C₆алкинилен, необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкинилен, необязательно замещенный циклоалкилен, необязательно замещенный гетероциклоалкилен, необязательно замещенный арилен или необязательно замещенный гетероарилен.

77. Способ по п. 76, при котором каждый Z и Z' независимо представляют собой циклический полиамин, содержащий от 9 до 32 кольцевых атомов, из которых от 2 до 8 атомов представляют собой атомы азота, разделенные друг от друга 2 или более атомами углерода.

78. Способ по п. 76 или 77, при котором Z и Z' являются идентичными заместителями.

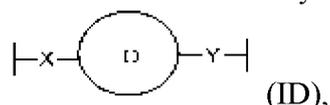
79. Способ по любому из пп. 76-78, при котором Z представляет собой циклический полиамин, содержащий от 10 до 24 кольцевых атомов.

80. Способ по п. 79, при котором Z представляет собой циклический полиамин, содержащий 14 кольцевых атомов.

81. Способ по любому из пп. 76-80, при котором Z содержит 4 атома азота.

82. Способ по любому из пп. 76-81, при котором Z представляет собой 1,4,8,11-тетраазоциклотетрадекан.

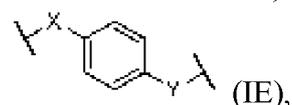
83. Способ по любому из пп. 76-82, при котором линкер представлен формулой (ID)



где кольцо D представляет собой необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу; и

каждый X и Y независимо представляют собой необязательно замещенный C₁-C₆алкилен, необязательно замещенный C₁-C₆гетероалкилен, необязательно замещенный C₂-C₆алкенилен, необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкенилен, необязательно замещенный C₂-C₆алкинилен или необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкинилен.

84. Способ по п. 83, при котором линкер представлен формулой (IE)



где кольцо D представляет собой необязательно замещенную арильную группу, необязательно замещенную гетероарильную группу, необязательно замещенную циклоалкильную группу, необязательно замещенную гетероциклоалкильную группу; и

каждый X и Y независимо представляют собой необязательно замещенный C₁-

C₆алкилен, необязательно замещенный C₁-C₆гетероалкилен, необязательно замещенный C₂-C₆алкенилен, необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкенилен, необязательно замещенный C₂-C₆алкинилен или необязательно замещенный C₂-C₆гетероалкинилен.

85. Способ по п. 83 или 84, при котором каждый X и Y независимо представляют собой необязательно замещенный C₁-C₆алкилен.

86. Способ по любому из пп. 83-85, при котором X и Y представляют собой идентичные заместители.

87. Способ по п. 86, при котором каждый X и Y представляют собой метиленовые группы.

88. Способ по любому из пп. 76-87, при котором антагонист CXCR4 представляет собой плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль.

89. Способ по п. 88, при котором плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль вводят донору подкожно.

90. Способ по п. 88 или 89, при котором плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль вводят донору в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 500 мкг/кг.

91. Способ по п. 90, при котором плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль вводят донору в дозе приблизительно от 200 мкг/кг приблизительно до 300 мкг/кг.

92. Способ по п. 91, при котором плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль вводят донору в дозе приблизительно 240 мкг/кг.

93. Фармацевтическая композиция, содержащая популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего, где соотношение CD34⁺ клеток и лейкоцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0008 приблизительно до 0,0021.

94. Фармацевтическая композиция по п. 93, где соотношение CD34⁺ клеток и лейкоцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0010 приблизительно до 0,0018.

95. Фармацевтическая композиция, содержащая популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего, где соотношение CD34⁺ клеток и нейтрофилов в популяции составляет приблизительно от 0,0018 приблизительно до 0,0058.

96. Фармацевтическая композиция по п. 95, где соотношение CD34⁺ клеток и нейтрофилов в популяции составляет приблизительно от 0,0026 приблизительно до 0,0046.

97. Фармацевтическая композиция, содержащая популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего, где соотношение CD34⁺ клеток и лимфоцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0021 приблизительно до 0,0094.

98. Фармацевтическая композиция по п. 97, где соотношение CD34⁺ клеток и лимфоцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0025 приблизительно до 0,0035.

99. Фармацевтическая композиция, содержащая популяцию гемопоэтических

стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего, где соотношение CD34⁺ клеток и моноцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0071 приблизительно до 0,0174.

100. Фармацевтическая композиция по п. 99, где соотношение CD34⁺ клеток и моноцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0100 приблизительно до 0,0140.

101. Фармацевтическая композиция, содержащая популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего, где встречаемость CD34⁺ клеток в популяции составляет приблизительно от 0,051% приблизительно до 0,140%.

102. Фармацевтическая композиция по п. 101, где встречаемость CD34⁺ клеток в популяции составляет приблизительно от 0,080% приблизительно до 0,120%.

103. Фармацевтическая композиция, содержащая популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего, где соотношение CD34⁺ клеток и лейкоцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0003 приблизительно до 0,0016.

104. Фармацевтическая композиция по п. 103, где соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лейкоцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0006 приблизительно до 0,0012.

105. Фармацевтическая композиция, содержащая популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего, где соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и нейтрофилов в популяции составляет приблизительно от 0,0007 приблизительно до 0,0043.

106. Фармацевтическая композиция по п. 105, где соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и нейтрофилов в популяции составляет приблизительно от 0,0014 приблизительно до 0,0034.

107. Фармацевтическая композиция, содержащая популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего, где соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лимфоцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0008 приблизительно до 0,0069.

108. Фармацевтическая композиция по п. 107, где соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и лимфоцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0011 приблизительно до 0,0031.

109. Фармацевтическая композиция, содержащая популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего, где соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и моноцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0028 приблизительно до 0,0130.

110. Фармацевтическая композиция по п. 109, где соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и моноцитов в популяции составляет приблизительно от 0,0063 приблизительно до 0,0083.

111. Фармацевтическая композиция, содержащая популяцию гемопоэтических

стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего, где соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и CD34⁺ клеток в популяции составляет приблизительно от 0,393 приблизительно до 0,745.

112. Фармацевтическая композиция по п. 111, где соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и CD34⁺ клеток в популяции составляет приблизительно от 0,625 приблизительно до 0,725.

113. Фармацевтическая композиция, содержащая популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, выделенных у донора-млекопитающего, где встречаемость CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток в популяции составляет приблизительно от 0,020% приблизительно до 0,110%.

114. Фармацевтическая композиция по п. 113, где встречаемость CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток в популяции составляет приблизительно от 0,046% приблизительно до 0,086%.

115. Способ лечения ассоциированного со стволовыми клетками нарушения у пациента-млекопитающего, причем способ включает в себя:

а. мобилизацию популяции гемопоэтических стволовых клеток у донора-млекопитающего в соответствии со способом по любому из пп. 1-92; и

б. введение пациенту путем инфузии терапевтически эффективного количества гемопоэтических стволовых клеток или их потомков.

116. Способ лечения ассоциированного со стволовыми клетками нарушения у пациента-млекопитающего, причем способ включает в себя введение пациенту путем инфузии терапевтически эффективного количества гемопоэтических стволовых клеток, мобилизованных согласно способу по любому из пп. 1-92, или их потомков.

117. Способ лечения ассоциированного со стволовыми клетками нарушения у пациента-млекопитающего, причем способ включает в себя введение пациенту фармацевтической композиции по любому из пп. 93-114.

118. Способ по любому из пп. 115-117, при котором ассоциированное со стволовыми клетками нарушение представляет собой ассоциированное с гемоглобинопатией нарушение.

119. Способ по п. 118, при котором ассоциированное со стволовыми клетками нарушение выбирают из группы, состоящей из серповидно-клеточной анемии, талассемии, анемии Фанкони, апластической анемии и синдрома Вискотта-Олдрича.

120. Способ по любому из пп. 115-117, при котором ассоциированное со стволовыми клетками нарушение представляет собой миелодиспластическое нарушение.

121. Способ по любому из пп. 115-117, при котором ассоциированное со стволовыми клетками нарушение представляет собой ассоциированное с иммунодефицитом нарушение.

122. Способ по п. 121, при котором ассоциированное с иммунодефицитом нарушение представляет собой врожденный иммунодефицит.

123. Способ по п. 121, при котором ассоциированное с иммунодефицитом нарушение представляет собой приобретенный иммунодефицит.

124. Способ по п. 123, при котором приобретенный иммунодефицит представляет собой инфекцию вирусом иммунодефицита человека или синдром приобретенного иммунодефицита.

125. Способ по любому из пп. 115-117, при котором ассоциированное со стволовыми клетками нарушение представляет собой метаболическое нарушение.

126. Способ по п. 125, при котором метаболическое нарушение выбирают из группы, состоящей из болезней накопления гликогена, мукополисахаридозов, болезни Гоше, болезни Гурлера, сфинголипидозов и метахроматической лейкодистрофии.

127. Способ по любому из пп. 115-117, при котором ассоциированное со стволовыми клетками нарушение представляет собой злокачественную опухоль.

128. Способ по п. 127, при котором злокачественную опухоль выбирают из группы, состоящей из лейкоза, лимфомы, множественной миеломы и нейробластомы.

129. Способ по п. 123, при котором злокачественная опухоль представляет собой злокачественную опухоль системы крови.

130. Способ по п. 127, при котором злокачественная опухоль представляет собой острый миелоидный лейкоз, острый лимфоидный лейкоз, хронический миелоидный лейкоз, хронический лимфоидный лейкоз, множественную миелому, диффузную крупноклеточную В-клеточную лимфому или неходжкинскую лимфому.

131. Способ по любому из пп. 115-117, при котором ассоциированное со стволовыми клетками нарушение представляет собой нарушение, выбранное из группы, состоящей из недостаточности аденозиндезаминазы и тяжелого комбинированного иммунодефицита, синдрома гиперпродукции иммуноглобулина М, болезни Чедиака-Хигаши, наследственного лимфогистиоцитоза, остеопетроза, несовершенного остеогенеза, болезней накопления, большой талассемии, системного склероза, системной красной волчанки, рассеянного склероза и ювенильного ревматоидного артрита.

132. Способ по любому из пп. 115-117, при котором ассоциированное со стволовыми клетками нарушение представляет собой аутоиммунное нарушение.

133. Способ по п. 132, при котором аутоиммунное нарушение выбирают из группы, состоящей из рассеянного склероза, системной волчанки человека, ревматоидного артрита, воспалительного заболевания кишечника, treating псориаза, сахарного диабета I типа, острого диссеминированного энцефаломиелита, болезни Аддисона, универсальной алопеции, анкилозирующего спондилита, синдрома антифосфолипидных антител, апластической анемии, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунного гепатита, аутоиммунного заболевания внутреннего уха, аутоиммунного лимфопролиферативного синдрома, аутоиммунного оофорита, болезни Бало, болезни Бехчета, буллезного пемфигоида, кардиомиопатии, болезни Чагаса, синдрома хронической усталости и иммунной дисфункции, хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, болезни Крона, рубцующегося пемфигоида, герпетиформного дерматита при целиакии, синдрома холодовой агглютинации, синдрома CREST, болезни Дега, дискоидной волчанки, вегетативной дистонии, эндометриоза, первичной

криоглобулинемии смешанного типа, фибромиалгии/фибромиозита, синдрома Гудпасчера, болезни Грейвса, синдрома Гийена-Барре, тиреоидита Хашимото, гнойного гидраденита, идиопатической и/или острой тромбоцитопенической пурпуры, идиопатического легочного фиброза, IgA-нейропатии, интерстициального цистита, ювенильного артрита, болезни Кавасаки, красного плоского лишая, болезни Лайма, болезни Меньера, смешанного заболевания соединительной ткани, миастении гравис, нейромиотонии, опсомиоклонального синдрома, неврита зрительного нерва, тиреоидита Орда, вульгарного пемфигуса, пернициозной анемии, полихондрии, полимиозита и дерматомиозита, первичного билиарного цирроза, узелкового полиартериита, полигландулярных синдромов, ревматической полимиалгии, первичной агаммаглобулинемии, феномена Рейно, синдрома Рейтера, ревматической лихорадки, саркоидоза, склеродермии, синдрома Шегрена, синдрома скованного человека, артериита Такаясу, темпорального артериита, язвенного колита, увеита, васкулита, витилиго, вульводинии и гранулематоза Вегенера.

134. Способ по любому из пп. 115-133, при котором гемопоэтические стволовые клетки являются аутологичными по отношению к пациенту.

135. Способ по любому из пп. 115-133, при котором гемопоэтические стволовые клетки являются аллогенными по отношению к пациенту.

136. Способ по п. 135, при котором гемопоэтические стволовые клетки являются сингенными по антигенам HLA по отношению к пациенту.

137. Способ по любому из пп. 115-136, при котором гемопоэтические стволовые клетки были генетически модифицированы с разрушением эндогенного гена.

138. Способ по п. 137, при котором эндогенный ген кодирует белок главного комплекса гистосовместимости.

139. Способ по любому из пп. 115-138, при котором гемопоэтические стволовые клетки или их потомки сохраняют функциональный потенциал гемопоэтических стволовых клеток спустя двое или более суток после введения пациенту путем инфузии гемопоэтических стволовых клеток или их потомков.

140. Способ по любому из пп. 115-139, при котором гемопоэтические стволовые клетки или их потомки локализуются в кроветворной ткани и/или восстанавливают гемопоэз после введения пациенту путем инфузии гемопоэтических стволовых клеток или их потомков.

141. Способ по любому из пп. 115-140, при котором после введения пациенту путем инфузии гемопоэтические стволовые клетки или их потомки инициируют восстановление популяции клеток, выбранных из группы, состоящей из мегакариоцитов, тромбоцитов, тромбоцитов, эритроцитов, тучных клеток, миелобластов, базофилов, нейтрофилов, эозинофилов, микроглии, гранулоцитов, моноцитов, остеокластов, антиген-презентирующих клеток.

142. Способ по любому из пп. 1-92, при котором донором-млекопитающим является донор-человек.

143. Фармацевтическая композиция по любому из пп. 93-114, где донором-

млекопитающим является донор-человек.

144. Способ по любому из пп. 115-141, при котором донором-млекопитающим является донор-человек, и пациентом-млекопитающим является пациент-человек.

145. Способ по любому из предшествующих пп., дополнительно включающий в себя выделение гемопоэтических стволовых клеток или их потомков путем забора периферической крови у донора.

146. Способ по любому из предшествующих пп., дополнительно включающий в себя использование афереза для сбора гемопоэтических стволовых клеток или их потомков у донора.

147. Способ по любому из предшествующих пп., при котором Gro-β, Gro-β T и их варианты характеризуются чистотой по меньшей мере 95% относительно дезамидированных версий указанных пептидов.

148. Обогащенный препарат клеток крови человека, содержащий популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, где соотношение CD34⁺ клеток и лейкоцитов в препарате составляет приблизительно от 0,0008 приблизительно до 0,0021.

149. Обогащенный препарат клеток крови человека, содержащий популяцию гемопоэтических стволовых клеток или их потомков, где соотношение CD34⁺ CD90⁺ CD45RA⁻ клеток и нейтрофилов в популяции составляет приблизительно от 0,0007 приблизительно до 0,0043.

150. Препарат клеток крови человека, содержащий гемопоэтические стволовые клетки или их потомки, полученные с использованием способа по любому из пп. 1-92.

151. Способ мобилизации CD34^{dim} клеток из костного мозга донора-человека в периферическую кровь, причем способ включает в себя введение донору (i) агониста CXCR2, выбранного из группы, состоящей из Gro-β, Gro-β T и их вариантов, в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 1000 мкг/кг и (ii) антагониста CXCR4.

152. Способ проведения трансплантации аллогенных гемопоэтических стволовых клеток нуждающемуся в этом пациенту, причем способ включает в себя введение пациенту путем инфузии терапевтически эффективного количества аллогенных гемопоэтических стволовых клеток, где гемопоэтические стволовые клетки были мобилизованы из костного мозга донора-человека в периферическую кровь донора-человека способом, включающим в себя введение донору (i) агониста CXCR2, выбранного из группы, состоящей из Gro-β, Gro-β T и их вариантов, в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 1000 мкг/кг и (ii) антагониста CXCR4.

153. Способ профилактики, снижения риска развития или снижения тяжести инфекции после трансплантации у нуждающегося в этом пациента, причем способ включает в себя введение пациенту путем инфузии терапевтически эффективного количества гемопоэтических стволовых клеток, где гемопоэтические стволовые клетки были мобилизованы из костного мозга донора-человека в периферическую кровь донора-человека способом, включающим в себя введение донору-человеку (i) агониста CXCR2, выбранного из группы, состоящей из Gro-β, Gro-β T и их вариантов, в дозе приблизительно

от 50 мкг/кг приблизительно до 1000 мкг/кг и (ii) антагониста CXCR4.

154. Способ профилактики, снижения риска развития или снижения тяжести реакции «трансплантат против хозяина» (GVHD) у нуждающегося в этом пациента, причем способ включает в себя введение пациенту путем инфузии терапевтически эффективного количества гемопоэтических стволовых клеток, где гемопоэтические стволовые клетки были мобилизованы из костного мозга донора-человека в периферическую кровь донора-человека способом, включающим в себя введение донору-человеку (i) агониста CXCR2, выбранного из группы, состоящей из Gro- β , Gro- β T и их вариантов, в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 1000 мкг/кг и (ii) антагониста CXCR4.

155. Способ по любому из пп. 151-154, при котором CD34^{dim} клетки присутствуют в периферической крови по меньшей мере в 2-10 раз большем количестве, чем когда гемопоэтические стволовые клетки были мобилизованы с использованием антагониста CXCR4 в отдельности.

156. Способ по любому из пп. 151-155, при котором CD34^{dim} клетки способны супрессировать пролиферацию аллореактивных T-лимфоцитов при введении реципиенту.

157. Способ по любому из пп. 151-156, при котором агонист CXCR2 представляет собой Gro- β T.

158. Способ по любому из пп. 151-157, при котором агонист CXCR2 вводят донору в дозе приблизительно от 100 мкг/кг приблизительно до 250 мкг/кг.

159. Способ по п. 158, при котором агонист CXCR2 вводят донору в дозе приблизительно от 125 мкг/кг приблизительно до 225 мкг/кг.

160. Способ по п. 159, при котором агонист CXCR2 вводят донору в дозе приблизительно 150 мкг/кг.

161. Способ по любому из пп. 151-160, при котором агонист CXCR2 вводят донору внутривенно.

162. Способ по любому из пп. 151-161, при котором антагонист CXCR4 вводят донору подкожно.

163. Способ по любому из пп. 151-162, при котором антагонист CXCR4 представляет собой плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль.

164. Способ по п. 163, при котором плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль вводят донору в дозе приблизительно от 50 мкг/кг приблизительно до 500 мкг/кг.

165. Способ по п. 164, при котором плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль вводят донору в дозе приблизительно от 200 мкг/кг приблизительно до 300 мкг/кг.

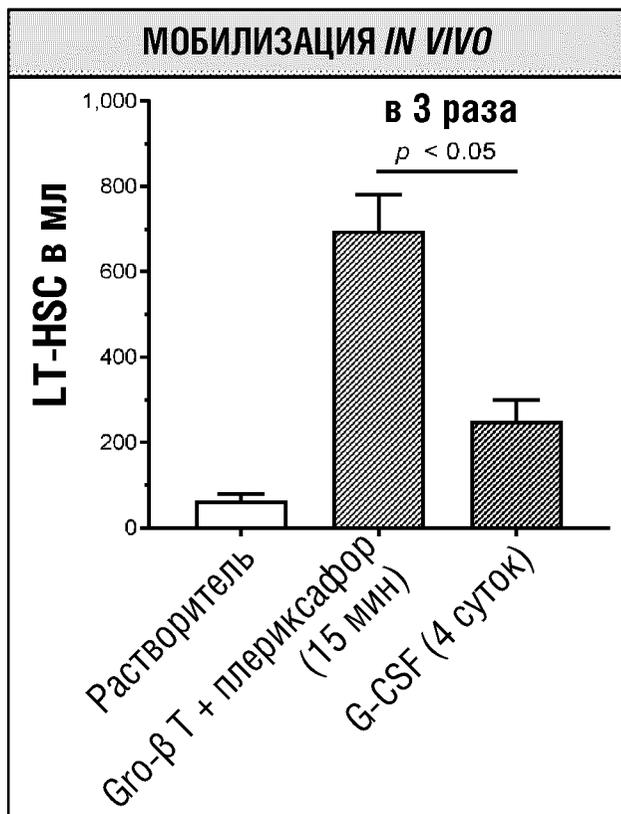
166. Способ по п. 165, при котором плериксафор или его фармацевтически приемлемую соль вводят донору в дозе приблизительно 240 мкг/кг.

167. Популяция CD34^{dim} клеток, полученная способом по любому из пп. 151-165.

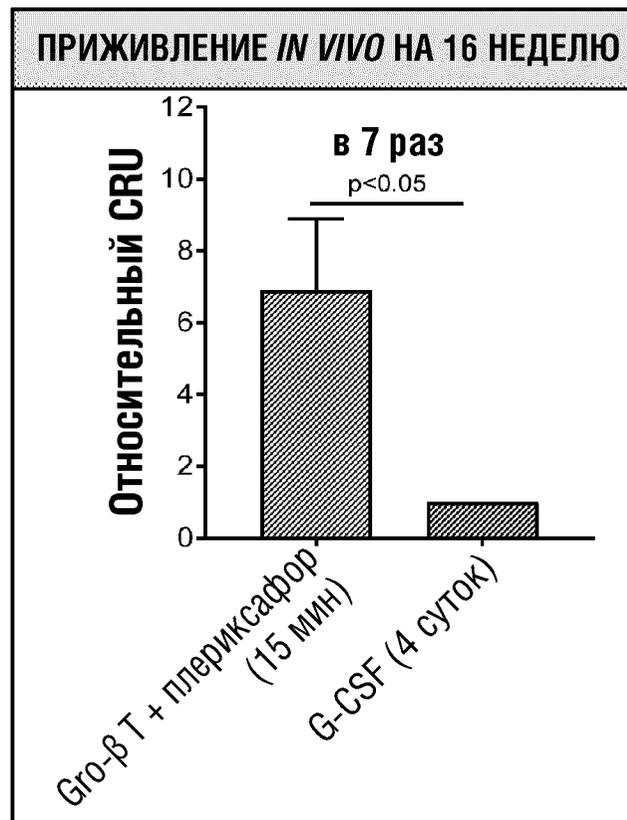
По доверенности

ФИГ.1

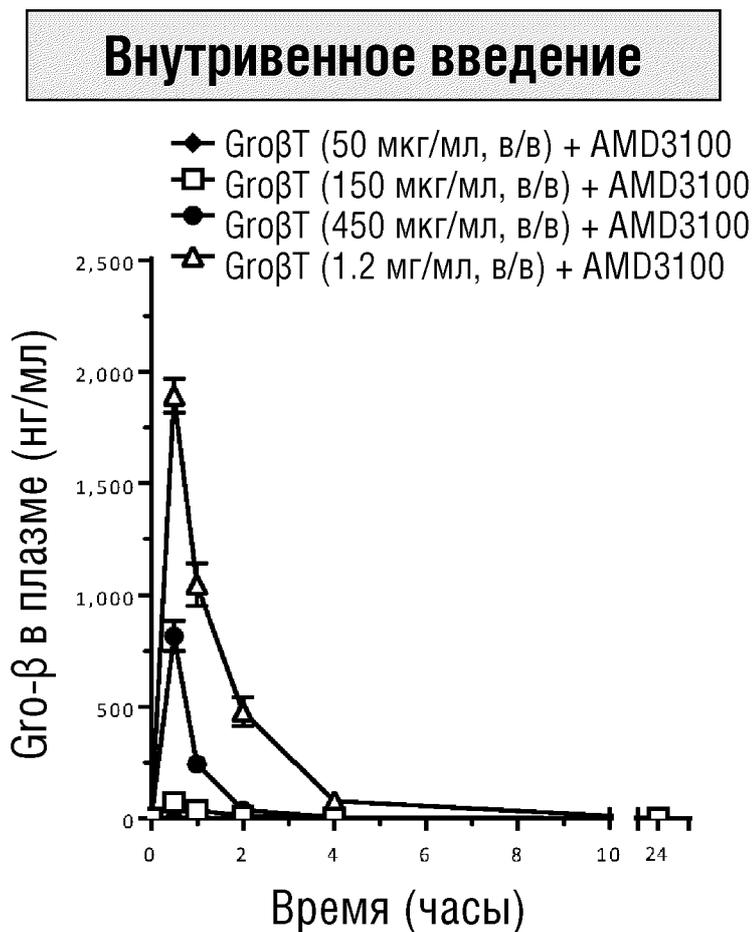
A



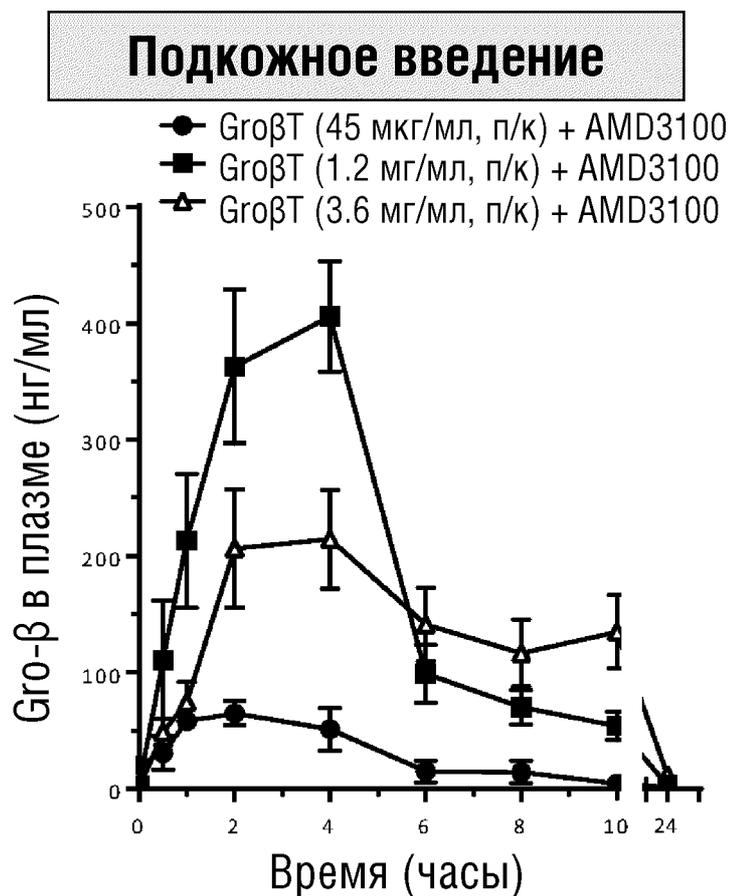
B



ФИГ.2А

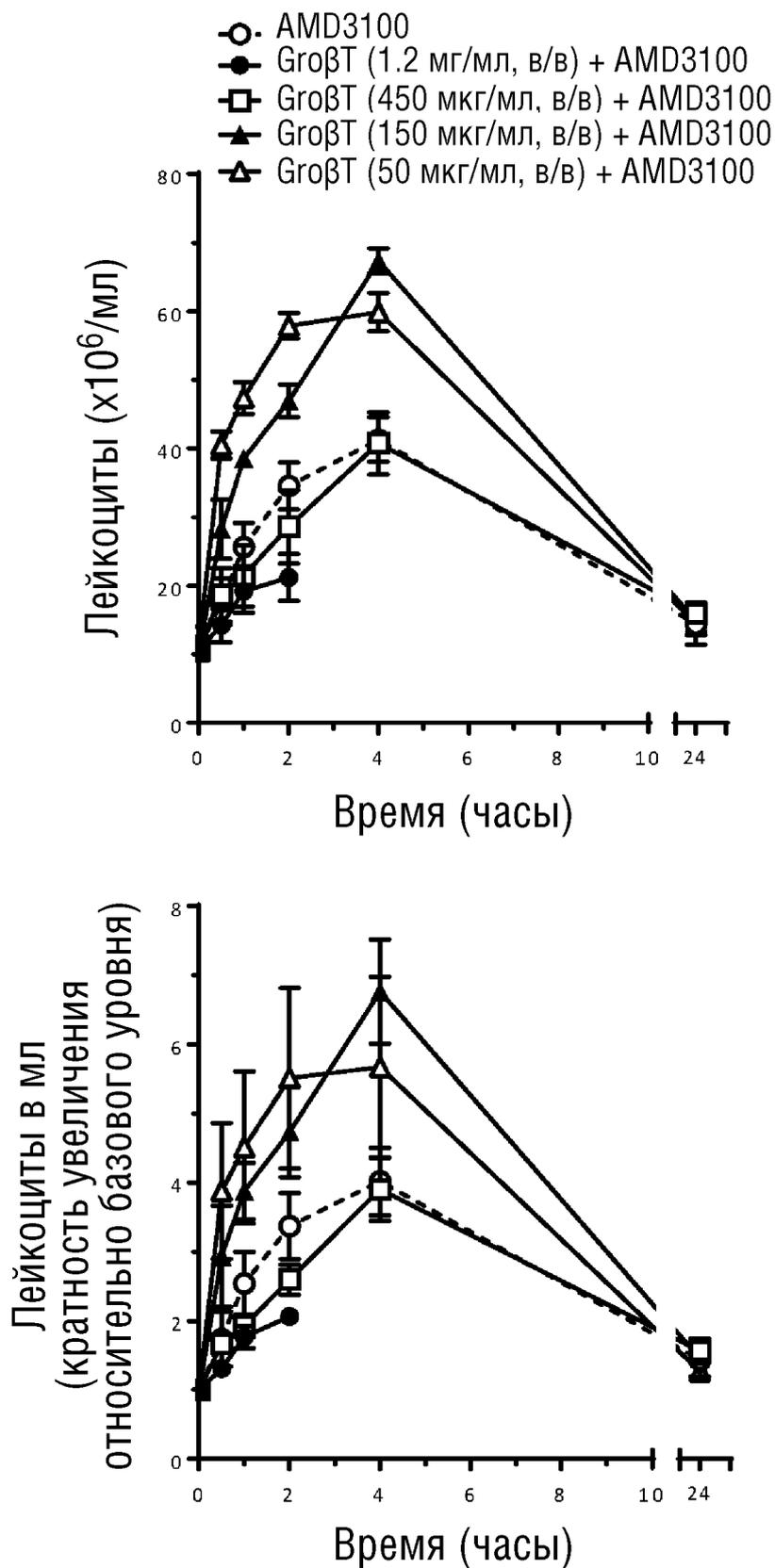


ФИГ.2В

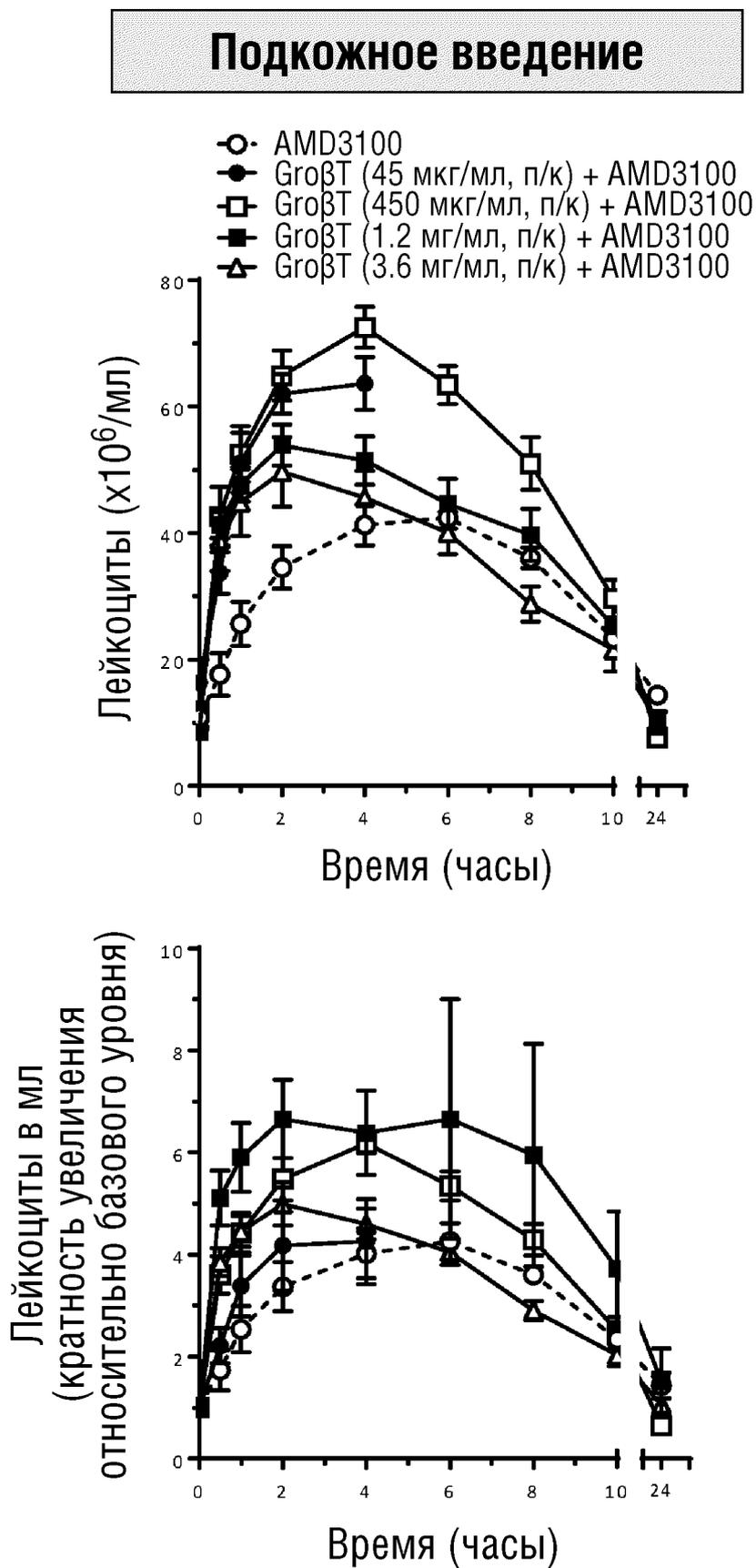


ФИГ.3А

Внутривенное введение

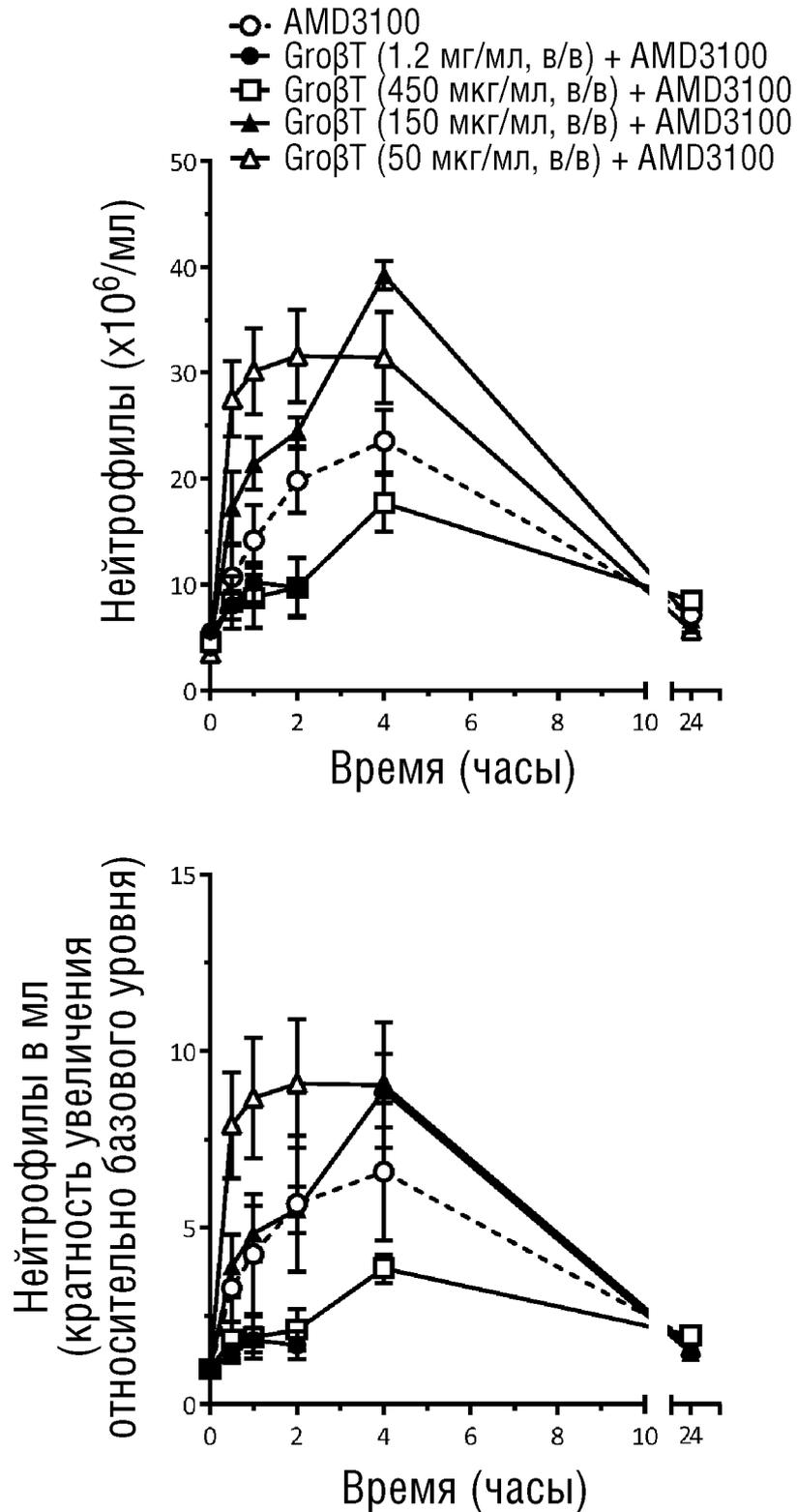


ФИГ.3В

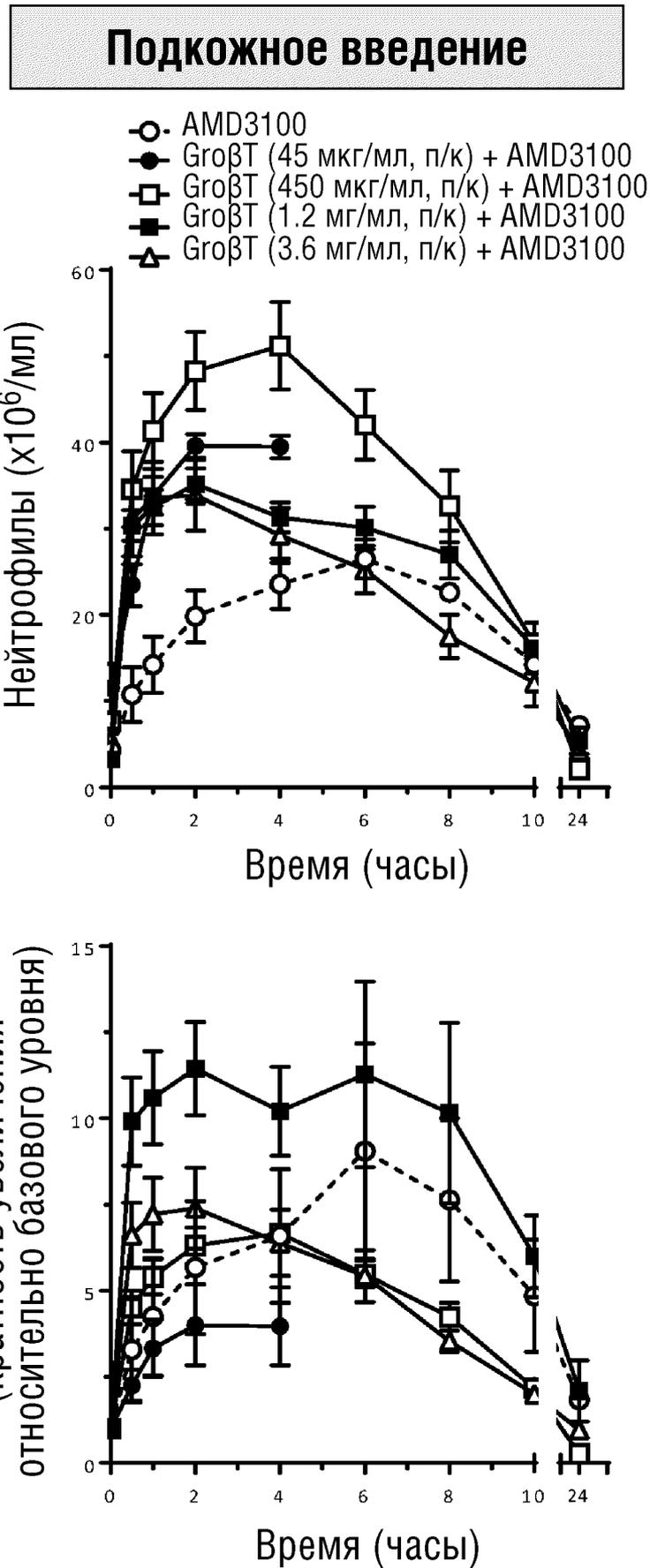


ФИГ.4А

Внутривенное введение

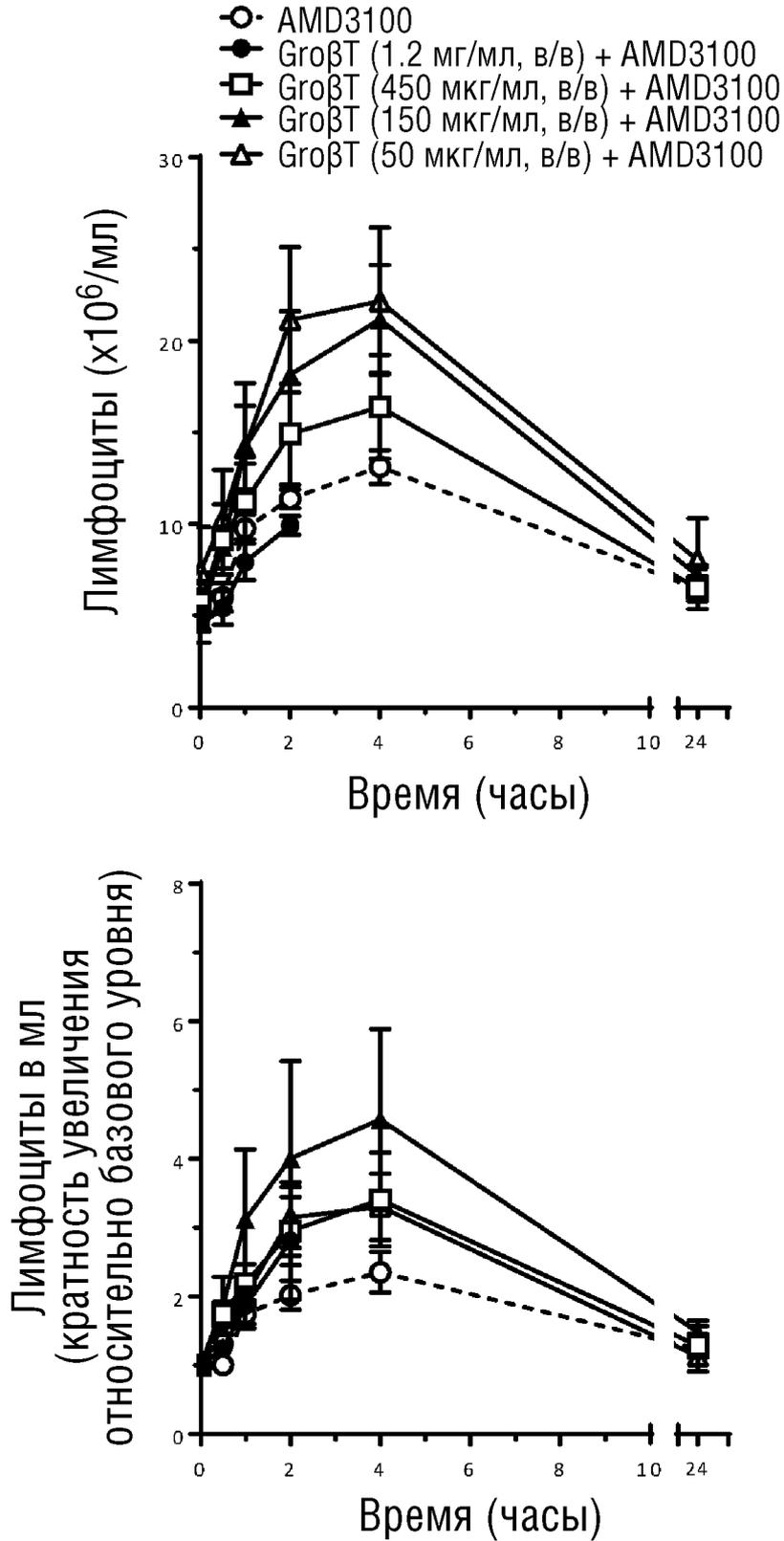


ФИГ.4В



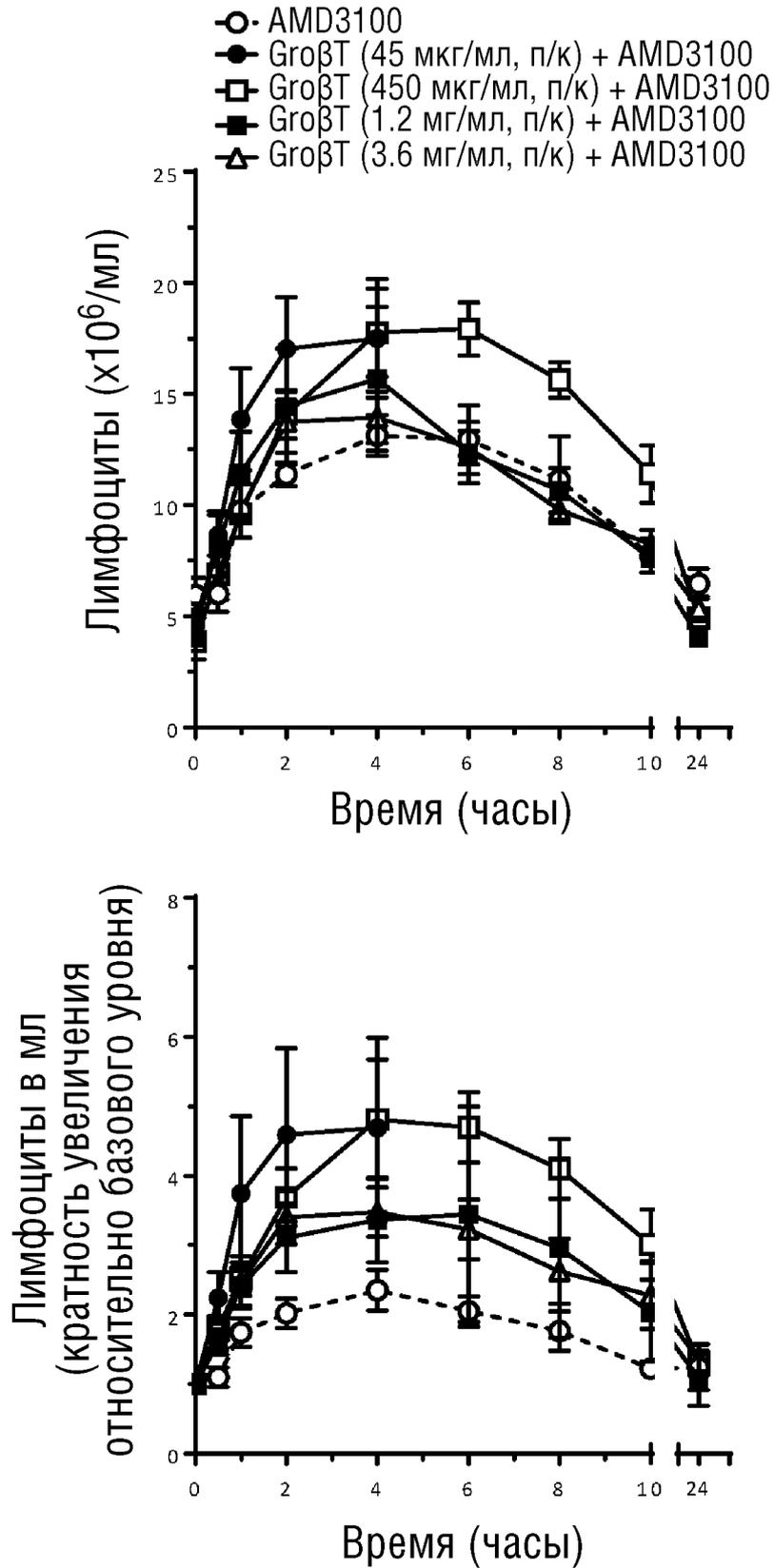
ФИГ.5А

Внутривенное введение

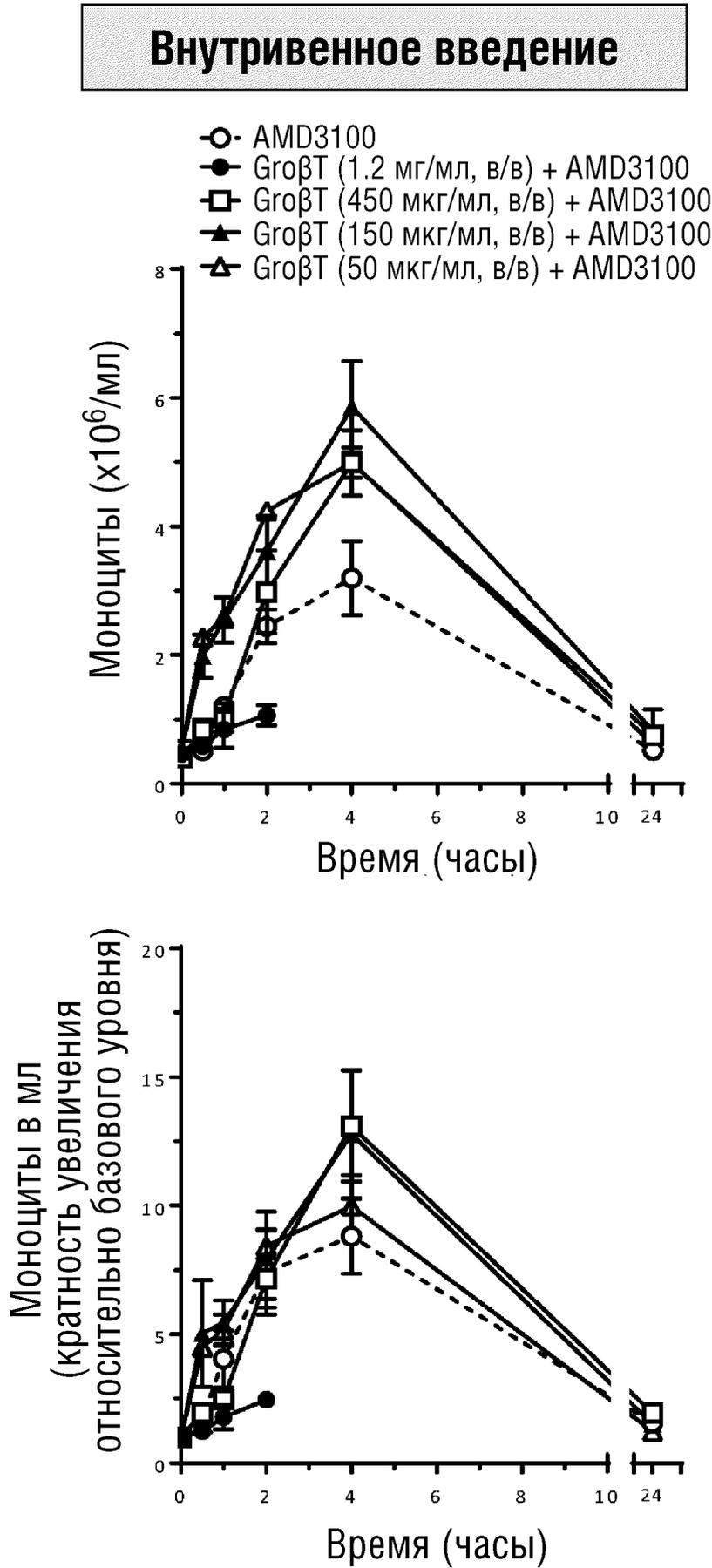


ФИГ.5В

Подкожное введение

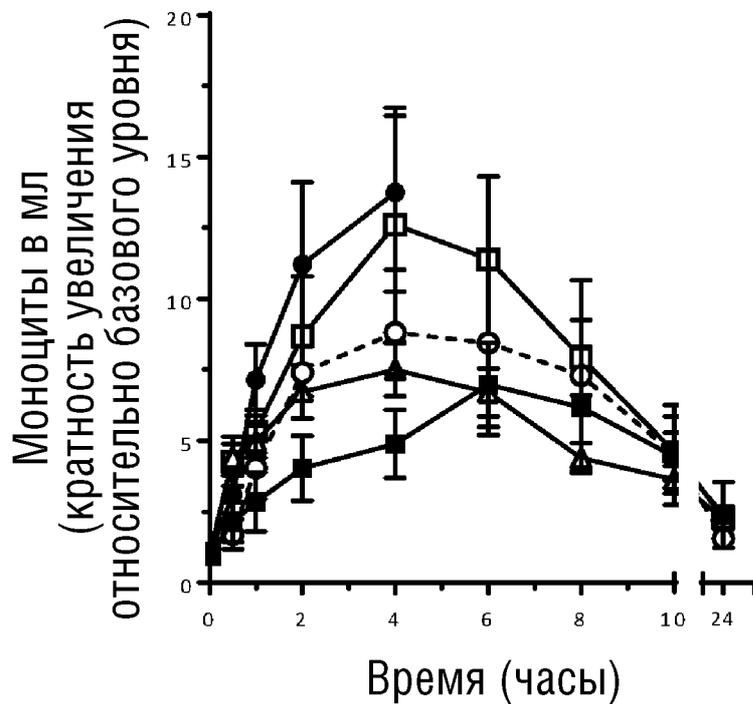
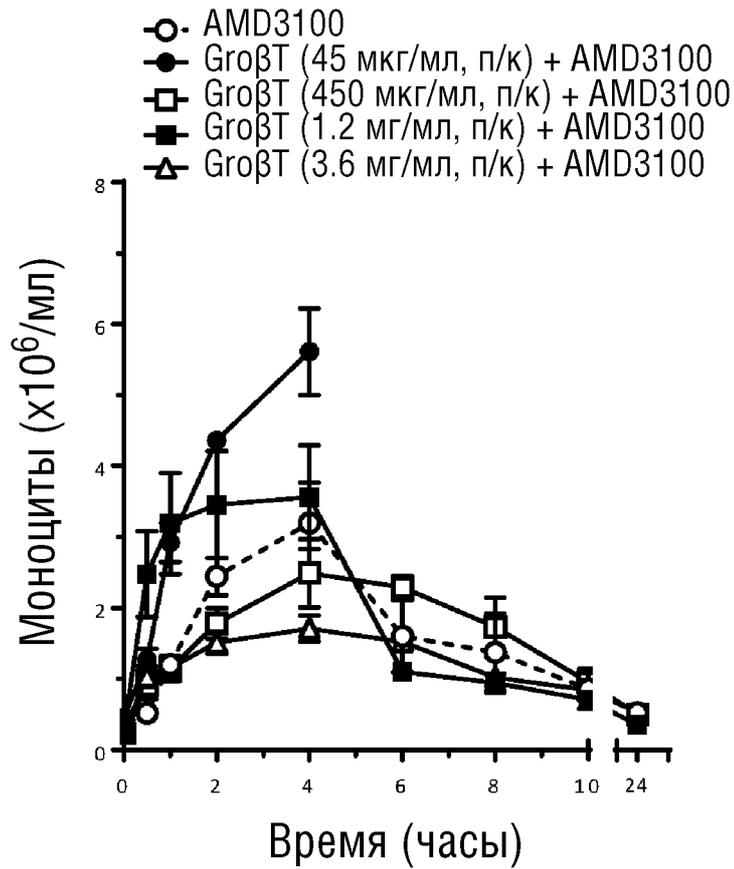


ФИГ.6А



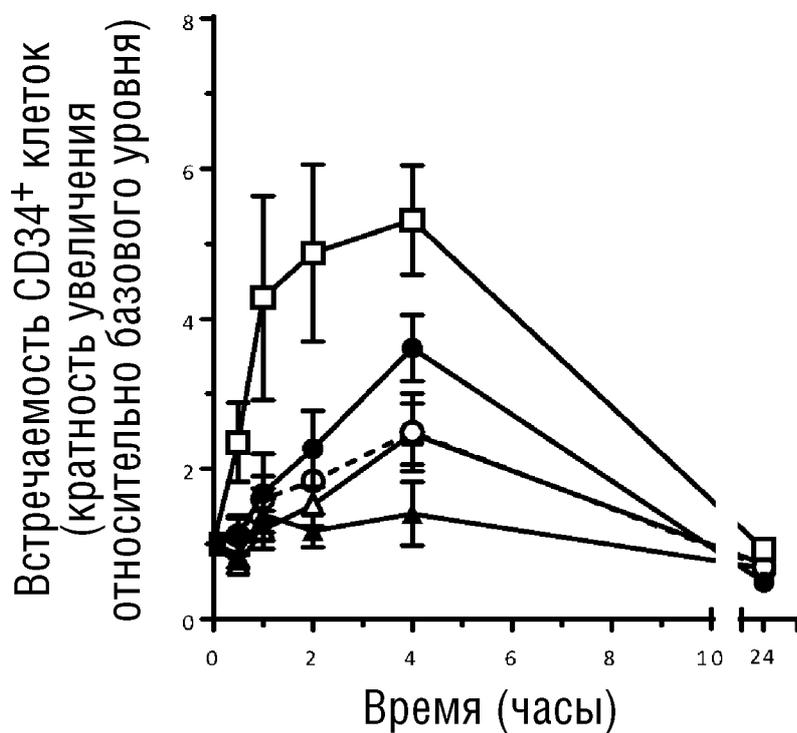
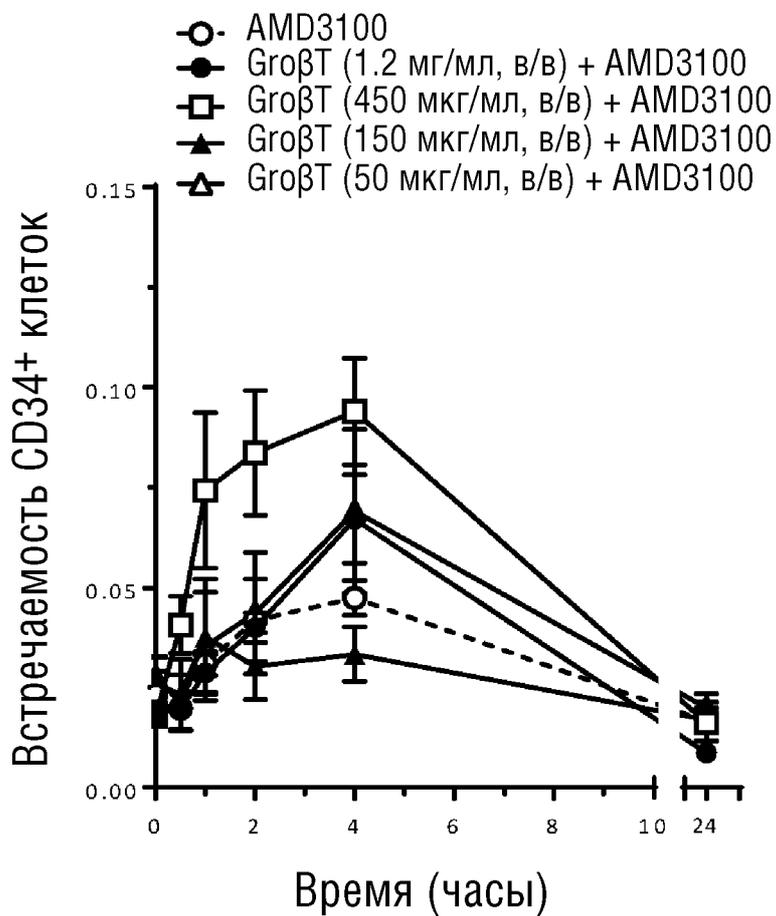
ФИГ.6В

Подкожное введение

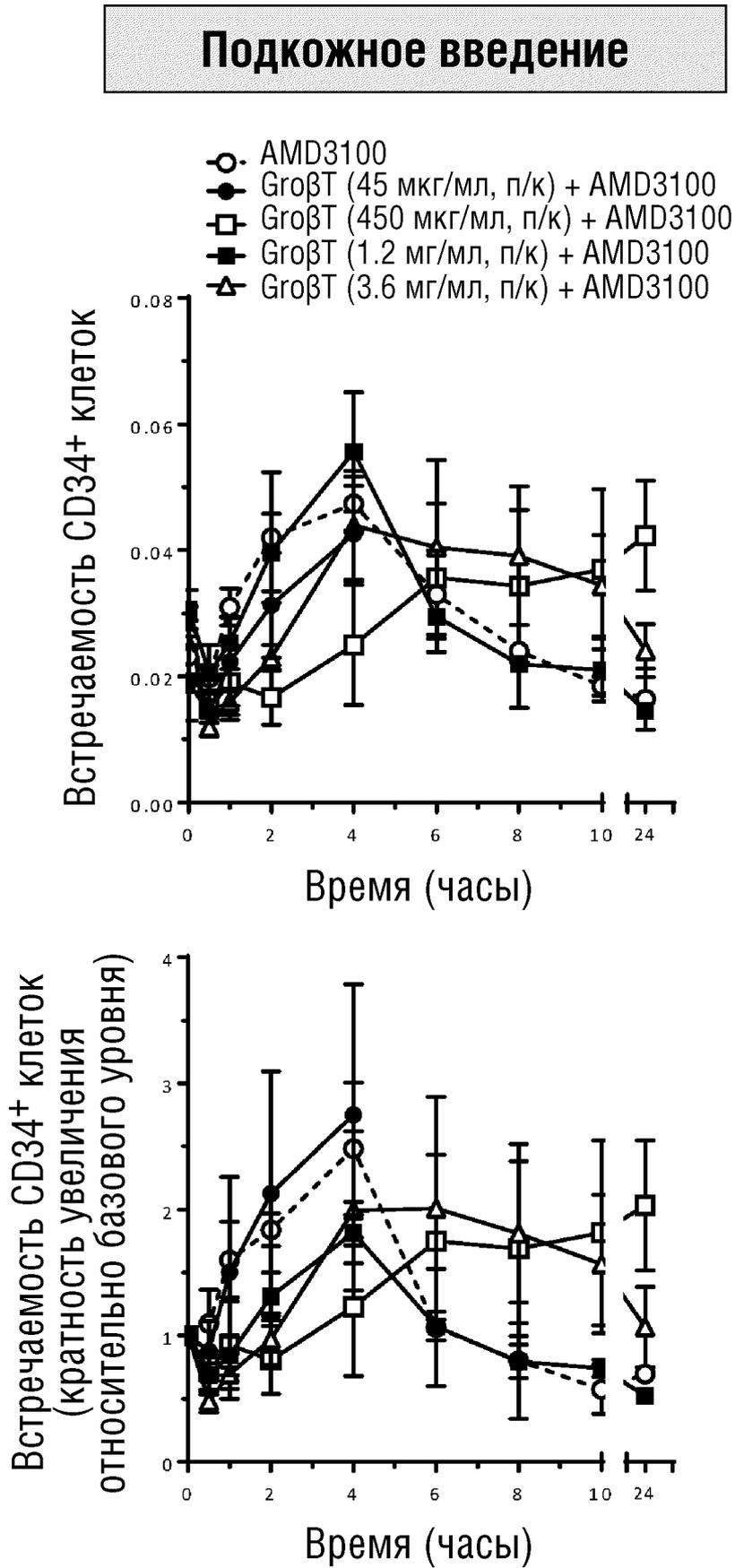


ФИГ.7А

Внутривенное введение

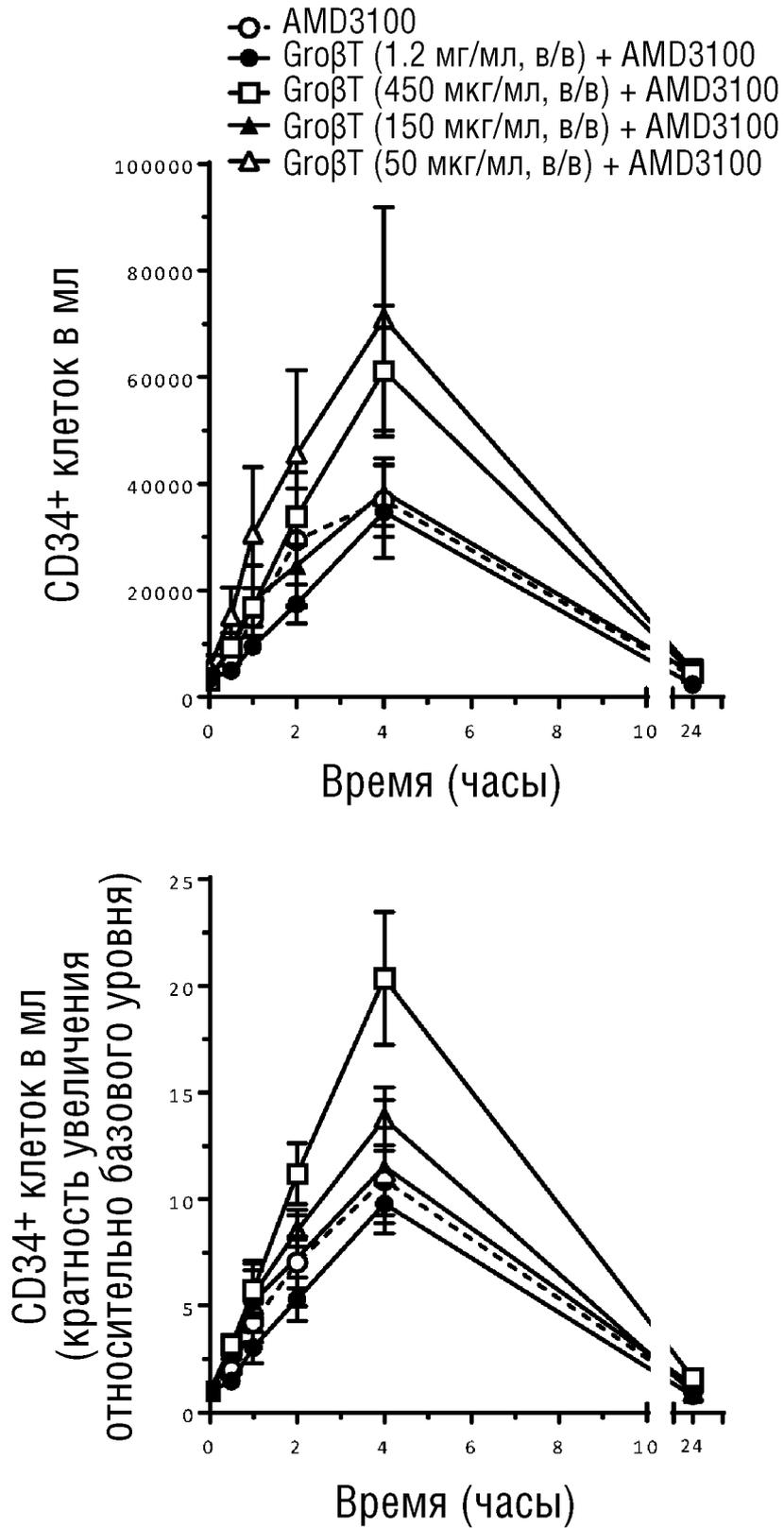


ФИГ.7В

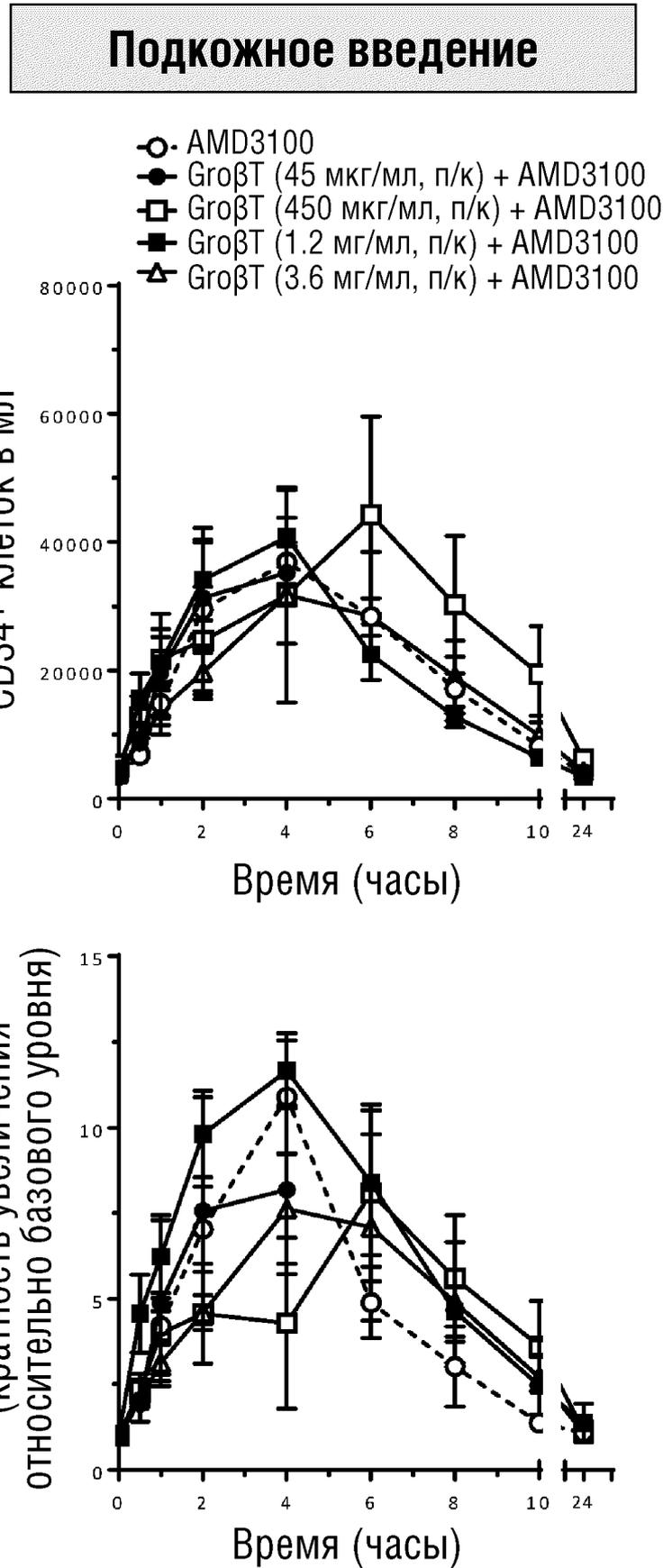


ФИГ.8А

Внутривенное введение

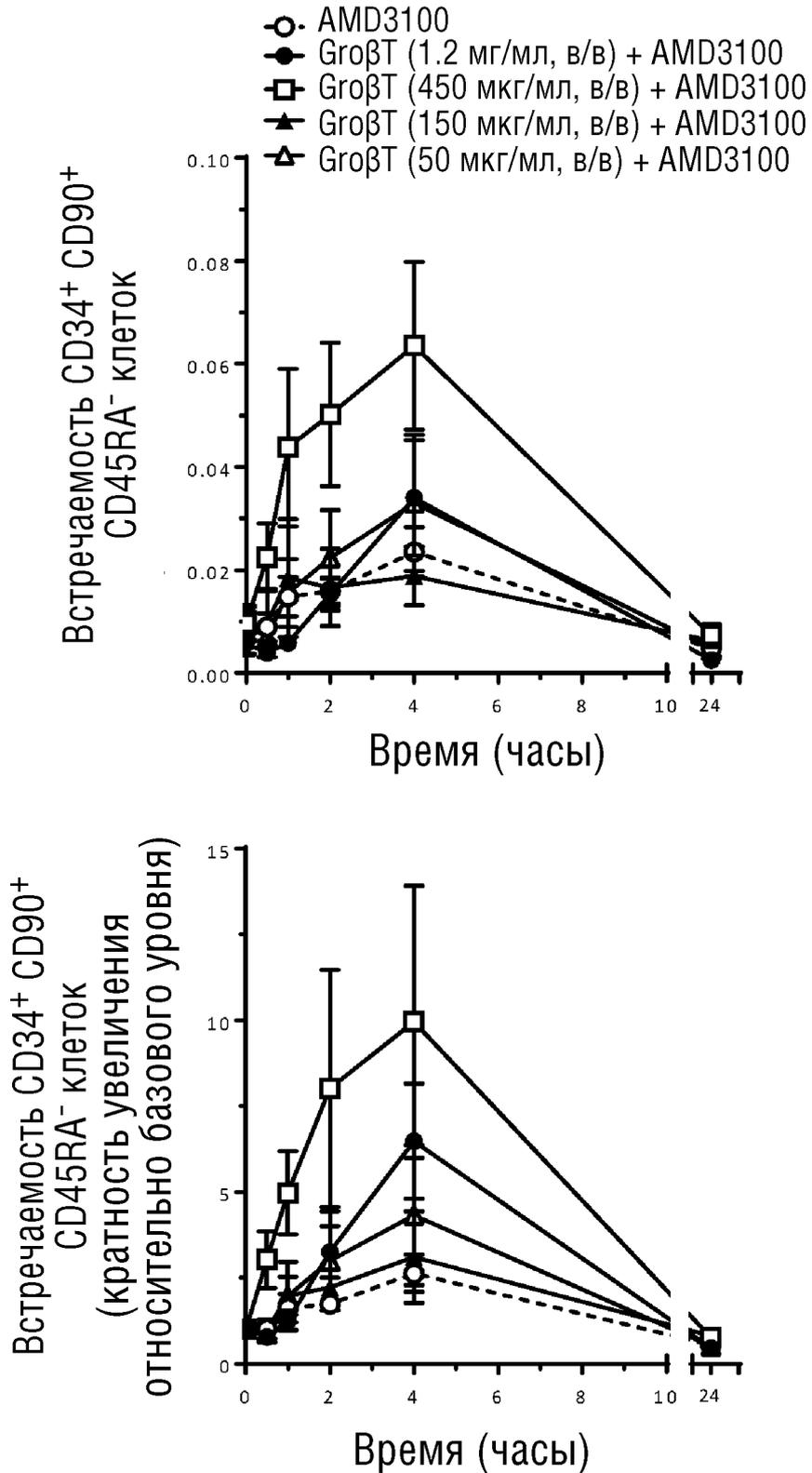


ФИГ.8В

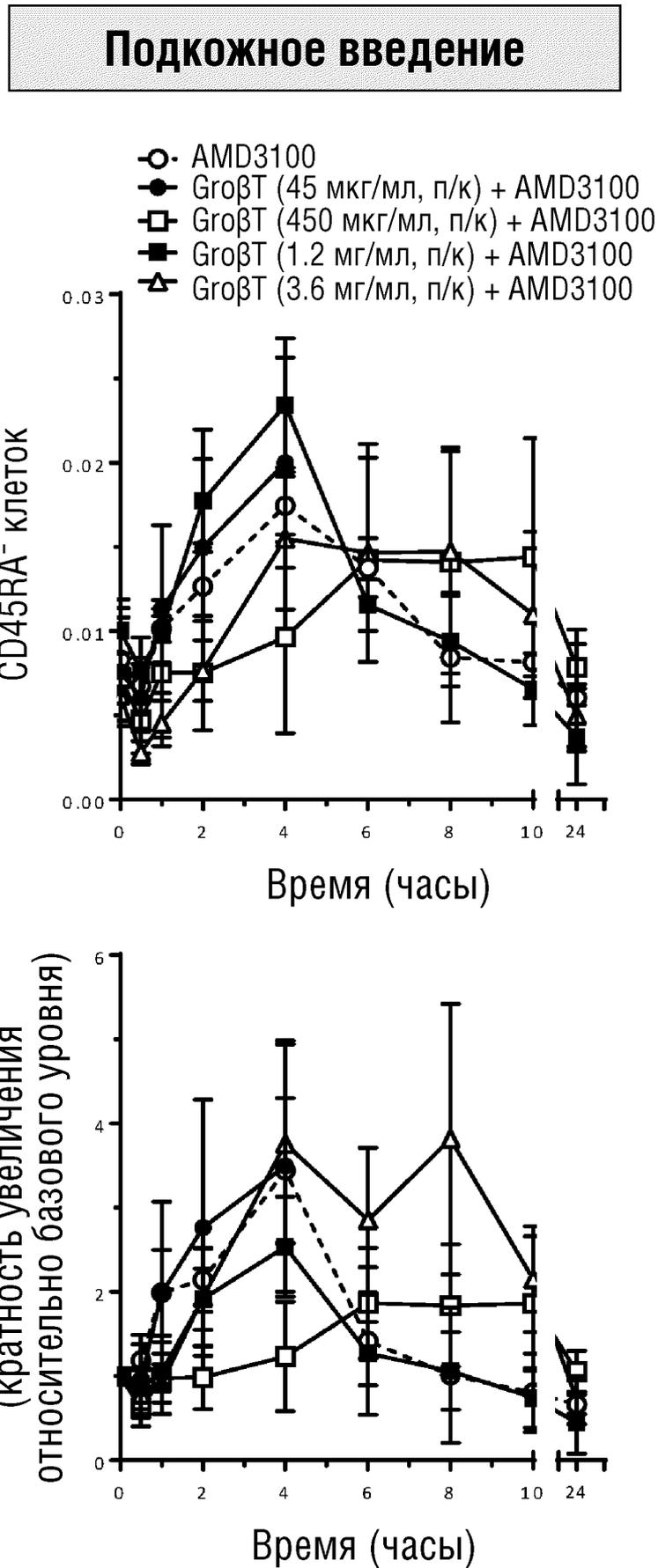


ФИГ.9А

Внутривенное введение

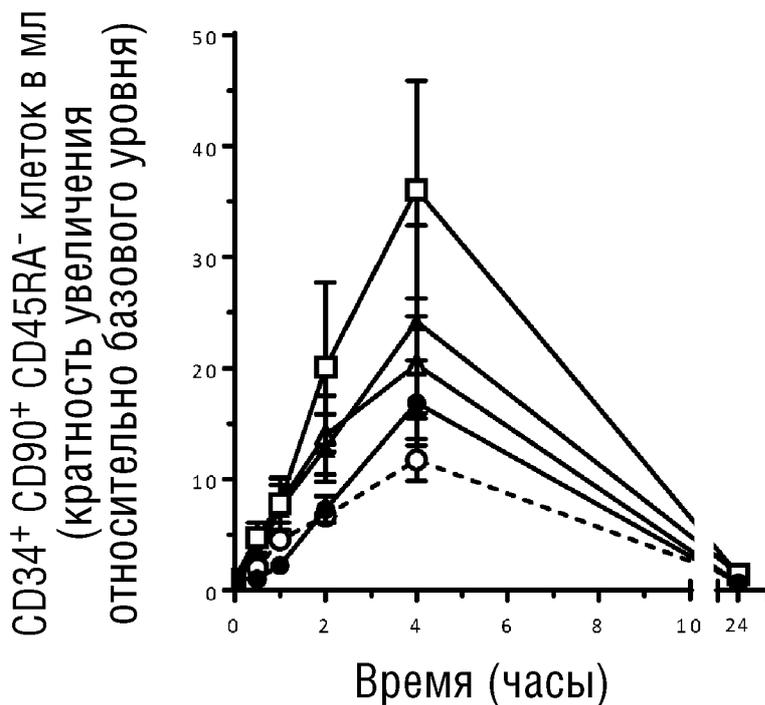
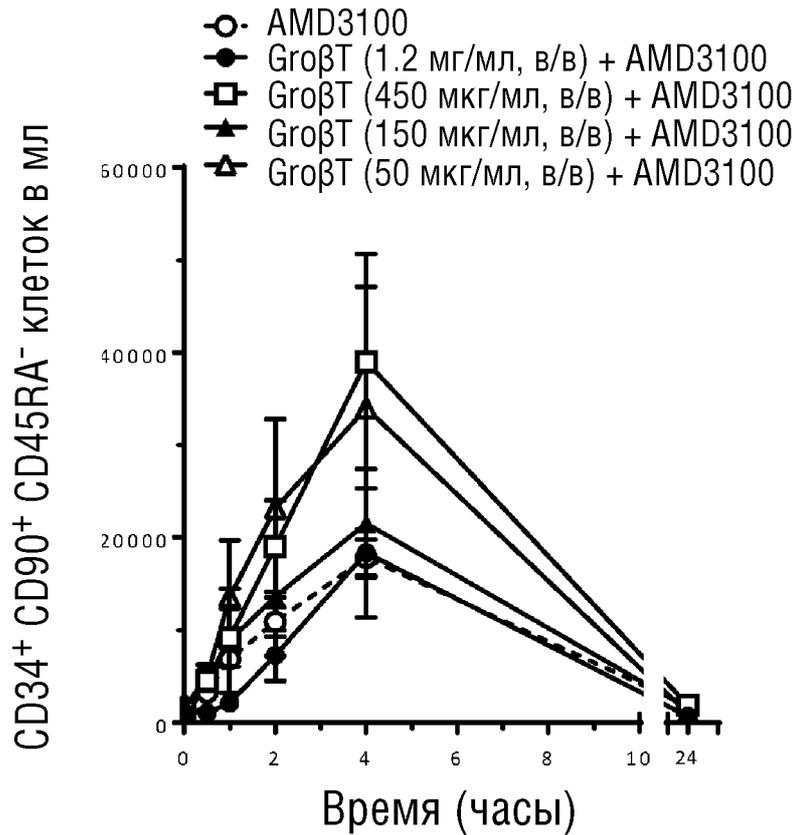


ФИГ.9В

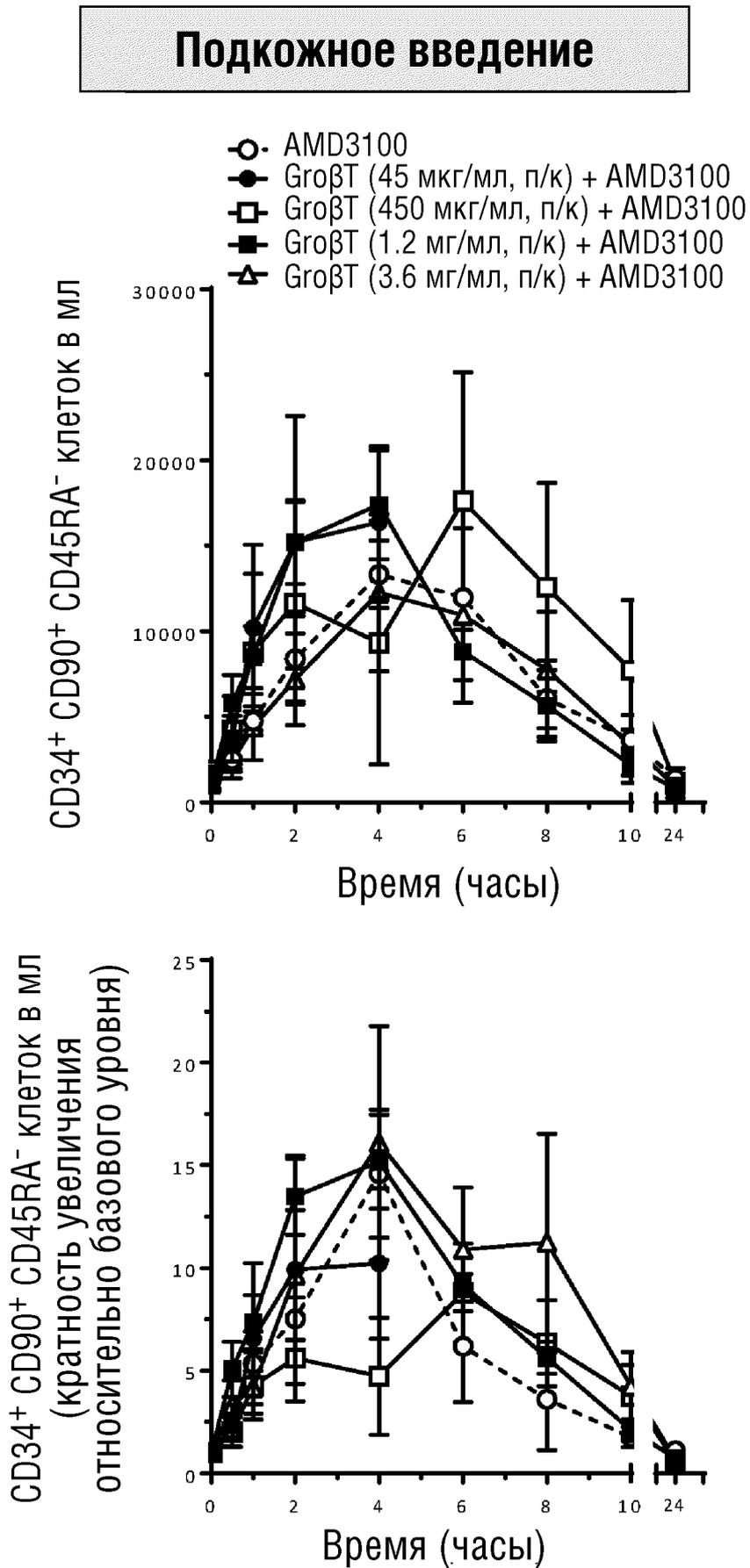


ФИГ.10А

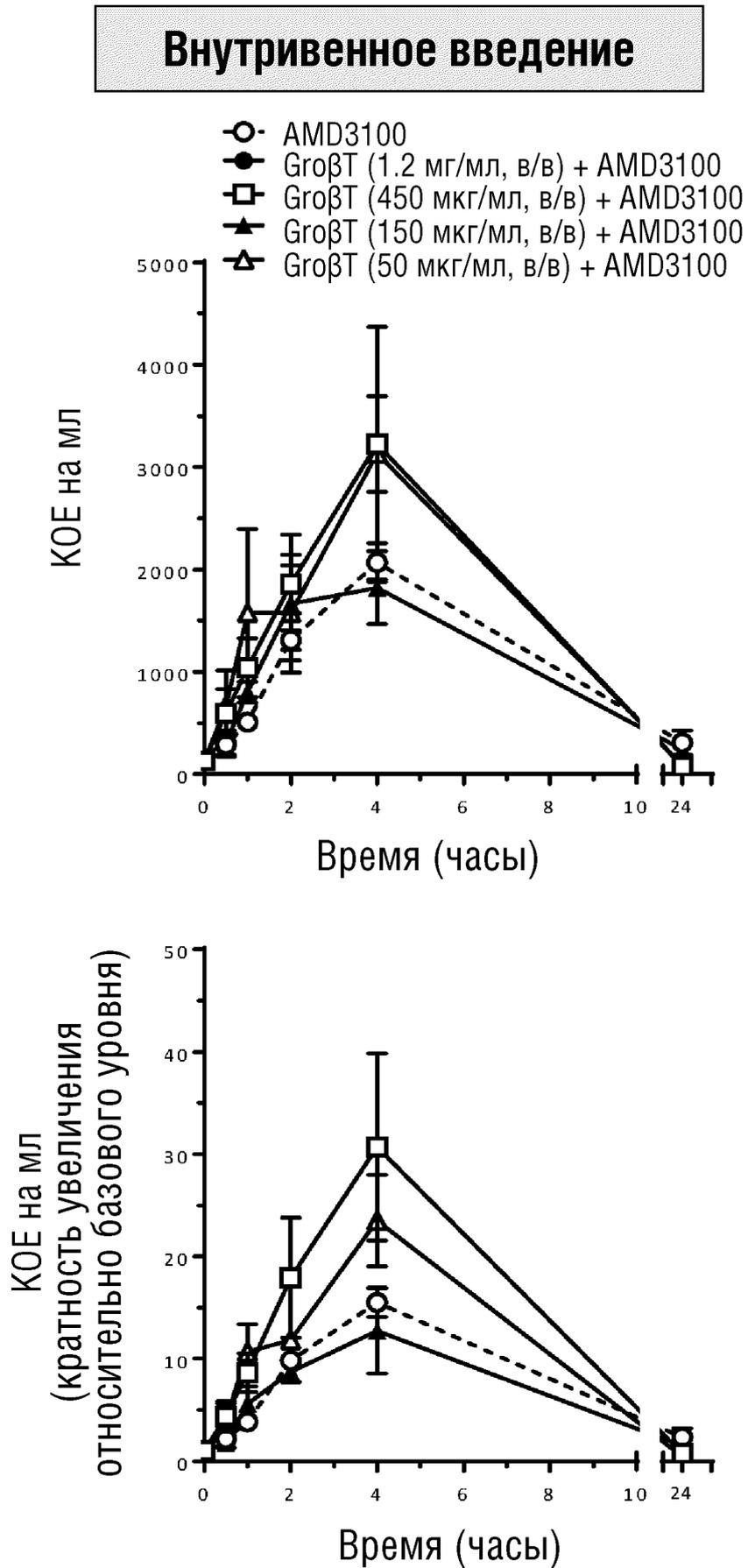
Внутривенное введение



ФИГ.10В

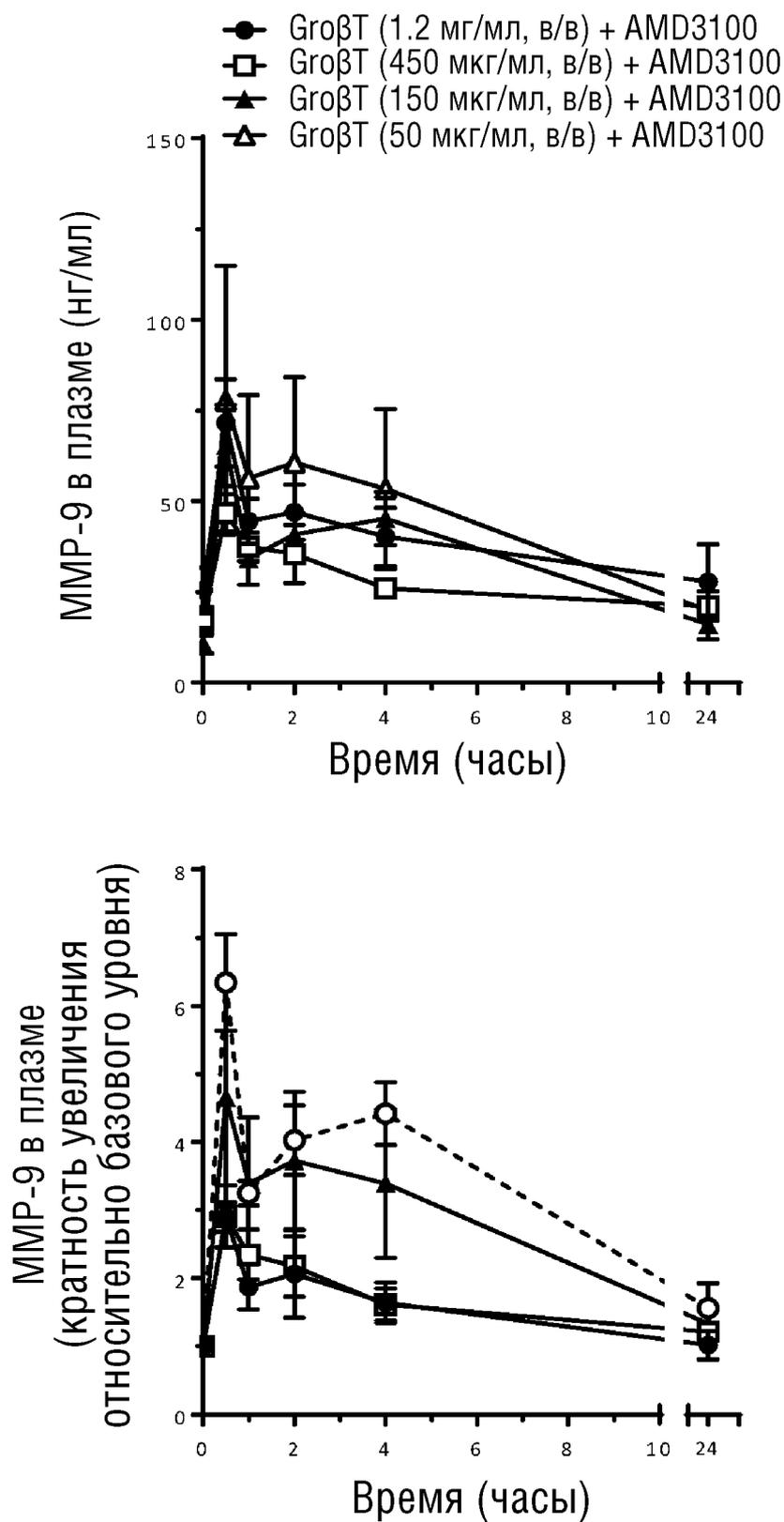


ФИГ.11



ФИГ.12А

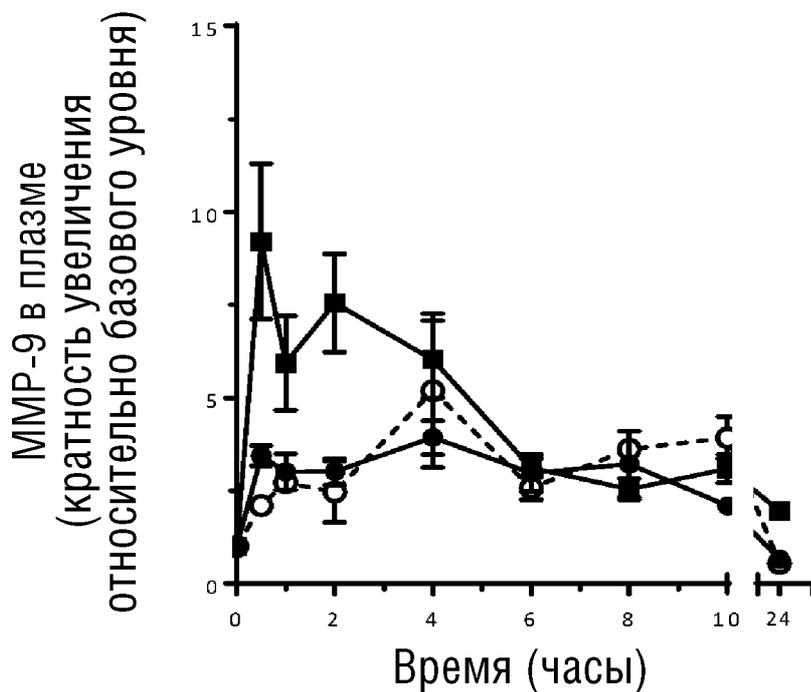
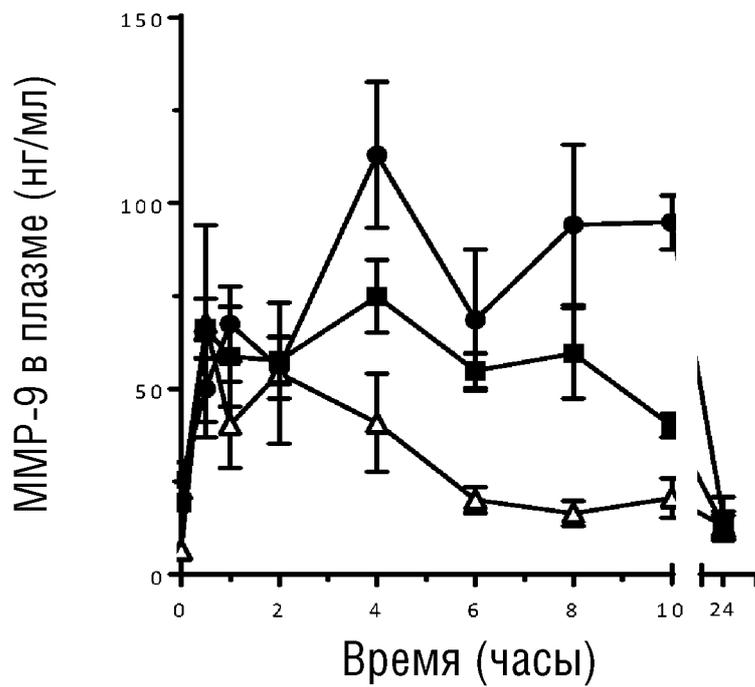
Внутривенное введение



ФИГ.12В

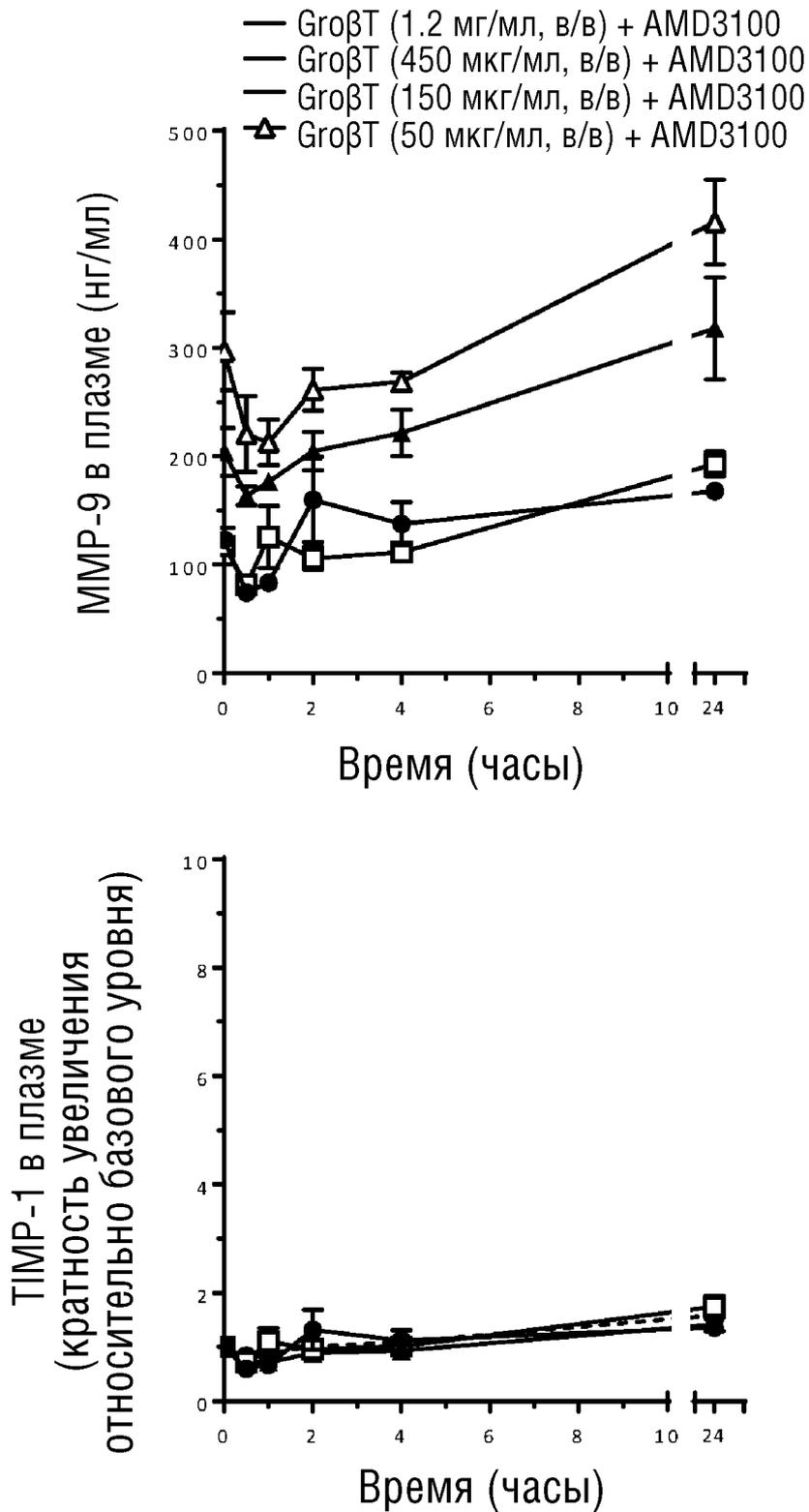
Подкожное введение

- GroβT (45 мкг/мл, п/к) + AMD3100
- GroβT (1.2 мг/мл, п/к) + AMD3100
- △ GroβT (3.6 мг/мл, п/к) + AMD3100



ФИГ.13А

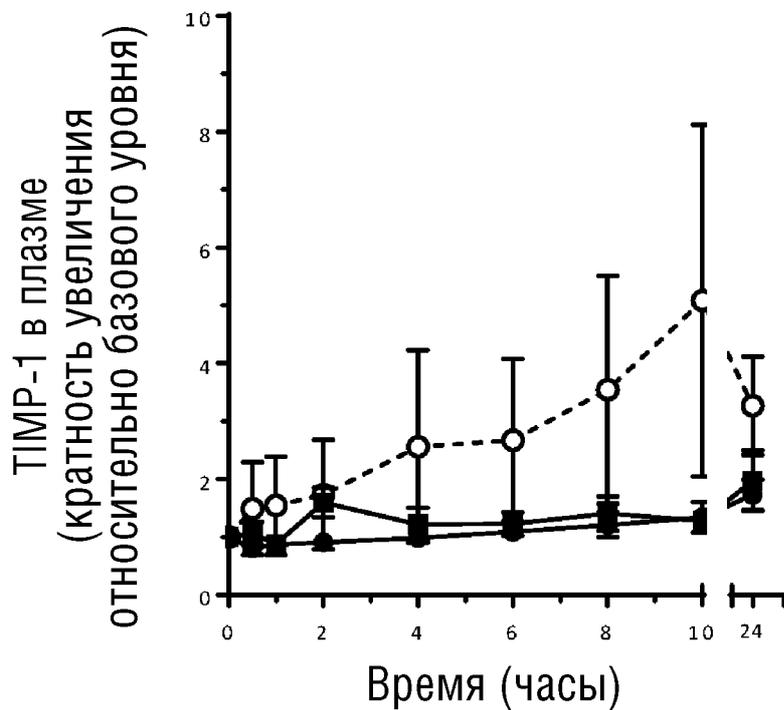
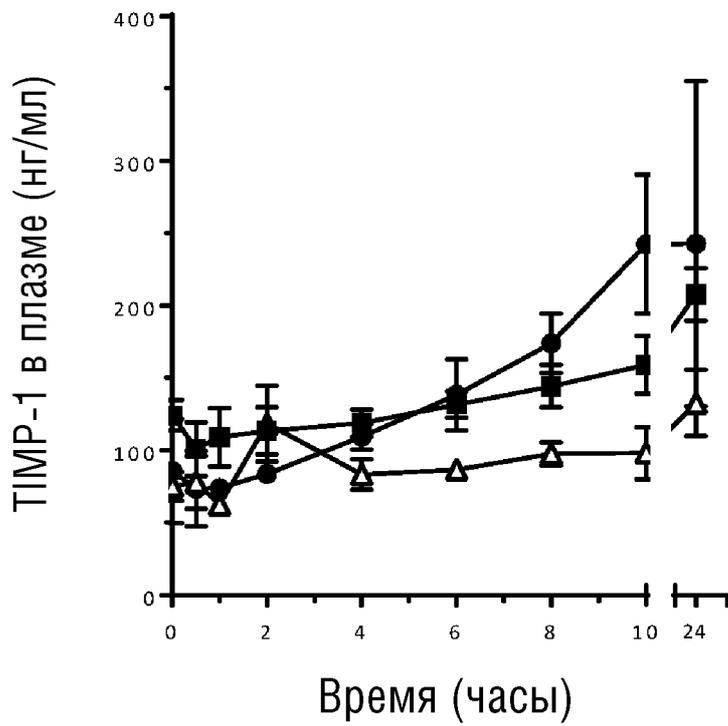
Внутривенное введение



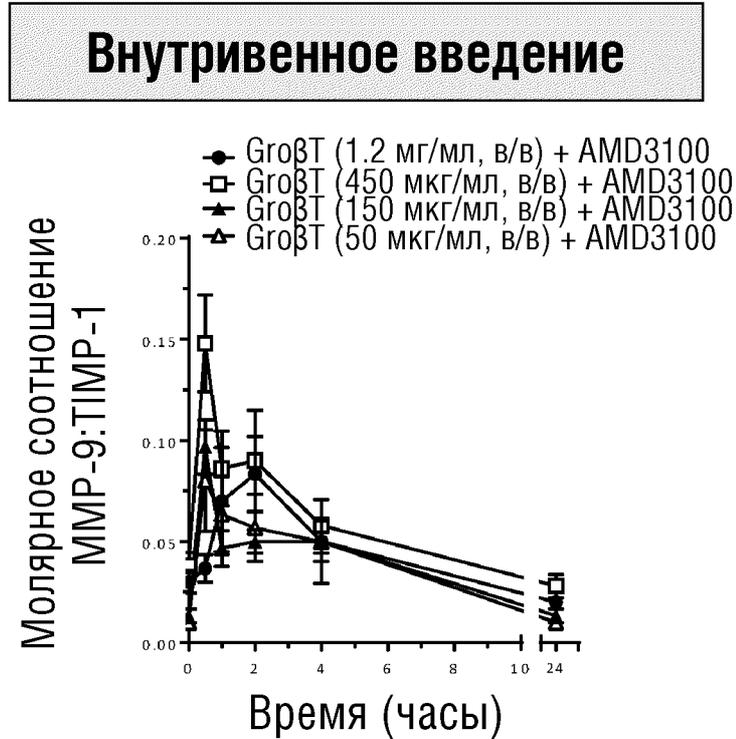
ФИГ.13В

Подкожное введение

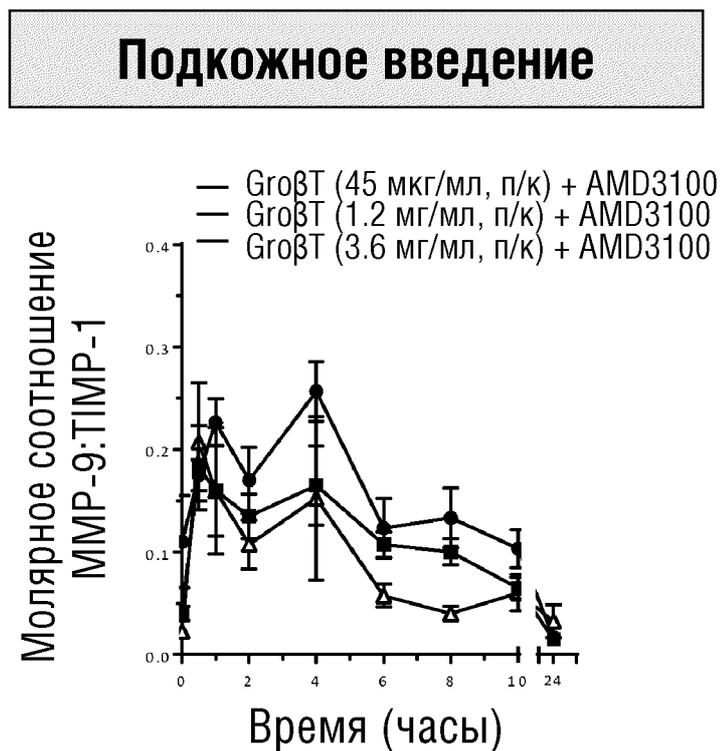
- GroβT (45 мкг/мл, п/к) + AMD3100
- GroβT (1.2 мг/мл, п/к) + AMD3100
- ▲ GroβT (3.6 мг/мл, п/к) + AMD3100



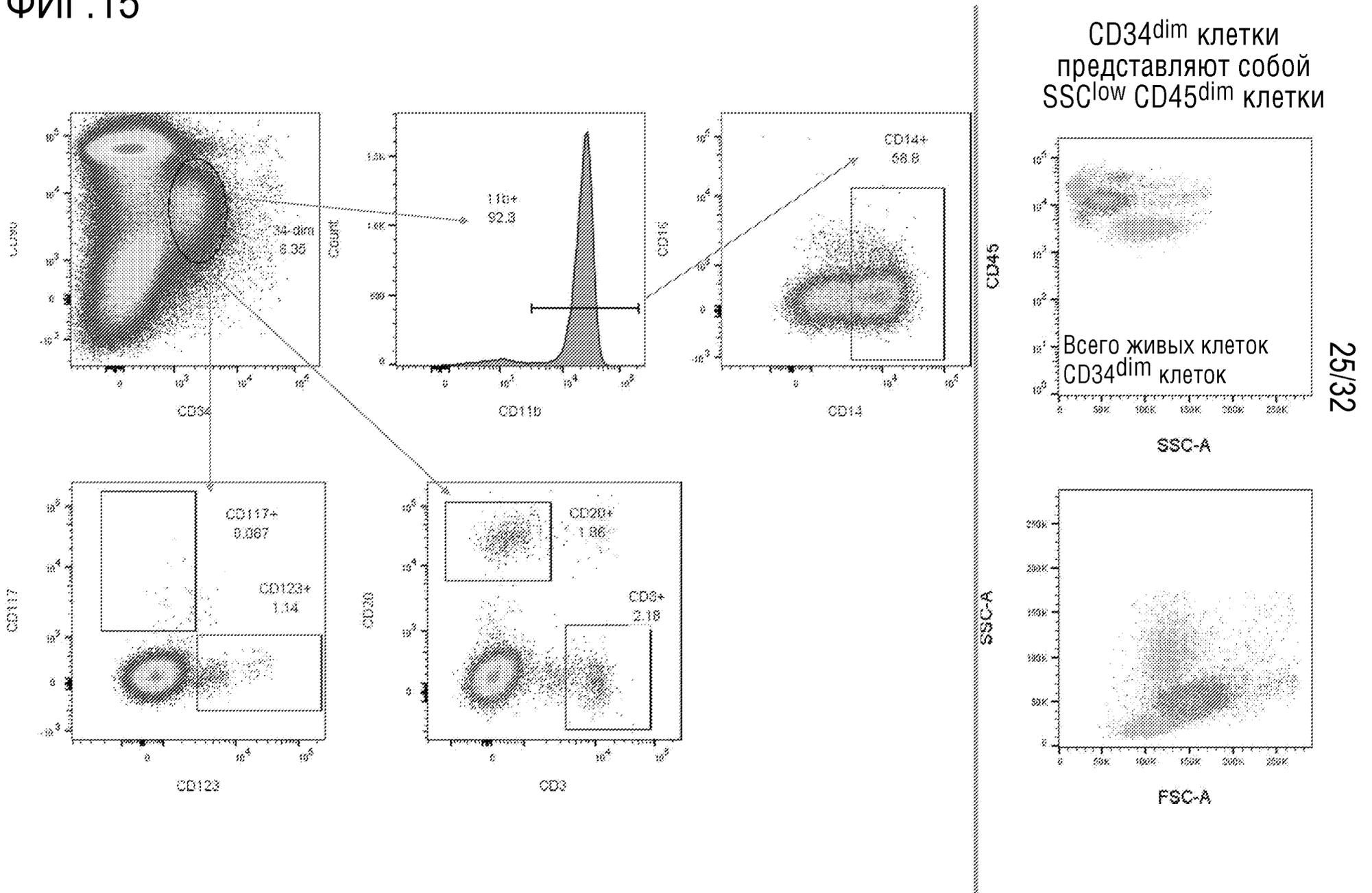
ФИГ.14А



ФИГ.14В

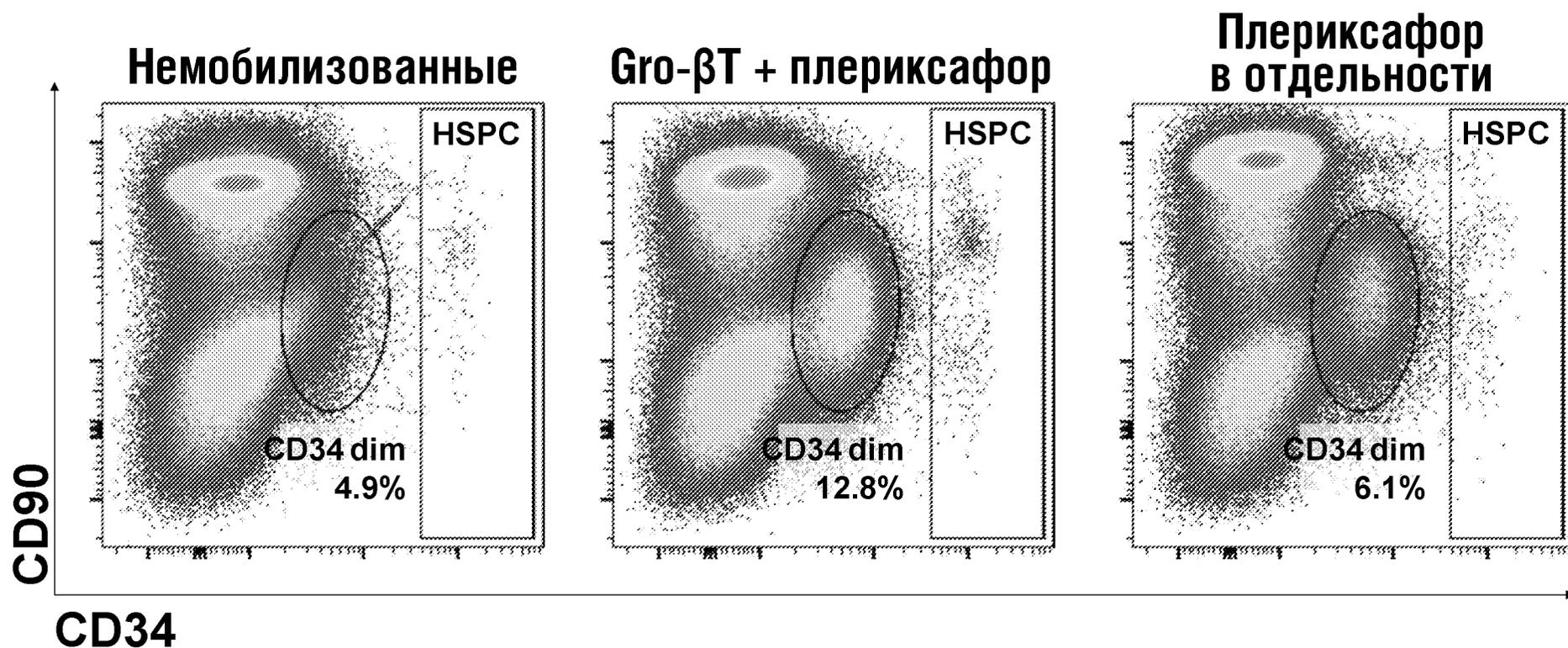


ФИГ.15

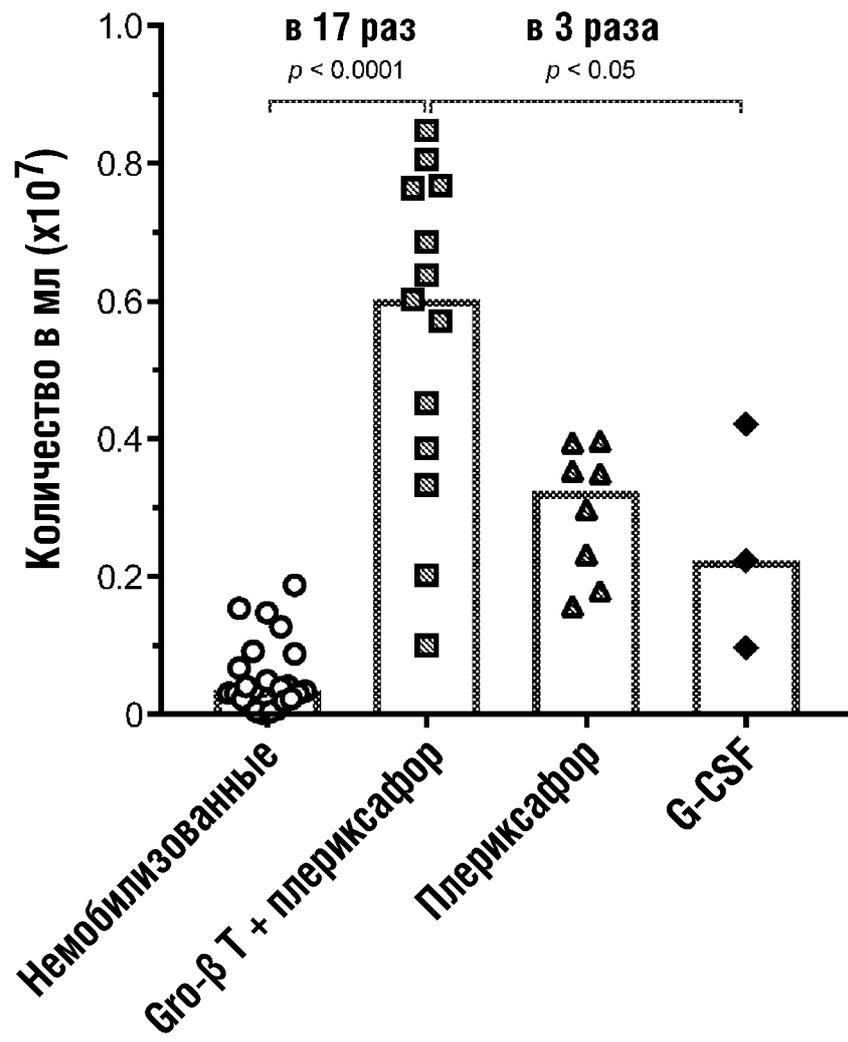


ФИГ.16

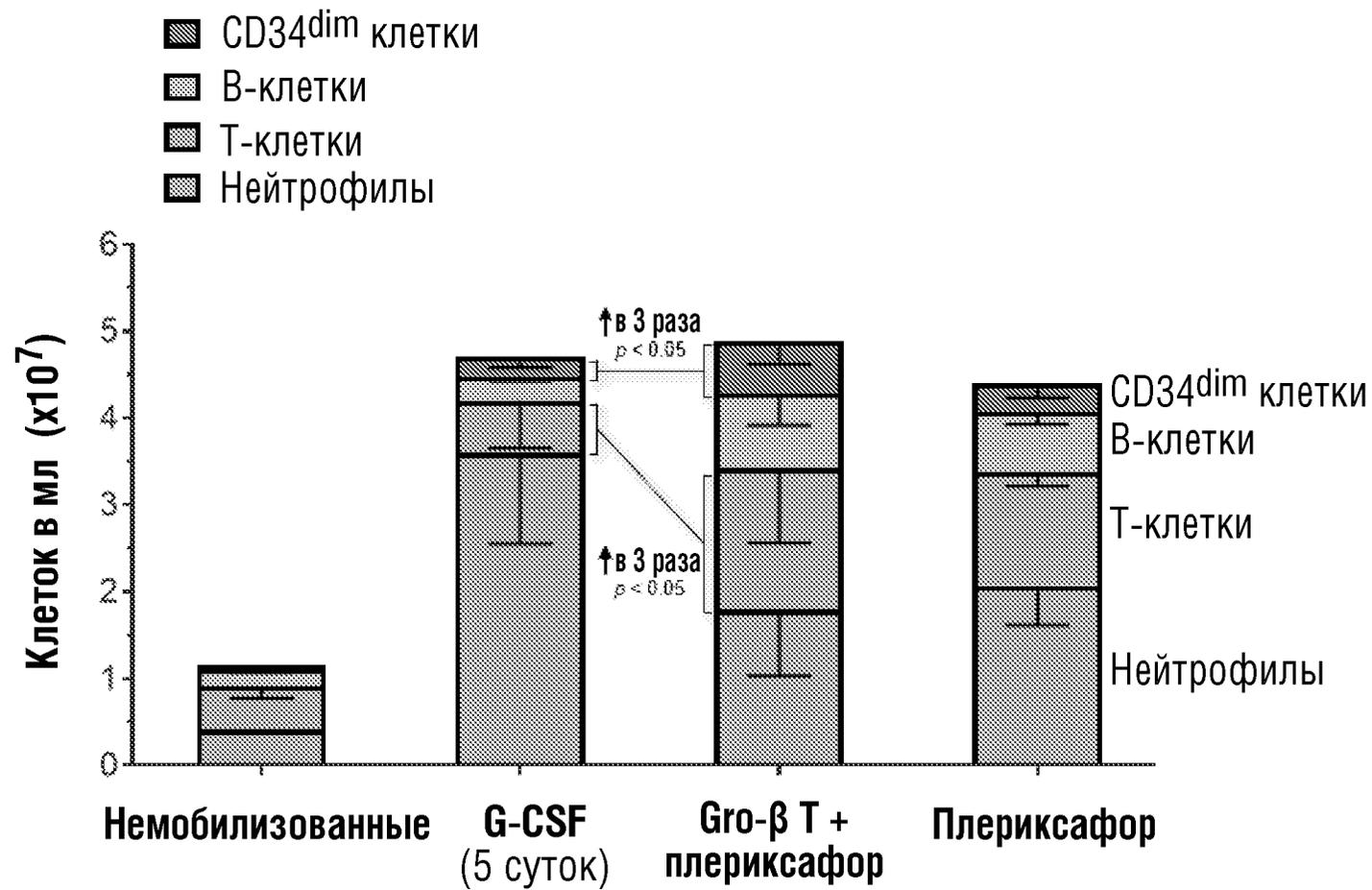
Gro- β T + плериксафор мобилизуют популяцию CD34^{dim} клеток у макак-резус



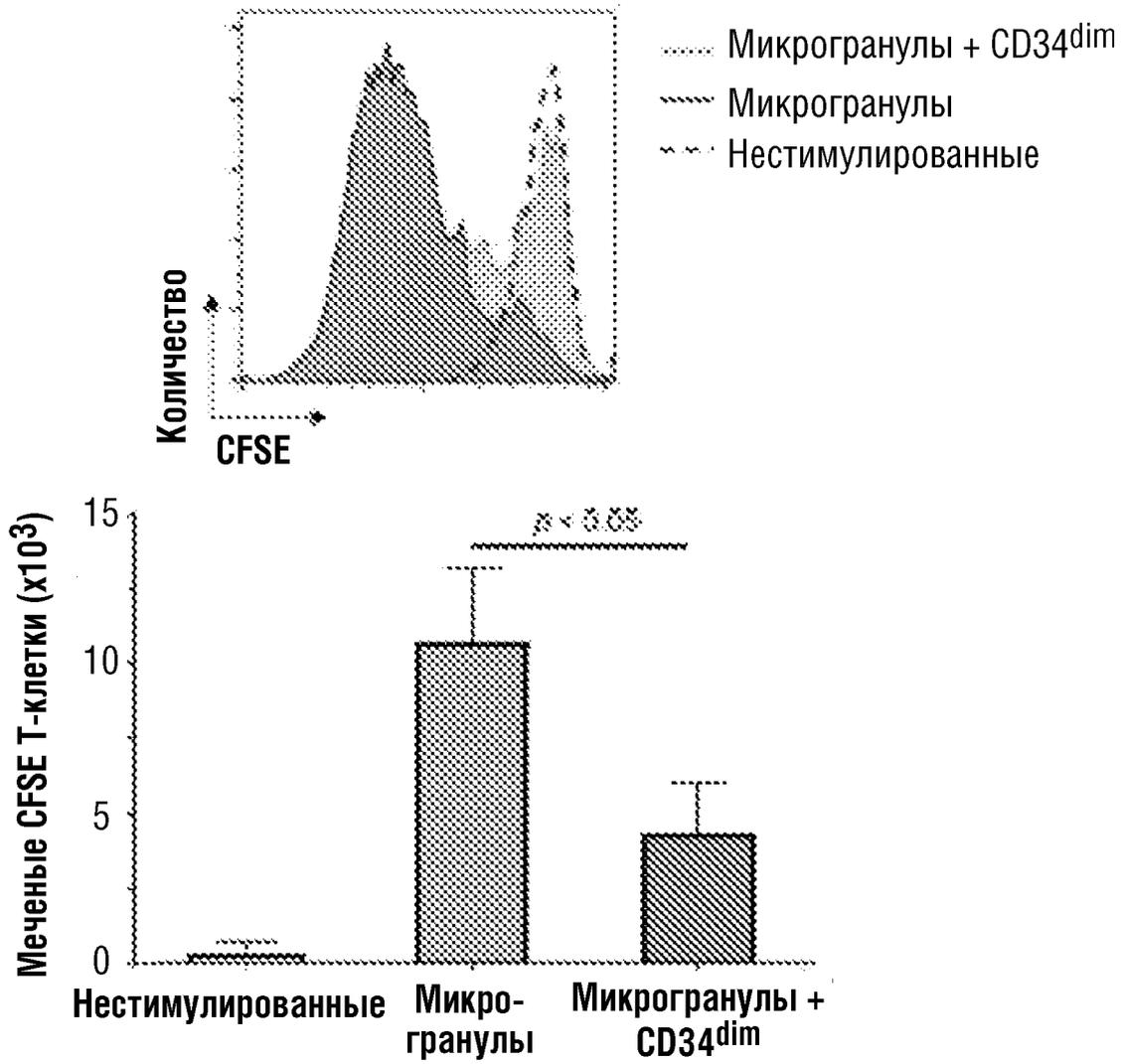
ФИГ.17



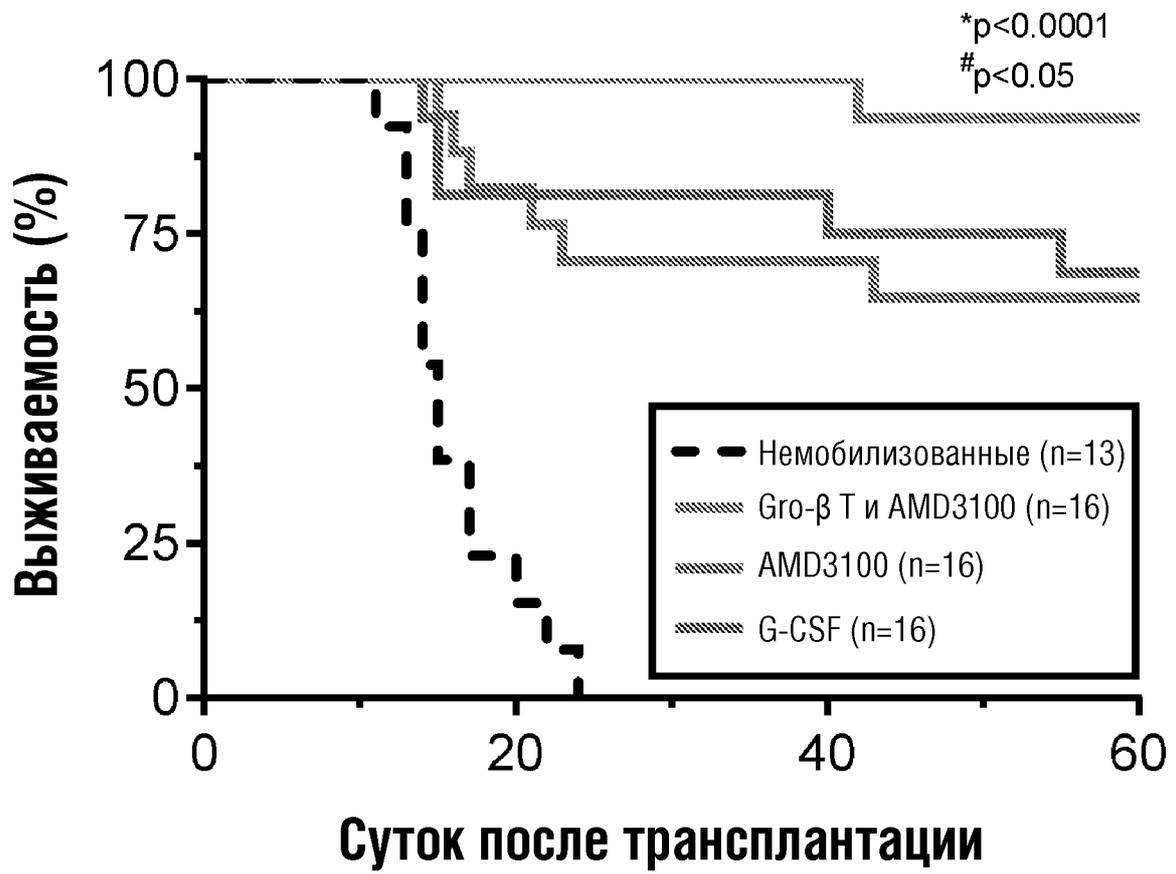
ФИГ.18



ФИГ.19

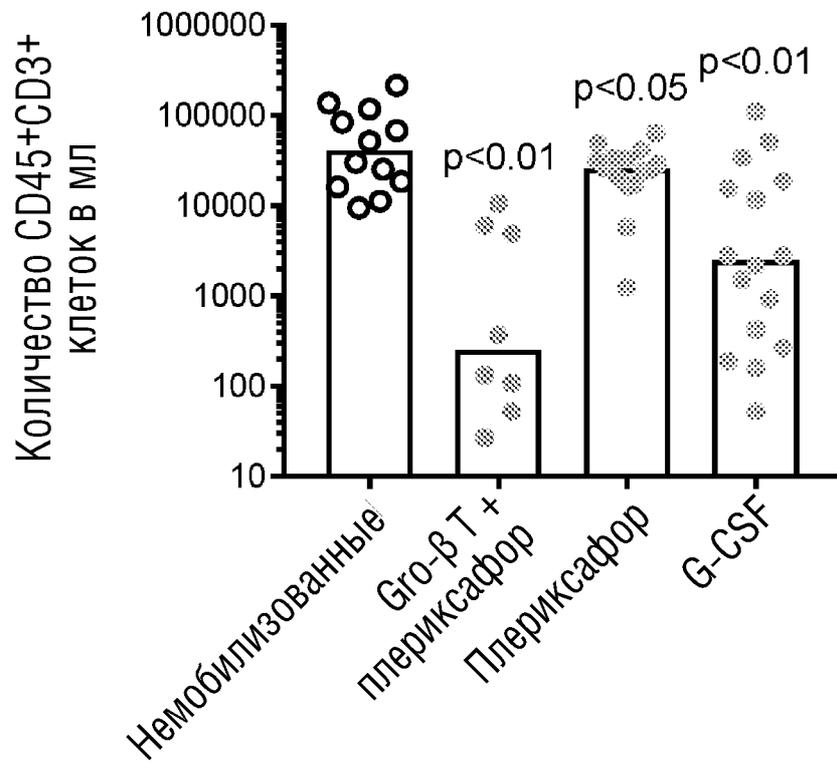


ФИГ.20

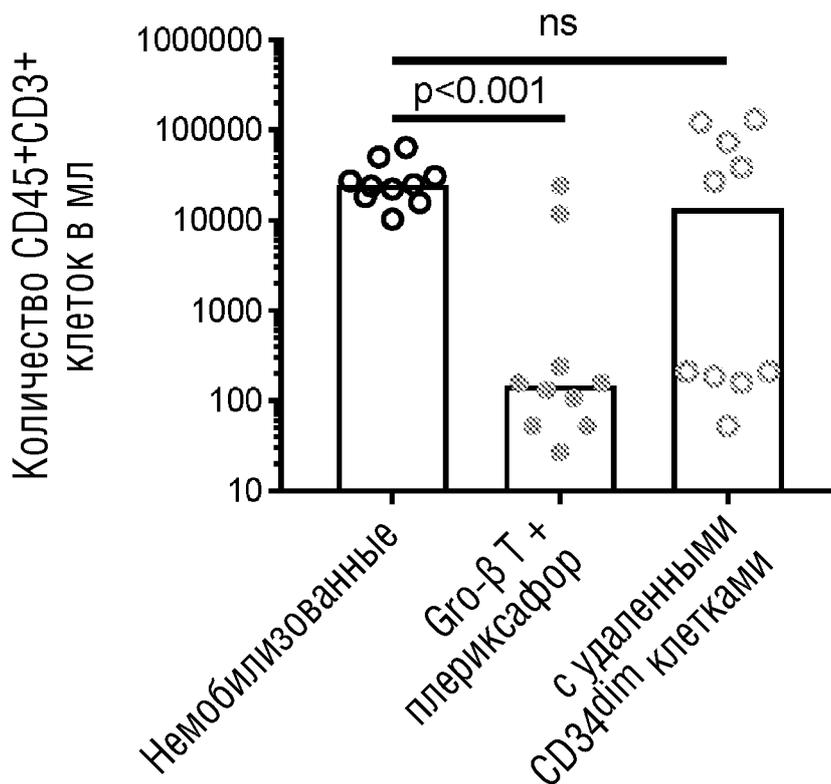


ФИГ.21

А.

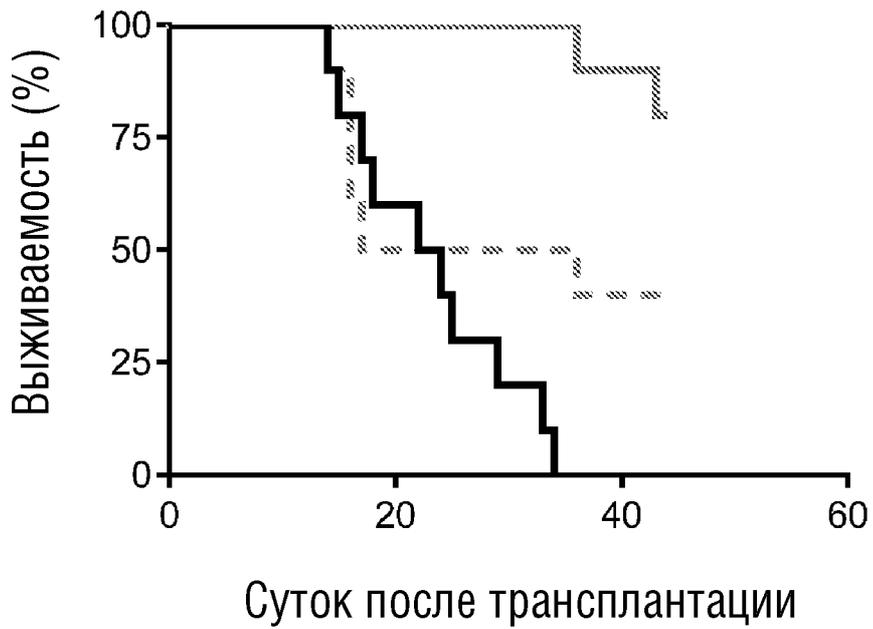


Б.



ФИГ.21

с.



— Немобилизованные (n=10)

..... Gro-β T + плериксафор (n=10)

- - - Gro-β T + плериксафор с удаленными CD34^{dim} клетками (n=10)