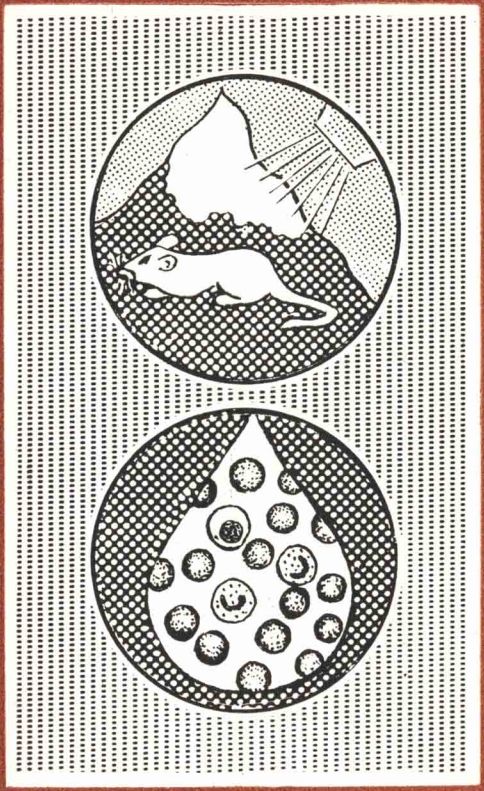
А. П. ЯСТРЕБОВ, Б. Г. ЮШКОВ, В. Н. БОЛЬШАКОВ



РЕГУЛЯЦИЯ ГЕМОПОЭЗА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

АКАДЕМИЯ НАУК СССР · УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ

А. П. ЯСТРЕБОВ,
Б. Г. ЮШКОВ,
В. Н. БОЛЬШАКОВ

РЕГУЛЯЦИЯ ГЕМОПОЭЗА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

СВЕРДЛОВСК 1988

УДК 616.092.19 : 612.119

Ястребов А. П., Юшков Б. Г., Большаков В. Н. **Регуляция гемопоэза при воздействии на организм экстремальных факторов.** Свердловск: УрО АН СССР, 1988.

Обобщены многочисленные и во многом противоречивые данные, касающиеся регуляции кроветворения при действии на организм экстремальных факторов. Наряду с описанием дальноранговых механизмов регуляции гемопоэза (гуморальной, эндокринной и нервной регуляции, продуктов распада клеток крови, ингибиторов кроветворения) сформулирована оригинальная концепция метаболической регуляции кроветворения, по-новому изложено учение о гемопоэзиндуцирующем микроокружении (значительное внимание уделено биохимическим его компонентам), представлены новые материалы об участии гликозаминогликанов в регуляции гемопоэза при экстремальных воздействиях и иммунологических механизмов — в регуляции кроветворения.

В основу монографии положены результаты многолетних исследований авторов, а также последние литературные данные.

Книга рассчитана на физиологов, патофизиологов, гематологов, биологов, изучающих проблему адаптации организма к действию экстремальных факторов, может быть интересна студентам — биологам и медикам.

Табл. 16. Ил. 10. Библиогр. 831 назв.

Ответственный редактор
доктор биологических наук **О. А. Пястолова**

Рецензенты
доктор биологических наук **Л. Н. Добринский**,
профессор **Н. А. Глотов**

Я $\frac{21006-1538-184(86)}{055(02)7}$ 37—1988

© УрО АН СССР, 1988

ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АДФ — аденозиндифосфат
АОА — антиокислительная активность
АТФ — аденозинтрифосфат
БОЕ-Э — бурстобразующая эритроидная единица
БСА — бурстстимулирующая активность
ГАГы — гликозаминогликаны
ГИМ — гемопоэзиндуцирующее микроокружение
ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота
КОЕ — колониеобразующая единица
КОЕ-Б — клетка, образующая колонии, состоящие из базофилов
КОЕ-Г — клетка, образующая гранулоцитарные колонии
КОЕ-ГМ — клетка, образующая грануломоноцитарные колонии
КОЕ-ГЭ — клетка, образующая гранулоэритроцитарные колонии
КОЕ-ГЭММ — клетка, образующая колонии, состоящие из гранулоцитов, моноцитов-макрофагов, эритроидных и мегакариоцитарных клеток
КОЕ-К — колониеобразующая единица в культуре
КОЕ-М — клетка, образующая моноцитомакрофагальные колонии
КОЕ-МГЦ — клетка, образующая мегакариоцитарные колонии
КОЕ-С — колониеобразующая единица на селезенке
КОЕ-Э — клетка, образующая эритроидные колонии
КОЕ-ЭО — клетка, образующая эозинофильные колонии
КСФ — колониестимулирующий фактор
Г-КСФ — КСФ, стимулирующий пролиферацию и дифференциацию КОЕ-Г
ГМ-КСФ — КСФ, стимулирующий КОЕ-ГМ
М-КСФ — КСФ, стимулирующий КОЕ-М
ЭО-КСФ — КСФ, стимулирующий КОЕ-ЭО
МДА — малоновый диальдегид
ПОЛ — перекисное окисление липидов
РНК — рибонуклеиновая кислота
ТБК — тиобарбитуровая кислота
ХЛ — хемилюминесценция
цАМФ — циклический аденозин-3′,5′-монофосфат
цГМФ — циклический гуанозин-3′,5′-монофосфат

ВВЕДЕНИЕ

Проблема регуляции функциональной активности системы крови как в норме, так и при действии на организм экстремальных факторов приобрела в настоящее время значительную актуальность. Это связано с широким распространением гематологических заболеваний, вовлечением системы гемопоэза во многие патологические процессы, протекающие в организме. Система крови — важная составляющая внутренней среды, ей принадлежит решающая роль в неспецифических и специфических реакциях организма, в определении его резистентности и реактивности. Возможность качественной и количественной оценки реакции системы крови на воздействие различных повреждающих и стимулирующих факторов дает основание для исследований общих закономерностей поведения функциональной системы в экстремальных условиях.

Современная гематология располагает значительными фактическими данными, освещающими механизмы регуляции системы крови на разных уровнях ее организации. Большое развитие в последние годы получило учение о клеточных основах кроветворения, использующее новые клональные методы экспериментального анализа. Это позволило существенно расширить представления о стволовой кроветворной клетке, дало возможность для экспериментального изучения ее свойств. Однако возникли и очень серьезные проблемы, касающиеся понимания механизмов регуляции гемопоэза. Так, развиваемая в последнее время концепция о возможности регуляции пролиферации и дифференцировки стволовых кроветворных клеток в зависимости от состояния гемопоэзиндуцирующего микроокружения (ГИМ) выдвинула ряд вопросов о природе факторов, обеспечивающих микроокружение, о механизмах связи составляющих его элементов и стволовых кроветворных клеток.

Настоящая книга ставит задачу обобщить современные концепции о механизмах регуляции гемопоэза. Вместе с тем значительный собственный опыт работы авторов в области экспериментальной гематологии и патофизиологии экстремальных состояний послужил основанием для высказывания оригинальной точки зрения о некоторых механизмах регуляции кроветворения при экстремальных воздействиях на организм, роли в них иммунологических механизмов, метаболических факторов, а также участии гликозаминогликанов (ГАГов). Названные проблемы разрабатываются коллективом сотрудников кафедры пато-

логической физиологии Свердловского государственного медицинского института, результаты экспериментальных исследований которых (А. П. Ястребова, Б. Г. Юшкова, М. В. Попугайло, О. Г. Макеева, В. Н. Мещанинова, А. М. Наливайко) использованы в монографии.

Анализируя поведение системы крови в условиях воздействия на организм экстремальных факторов и определяя основные механизмы этого поведения, мы вели отсчет от состояния нормы. Вместе с тем, учитывая неустойчивость такого состояния, трудно было ожидать однозначных результатов. Исходя из практической важности этого положения мы попытались ввести понятие экологической нормы кроветворения, используя материалы, которыми располагала лаборатория экологических основ изменчивости организмов Института экологии растений и животных УрО АН СССР.

Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам кафедры патологической физиологии Свердловского государственного медицинского института, чьи материалы использованы при написании монографии.

Глава 1

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ (В НОРМЕ И ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ)

1. СХЕМА КРОВЕТВОРЕНИЯ

Успехи цитологии, гематологии, иммунологии последних лет нашли отражение в пересмотре схемы кроветворения. Широкое распространение экспериментальных методов типирования кроветворных клеток приводит к выделению их новых классов. В результате в большинстве гематологических атласов и руководств приводятся различные модификации схемы, для которых характерны две особенности. Во-первых, морфологические критерии различий применяются лишь к клеткам, включавшимся в прежние варианты [303, 348, 349, 662], в то время как для характеристики большой части клеток используются функциональные методы. (Последнее относится к лимфоидным и особенно к родоначальным клеткам.) Однако в том, что для выявления каждой вновь открываемой клетки (в отличие от классического мазка костного мозга) требуется создание определенных условий, например, культивирование кроветворной ткани, таится опасность, что, по крайней мере в некоторых случаях, одна и та же клетка, по-разному проявляющая свои свойства в зависимости от условий, будет типироваться двумя различными методами как две самостоятельные клетки. Во-вторых, современные варианты схемы включают все клетки гемопоэтического происхождения (в том числе макрофаги и тучные клетки), а не только клетки-предшественники форменных элементов крови и тромбоцитов.

В качестве достаточно подробной, относительно простой и широко распространенной в нашей стране модификации можно привести схему А. И. Воробьева с соавторами [43].

Динамизм изменений схемы кроветворения на уровне родоначальных клеток практически не влияет на номенклатуру клеток, определяемых при подсчете миелограммы, поскольку клетки-предшественники объединяют общим названием — недифференцированные бласты.

Мы не останавливаемся на характеристике отдельных клеток и ростков кроветворения, поскольку этому вопросу посвящены

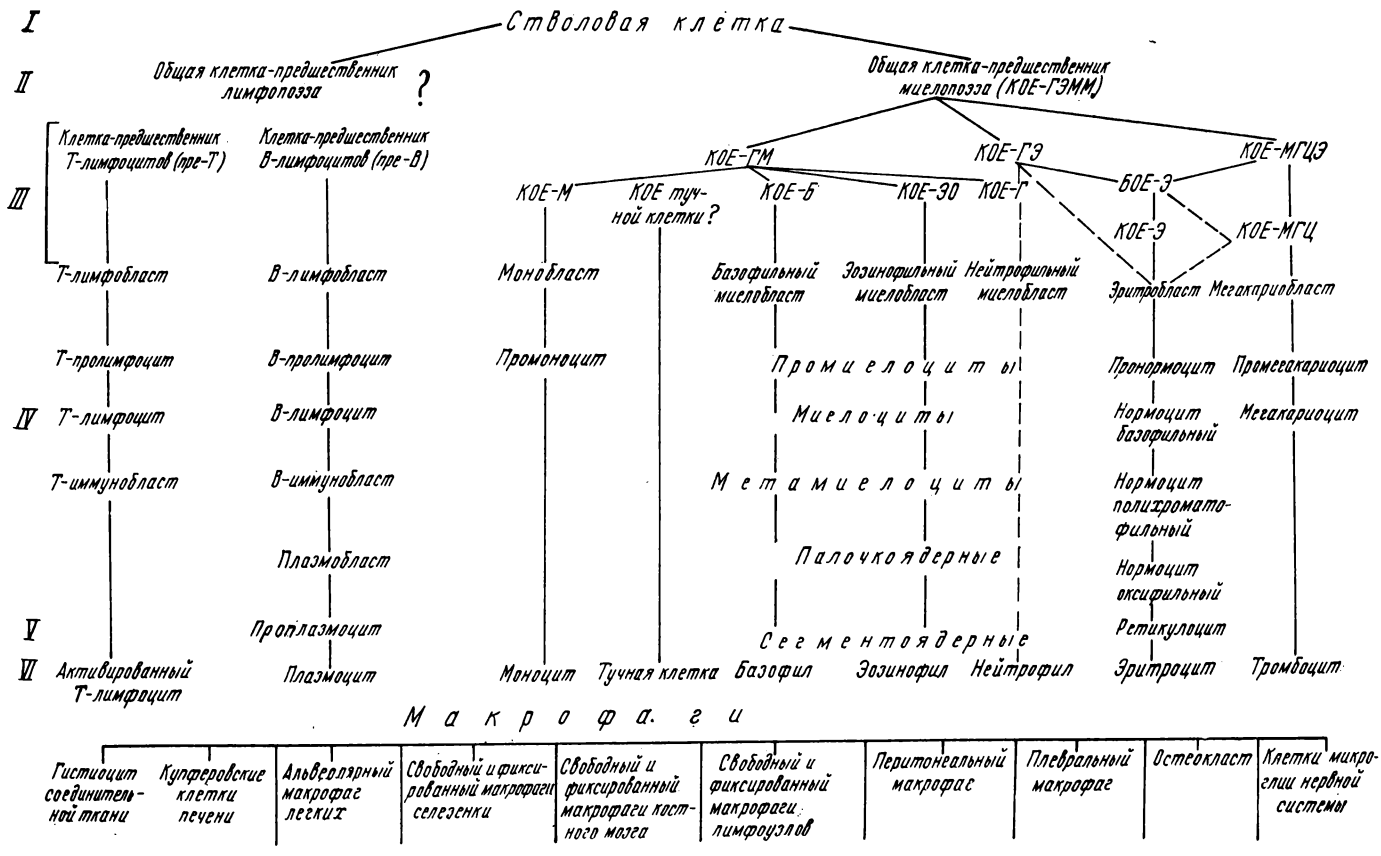


Схема кроветворения [43].

многие руководства и обширная монографическая литература [1, 2, 6, 7, 12, 34, 35, 44, 123, 135, 136, 199, 217, 224, 252, 253, 328, 399, 541, 545, 662], а его освещение не входит в задачи данного издания.

2. МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ НЕОДНОРОДНОСТЬ КРОВЕТВОРНОЙ ТКАНИ

В последние годы в изучении кроветворения наметилось новое направление — исследование пространственной организации кроветворной ткани, которое позволяет с иных позиций оценить многие вопросы регуляции гемопоэза. В общем виде оно сводится к тому, что кроветворная ткань в организме распределена неравномерно и представлена участками или фрагментами, играющими различную роль в поддержании кроветворения.

Мозаичность кроветворной ткани определяется, очевидно, ГИМ. Уже то, что лимфопоэз осуществляется главным образом в лимфоидных органах, а эритро-, лейко- и тромбоцитопоэз — в костях, свидетельствует о связи особенностей строения костной ткани с функциональной активностью кроветворных клеток. У высших позвоночных скелет образован пластинчатыми костями. Структурная единица кости — костная пластинка. Это слой межклеточного вещества, содержащий упорядоченно расположенные коллагеновые фибриллы. Поперечник костных пластинок измеряется несколькими микронами, а протяженность их может быть довольно большой, но очень варьирует в зависимости от типа кости. Между костными пластинками находятся костные клетки — остеоциты (osteocyti). Пластинчатая кость в различных частях скелета может быть либо губчатой, либо компактной. В первом случае группы костных пластинок образуют перекладины, идущие в различных направлениях и формирующие костные ячейки наподобие губки. Во втором — перекладины лежат плотно. Их ориентировка определяется ходом кровеносных сосудов, вокруг которых костные пластинки принимают форму цилиндров, вставленных друг в друга, и образуют остеон (Гаверсову систему). По классификации М. Г. Привеса, выделяют I) трубчатые кости: а) длинные (плечо и кости предплечья, бедро и кости голени), б) короткие (пястье, плюсна и фаланги); II) губчатые: а) длинные (ребра, грудина), б) короткие (позвонки, запястье, предплюсна), в) сесамовидные; III) плоские: а) кости черепа, б) плоские кости поясов (лопатка, тазовые); IV) смешанные кости.

Губчатое вещество выражено в губчатых и плоских костях, а также в эпифизах трубчатых костей. Компактное вещество находится в тех костях и их частях, которые выполняют преимущественно функцию опоры и движения,— прежде всего в диафизах трубчатых костей.

В средине трубчатых костей имеется костномозговая полость. По границе с ней в костной ткани располагается несколько общих (генеральных) костных пластинок, покрытых тонкой соединительно-тканной оболочкой, которая называется эндостом. Эта оболочка содержит пучки коллагеновых волокон [162, 265, 339].

Костномозговые полости заполнены костным мозгом, 50,2 % его количества расположено в трубчатых костях. В скелете взрослого человека костный мозг распределен следующим образом [824]:

Кости	% от общего количества костного мозга	Кости	% от общего количества костного мозга
Плечевые	5,98	Ребра, 1 — 4	2,08
Локтевые	1,38	Ребра, 5 — 8	3,36
Лучевые	1,34	Ребра, 9 — 12	1,90
Кисти и запястья	2,74	Всего в ребрах	7,34
Всего в верхних конечностях	11,44	Череп	6,33
Бедренные	17,06	Нижняя челюсть	0,60
Большеберцовые	10,92	Всего в голове	6,93
Малоберцовые	1,54	Лопатки	2,38
Надколенники	0,82	Ключицы	0,76
Лодыжки и ступни	8,42	Грудина	1,38
Всего в нижних конечностях	38,76	Таз	16,28
		Всего	20,30
		Шейные позвонки	1,78
		Грудные позвонки	7,29
		Поясничные позвонки	5,61
		Всего в позвоночнике	14,68

Средняя масса всего костного мозга, желтого и красного, у человека массой 70 кг составляет 3600 г. Из них на чистый красный мозг приходится 1459 г, а на желтый, содержащий незначительное количество красного костного мозга,— 2100 г [478]. Желтый костный мозг обязан своим цветом жировым клеткам, из которых он главным образом состоит, заполняя костномозговые каналы трубчатых костей. В период развития и роста организма, когда требуется большая кроветворная функция, в каналах преобладает красный костный мозг (у зародышей и новорожденных имеется только красный костный мозг). По мере роста ребенка красный костный мозг постепенно заменяется желтым, который у взрослых полностью заполняет костномозговой канал.

Гемопоэтически активный красный костный мозг сосредоточен в ячейках губчатого вещества. Так, в костях здорового 40-летнего мужчины распределение чистого красного костного

мозга имеет следующий вид [478] (в скобках — процент от всей массы красного костного мозга):

Кости	Масса красного костного мозга, г
Череп и нижняя челюсть	136,6 (13,1)
Плечевые, лопатки и ключицы	86,7 (8,3)
Грудина	23,4 (2,3)
Ребра	82,6 (7,9)
Позвонки	297,8 (28,4)
Тазовые	418,6 (40,0)

И здесь вновь видна роль ГИМ, а точнее — структурных особенностей костной ткани, в поддержании кроветворения.

Значение губчатой структуры костной ткани для поддержания кроветворения имеет и экспериментальное подтверждение. В костномозговой полости у крыс после кюретажа образуется кровяной сгусток, а затем следует развитие грануляционной ткани. В ней идет процесс остеогенеза, начало которого далеко не во всех местах связано с эндостом; в результате костномозговая полость заполняется клеточными балками. Лишь к 8—12-му дням восстанавливается костный мозг. В ходе его восстановления костномозговая полость освобождается от костных балок [306]. Сходные изменения наблюдаются и при кюретаже жирового (желтого) костного мозга кролика. Первоначально образуется интрамедуллярная костная ткань, затем наступает стадия активного гемопоэза, однако ко 2-му месяцу красный костный мозг вновь замещается желтым [789].

При трансплантации деминерализованной кости под кожу через 3—4 сут вблизи нее появляются множественные удлиненные фибробластоподобные клетки, отростки которых проникают в костный матрикс. На 5-е сутки обнаруживаются первые хондробласты, с 9-х в очаг индукции врастают капилляры, наступает хондриолизис. Около эндотелия сосудов появляются остеобласты, и с 11—14-х суток можно видеть образование кости. Новообразованная кость ремоделируется остеокластами, формируется губчатая кость. В течение 3-й недели возникают первые очаги кроветворения [327].

Такая же закономерность наблюдается и при внескелетной трансплантации фрагментов костного мозга. При его пересадке под капсулу почки или под кожу у крыс, мышей, кроликов, собак вслед за первоначальным некрозом и реорганизацией трансплантата начинается разрастание остеобластов, которые строят остеоид, обильно прорастающий сосудами. Затем формируется губчатая костная ткань, и только после ее образования губчатая кость начинает заселяться кроветворными клетками реципиента. В результате во взрослом организме формируется новый кроветворный орган [306, 712, 713, 788].

И в экспериментах in vitro с эксплантацией костного мозга на предварительно выращенную костную подложку отмечено,

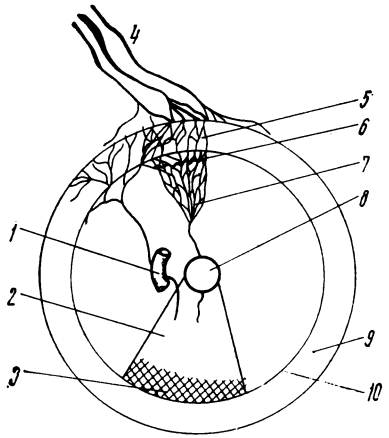


Рис. 1. Строение костного мозга в длинной трубчатой кости [818].

1 — центральная артерия, *2* — желтый костный мозг, *3* — гемопоэтически активный костный мозг, *4* — периостальные артериальные и венозные сосуды, *5* — кортикальные капилляры, *6* — эндостальные капилляры, *7* — костномозговые синусоиды, *8* — центральная вена, *9* — кость, *10* — эндост.

что многослойные очаги кроветворных клеток располагаются над ветвящимися костными трабекулами в зоне роста [247]. (Более подробно связь между костной тканью и костным мозгом описана в [305, 306, 818]).

Анализ приведенных данных свидетельствует, что уже морфологические особенности костной ткани создают неодинаковые условия для гемопоэза как в различных костях скелета, так и в различных участках одной и той же кости. В этом смысле эпифизарные отделы трубчатых костей, содержащие губчатое вещество, способствуют кроветворению больше, чем диафизы.

К мозаичности функциональной активности костного мозга предрасполагает неравномерность его кровоснабжения [405]. Диафизы длинных трубчатых костей наискось пронизываются одним или более каналом, каждый из которых содержит питающую артерию и одну или две вены. По достижении костномозговой полости артерия делится на несколько восходящих и нисходящих ветвей, спирально извивающихся вокруг главного венозного канала костномозговой полости — центральной продольной вены. От этих ветвей отходят небольшие сосуды (артериолы и капилляры), которые продолжаются радиально в направлении поверхности эндоста. Большинство капилляров открывается в сплетения тонкостенных синусоидов, а некоторые, минуя синусоиды, непосредственно в венулы. Синусоиды дренируются системой широкогорлых венул, которые через ряд больших венозных сосудов, идущих перпендикулярно оси костномозгового канала, соединяются с центральной веной [476, 490]. Она проходит по всей длине костномозговой полости и впадает в питающую вену.

Кровоснабжения кости и костного мозга взаимно связаны [405, 666]. Эндостальная сеть кровеносных сосудов соединяется с периостальными сосудами мелкими венами, проходящими через компактную кость [692]. На поверхности эндоста часть каппиляров, отделившись от питающей артерии, вступает в Гаверсовы каналы, но возвращается обратно и впадает в костномозговые синусы или собирающие вены. В пределах Гаверсовых каналов эти капилляры соединяются с сосудами, отходящими

Таблица 1

Содержание гликозаминогликанов в костном мозгу интактных мышей СВА по фрагментам, мг/г

Фрагмент	Гликозаминогликаны			Отношение кислых к нейтральным
	Кислые (n=10)	Нейтральные (n=10)	Сумма	
1	29,20±3,90	8,65±0,75	37,85	3,4
	P_1<0,001	—	—	—
2	6,85±1,60	10,60±2,70	17,45	0,65
3	4,40±0,43	10,10±1,70	14,50	0,44
4	4,80±0,72	12,40±1,24	17,20	0,39
5	5,58±0,71	20,10±1,50	25,68	0,28
		P_2<0,001		

Примечание. n — число проведенных анализов. Для каждого анализа смешивали костный мозг одноименных фрагментов 10 мышей. P_1 дано по отношению показателей 2—5-го фрагментов, P_2 — 1—4-го фрагментов.

Таблица 2

Содержание нейтральных гликозаминогликанов в селезенке интактных мышей СВА, усл. ед.

Исследуемая зона	На 1 мкм² площади	На 1 клетку
Капсула селезенки . .	0,57±0,04	—
Субкапсулярная зона .	0,23±0,03	50,8±2,52
	P<0,05	
Красная пульпа	0,28±0,06	45,2±2,78
	P<0,05	

Примечание. P дано по отношению к капсуле селезенки.

от периостальных артерий [409]. Таким образом, расположенный у эндоста костный мозг получает наилучшее кровоснабжение как за счет сосудов питающей артерии, так и за счет внутрикостных сосудов (рис. 1).

Центральная вена и ветви питающей артерии соединяются также с метафизарными и эпифизарными сосудами, которые поступают в костномозговую полость через множество мелких отверстий и питают костный мозг эпифизов и метафизов. Следовательно, и костный мозг эпизифов трубчатых костей получает двойное кровоснабжение.

В пользу большой значимости внутрикостных сосудов для гемодинамики в костном мозгу свидетельствуют эксперименты с введением меченых микросфер в артериальную кровь животным с перевязанной питающей костномозговой артерией. Показано накопление этих микросфер в костном мозгу, что говорит о попадании их туда через сосуды периоста и Гаверсовы каналы [629].

Представляется чрезвычайно важным, что по крайней мере часть крови перед поступлением в костный мозг проходит через костную ткань, где она может обогащаться физиологически активными веществами: КСФ (колониестимулирующим фактором) [440], гликозаминогликанами, Ca^{2+} и т. д. Этот механизм, очевидно, вносит существенный вклад в регуляцию кроветворения в норме и особенно при экстремальных воздействиях на организм.

Скорость кровотока в различных участках костного мозга также различна. Так, у кроликов она составляет в красном костном мозгу 90—130 мл·мин/100 г массы, в смешанном — 65, а в желтом — 15—25 [411, 412].

О неодинаковости условий для гемопоэза в трубчатых костях говорит и то, что напряжение кислорода в крови диафизов бедренных костей ниже, чем в крови метафизов [556].

Неоднородность кроветворной ткани показывают и исследования распределения ГАГов в костном мозгу бедренных костей. В этих экспериментах бедренные кости мышей разрезали по длиннику на фрагменты длиной 3 мм. При длине кости 15 мм всего получалось пять фрагментов. Первым считали расположенный в дистальной части кости. В эпифизах ГАГов содержится значительно больше, чем в диафизах. Однако если в дистальном эпифизе преобладают кислые ГАГы, то в проксимальном — нейтральные (табл. 1).

Неравномерно распределяются ГАГы и в селезенке. При исследовании содержания нейтральных ГАГов в селезенках мышей СВА цитофотометрическим методом после окраски гистологических срезов органов на изучаемые вещества (с помощью ШИК-реакции) найдено, что наибольшее их количество содержится в капсуле, в то время как субкапсулярная зона и красная пульпа по этому показателю существенно друг от друга не отличаются (табл. 2).

Положение о различной роли отдельных участков ГИМ в регуляции гемопоэза подтверждается экспериментами по восстановлению кроветворения после облучения животных. При фракционированном рентгеновском облучении мышей C576J/BL с экранированием свинцом левой задней конечности эритроцитарные колонии формируются в промежуточной и центральной зонах костномозгового канала и вдоль артерий, клетки гранулоцитарных колоний обнаруживаются во всех участках костного мозга на 3-и сутки, но затем их плотность растет вдоль кости, а макрофагальные клетки с 5-го дня концентрируются в центральных участках костного мозга и вокруг артерий [603].

При трансплантации сингенного костного мозга летально облученным мышам в их селезенках образуются преимущественно эритроидные колонии (отношение эритроидных колоний к миелоидным (Э : М) составляет около 2,5), а в костном мозгу — миелоидные (Э : М около 0,5), что обычно связывают с

Миелограммы интактных мышей СВА в различных фрагментах костного мозга

Вид клеток	Фрагмент		
	1	2	3
Общее количество миелокариоцитов во фрагменте	22,6±2,0	34,6±3,1	25,7±2,7
Ретикулярные клетки . . .	0,27±0,07	0,59±0,17	0,16±0,06
Недифференцированные бласты	0,18±0,05	0,22±0,07	0,10±0,06
Митотический пул миелоидного ряда	4,71±0,60	6,28±0,60	3,75±0,70
Весь нейтрофильный ряд с предшественниками . .	14,20±0,60	21,70±0,90	12,60±0,80
Эозинофильный ряд	0,80±0,30	0,70±0,20	1,60±0,30
Весь эритроидный ряд . . .	4,69±0,21	8,44±0,73	9,19±0,93
Лимфоциты	0,86±0,12	2,03±0,87	1,32±0,14
Плазматические клетки . .	0,14±0,50	2,03±0,87	0,13±0,08
Мегакариоциты (бласты) .	0,26±0,04	0,22±0,08	0,13±0,06
Лейко/эритро	3 : 1	2,6 : 1	1,37 : 1

Примечание. Число проведенных анализов для каждого фрагмента равно 10.

особенностями ГИМ [306, 307, 328, 460—462]. Это положение подтверждается тем, что соотношение между кислыми и нейтральными ГАГами сдвинуто в сторону нейтральных более значительно в селезенке (0,37), чем в костном мозгу (для костного мозга диафизов, который берется для такого рода исследований, этот коэффициент составляет 0,39—0,65). В ранние сроки развития колоний эритроидные клетки располагаются в селезенке только в красной пульпе, тогда как гранулоцитопоэтические — под капсулой и у трабекул, реже — в центре атрофических мальпигиевых телец [307, 460, 462], что совпадает почти с двукратным возрастанием содержания нейтральных ГАГов в красной пульпе (87,0+6,0 усл. ед. на 1 клетку, $P<0{,}001$) после облучения животных, без изменения их количества в капсуле (0,54 ± 0,06 усл. ед. на 1 мкм^3).

Мозаичность кроветворной ткани хорошо прослеживается в бедренных костях. Если у человека, собаки и кролика она видна на глаз по соотношению желтого и красного костного мозга, то у мышей костномозговой канал заполнен только красным костным мозгом и мозаичность выявляется при специальных исследованиях как от эндоста к центру костномозговой полости, так и вдоль кости.

Кроветворная ткань располагается между сосудами в виде шнуров и формирует дольки, состоящие из компактно упакованных клеток, которые образуют цилиндрические по форме скопления вокруг артериол. Эти дольки отделены друг от друга

Таблица 3

(в 10^5 клеток)

Фрагмент	
4	5
25,4±2,0	26,6±2,30
0,29±0,08	0,43±0,09
0,10±0,07	0,17±0,08
3,39±0,50	2,85±0,50
12,80±0,80	15,10±1,00
1,80±0,70	1,00±0,20
7,97±1,17	7,92±0,77
0,76±0,12	0,97±0,16
0,19±0,07	0,07±0,05
0,19±0,07	0,08±0,06
1,6 : 1	1,9 : 1

синусоидами [814]. Таким образом, гемопоэз осуществляется во внесосудистом пространстве [812, 813, 815]. Гранулоциты локализуются преимущественно в центре гемопоэтического шнура и лишь на стадии метамиелоцитов приближаются к стенкам синусоидов [814]. Прилегают к синусоидам более зрелые эритроидные клетки и мегакариоциты [811]. Лимфоциты и моноциты располагаются вокруг ветвей артериальных сосудов. Здесь же, очевидно, лежат и стволовые кроветворные клетки [306]. Адвентициальные клетки синусоидов часто образуют цитоплазматические отростки, тянущиеся на значительное расстояние между и вокруг кроветворных клеток. Иногда эти адвентициальные клетки образуют трехпластинчатые выросты, содержащие внутри межклеточное основное вещество [811].

Концентрация КОЕ-С в костномозговых клетках в бедренной кости мышей возрастает от продольной оси костномозгового канала к внутренней поверхности кости, т. е. от центра к периферии, пропорционально квадрату расстояния с 15 КОЕ-С на 10^5 клеток до 44 КОЕ-С на 10^5 кариоцитов [619, 622]. Содержание КОЕ-К составляет в центре 32 КОЕ-К на 10^5 клеток, на расстоянии 320 мкм от продольной оси достигает максимума — 260 КОЕ-К на 10^5 кариоцитов и затем падает у внутренней поверхности кости до 44 на 10^5 клеток [622]. Для ранних эритроидных клеток-предшественников — бурстобразующих единиц (БОЕ-Э) выделено уже две зоны их высокой концентрации: 410 и 270 мкм от оси бедренной кости, причем менее зрелые БОЕ-Э в большем количестве находятся в краевой зоне. Образующие эритроидные колонии в культуре клетки КОЕ-Э равномерно распределены в костномозговой полости, однако вблизи эндоста их концентрация очень низка [498].

Зона наиболее активного кроветворения примыкает к эндосту. Здесь, в частности, обнаруживаются преимущественно ранние формы клеток миелоидного ряда, в то время как метамиелоциты и зрелые гранулоциты сосредотачиваются в центральных участках. Авторадиографические исследования клеток костного мозга, меченых ^{3}H-тимидином, показали, что наиболее активное включение изотопа в индивидуальные клетки и наивысший индекс метки отмечаются в зоне, прилегающей непосредственно к

Таблица 4

Включение ^{3}H-тимидина в клетки костного мозга интактных мышей CBA из различных фрагментов бедренной кости (радиоактивность рассчитана в беккерелях на 10^6 клеток)

Фрагмент	Включение	Синтез ДНК
1	4,61±0,70	143,1±14,5
2	4,80±1,40	115,2±14,4
3	3,10±0,28	101,1±10,5
	$P<0,05$	$P<0,05$
4	2,60±0,30	107,4±6,4
	$P<0,05$	$P<0,05$
5	4,20±0,25	154,8±15,5

Примечание. P дано по отношению к показателям в первом и пятом фрагментах, $n=10$ для всех фрагментов.

эндостальной поверхности кости. Процент меченых клеток и интенсивность метки снижаются от периферии к центру [752]. Вызревание гранулоцитов происходит преимущественно в центральной зоне.

Мозаичность костного мозга выявляется и по длиннику бедренной кости мыши. Если общее количество КОЕ-С в ней принять за 100 %, то 16 % находится в проксимальном конце, 55,5 — в диафизе, 28,5 % — в дистальном отделе [779]. При определении концентрации КОЕ-С в различных фрагментах костного мозга найдено, что она самая низкая в первом (дистальном) фрагменте — 5,27±0,5 на 10^5 клеток ($P<0,001$ по отношению к остальным участкам), во втором фрагменте она равна 10,0 ± ±0,4, в третьем — 12,4±0,8 ($P<0,05$ по отношению к остальным участкам), в четвертом — 10,8 ± 0,7, в пятом — 10,8 ± ±0,7 КОЕ-С на 10^5 кариоцитов. КОЕ-С различных участков костного мозга различаются и по функциональной активности. В осевых участках диафиза 10—13 % этих клеток находится в фазе синтеза ДНК, а в эпифизах и проксимальных участках диафиза их уже 40 % [755].

Подсчет миелограмм также выявляет различия в их составе в разных фрагментах костного мозга (табл. 3), касающиеся главным образом клеток эритроидного и нейтрофильного ростков. Содержание миелобластов и клеток митотического пула миелоидного ряда постепенно падает от первого — второго фрагментов к пятому, где их минимум, а палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, наоборот, нарастает в той же последовательности. Содержание проэритробластов максимальное в пятом фрагменте и уменьшается к первому, в котором находится минимальное количество клеток эритроидного ряда.

Во втором фрагменте отмечается больше всего ретикулярных клеток, метамиелоцитов, лимфоцитов и плазматических клеток, в результате чего он содержит самое большое число кариоцитов.

При изучении включения ^{3}H-тимидина в клетки костного мозга in vitro найдено, что клетки эпифизарных фрагментов (первого и пятого) характеризуются повышенным синтезом ДНК (табл. 4).

Таким образом, в первом фрагменте костного мозга бедрен-

ной кости, где наблюдается максимальная концентрация кислых ГАГов, повышенный синтез ДНК и высокий процент способных к пролиферации клеток гранулоцитарного ряда свидетельствуют об интенсивно идущем лейкопоэзе. В пятом фрагменте, где максимальна концентрация нейтральных ГАГов, повышенный синтез ДНК и большое количество проэритробластов говорят о высокой активности эритропоэза. Последнее подтверждается и тем, что в костном мозгу проксимальных концов бедренных костей включение ^{59}Fe идет более интенсивно, чем в диафизарных и дистальных отделах [779].

Неравномерно распределен костный мозг и в плоских костях. Общее количество ядросодержащих элементов костного мозга в 1 мм^3 пунктата грудины человека превышает их число в пунктате подвздошной кости [180], в центральной части которой его клеточность больше, чем в субкортикальном слое. Больше клеток и в области задних бугров подвздошной кости [19]. Концентрация КОЕ-С у мышей в грудине на 40 % ниже, чем в костном мозгу люмбального отдела позвоночника и бедренных костей. При этом в фазе синтеза ДНК находится 10—13 % КОЕ-С, что совпадает с аналогичным показателем в позвоночнике и диафизах бедренных костей, но ниже, чем в эпифизах последних [755]. Уже достаточно давно показано, что в плоских костях при усиленном образовании эритроцитов как в пределах нормального типа кроветворения, так и при анемиях четко проявляется сегментарность эритропоэза в виде больших очагов эритробластов, довольно правильно чередующихся с лейкобластическими участками [303]. В настоящее время признано, что и при нормальной напряженности гемопоэза клетки эритробластического ростка пролиферируют в виде очагов. Такую же тенденцию имеют молодые гранулоциты, более зрелые клетки распределяются диффузно по всему костному мозгу [3].

Мозаичность структуры костного мозга предполагает существование центров клеточной пролиферации, которые отделены от зон дифференцировки. По мере созревания клетки мигрируют из одних зон в другие. Морфологическая неоднородность кроветворной ткани возможна лишь при наличии элементарных морфофункциональных единиц эритро-, гранулоцито-, лимфо- и мегакариоцитопоэза, выделение которых представляется чрезвычайно важным для понимания механизмов регуляции кроветворения. Подтверждением данной гипотезы служит тот факт, что при восстановлении гемопоэза в облученном организме и при культивировании кроветворной ткани in vitro образуются колонии различного типа.

В качестве элементарной единицы эритропоэза может выступать эритробластический островок, представляющий собой макрофаг, окруженный одним или несколькими концентрическими слоями созревающих красных клеток [98, 99, 388, 389, 390].

В костном мозгу выявлены лимфатические узелки [473, 662,

749, 818, 820], размеры которых по наибольшему диаметру колеблются от 0,08 до 1,2 мм. По гистологическому строению они подразделяются на лимфоидные фолликулы и лимфоидные инфильтраты [749] и, очевидно, выполняют роль центров костномозгового лимфопоэза.

Мегакариоциты расселены в костном мозгу в виде одиночных клеток, находящихся на большом расстоянии друг от друга [125 мкм], но они представляют последовательный этап созревания коммитированной клетки без дальнейшего митотического деления. От них идет отшнуровка тромбоцитов, в силу чего их можно условно принять за видимые под микроскопом фокусы тромбоцитопоэза [65]. Признается существование очагов молодых гранулоцитов [1, 65].

Таким образом, предполагается, что кроветворная ткань состоит из некоторых субтканевых единиц, объединяющих группу близколежащих клеток, которые внутри себя регулируют процессы пролиферации и дифференцировки. Связь между отдельными единицами осуществляется за счет миграции клеток. Исходя из этого можно выделить два уровня управления: регуляцию на уровне субтканевой единицы и кроветворной ткани в целом.

С помощью морфологических [64—67] и математических [190] методов показано, что на уровне элементарных единиц гемопоэз носит «пульсирующий» характер. Схематически этот принцип можно представить следующим образом: коммитация стволовой клетки и ее дальнейшее созревание с параллельным размножением блокируют способности других стволовых клеток к коммитации в данной субъединице. В результате клетки клона дозревают, уходят в кровяное русло, и на этом же месте вновь возникает «пульсирующий» клон [66]. Внутри такой субъединицы уровень митотической активности у одних и тех же клеточных форм неодинаков и зависит от их числа. С помощью парциальных эритрограмм показано, что чем меньше эритробластов в эритрограмме, тем выше их митотическая активность. Следовательно, чем больше компартмент, тем слабее его пролиферативная активность. Гемопоэз в однотипных субъединицах идет асинхронно, благодаря чему при исследовании костного мозга обнаруживаются молодые (с преимущественным содержанием ранних форм клеток) и старые (состоящие в основном из зрелых элементов) пролиферативные центры. Подробное математическое обоснование «пульсирующего» клона представлено в монографии А. Я. Моничева [190].

Ответ кроветворной ткани на гуморальные стимулы и экстремальные воздействия определяется числом и видом элементарных единиц, вовлеченных в реакцию, поскольку не все они реагируют одинаково уже в силу того, что в данный момент в них преобладают клетки различной степени зрелости. Так, высказано предположение о неоднозначности реакций эритробластических островков на эритропоэтический стресс [390].

Для формирования субтканевых единиц гемопоэза и их взаимоотношений со стволовыми клетками важное значение имеют локальные механизмы. В этом смысле весьма оригинальна предложенная Скофилдом [756] гипотеза ниш. Сущность ее в общих чертах сводится к тому, что в ГИМ предполагается существование специализированных клеточных структур — ниш, которые взаимодействуют со стволовыми клетками, блокируя их дальнейшую дифференцировку на достигнутой стадии созревания, поддерживая у них способность к пролиферации с образованием новых стволовых клеток. Свободные стволовые клетки, которым не хватило места в нишах, приобретают чувствительность к внешним или внутренним дифференцировочным стимулам. Но если такая клетка, находясь еще в пределах континиума стволовых клеток, вновь попадает в нишу, ее дальнейшая дифференцировка блокируется и она консервируется на достигнутом уровне созревания, что, в частности, проявляется в ее сниженном самоподдержании после выхода из ниши. Эта гипотеза хорошо объясняет возрастную структуру стволовых клеток. Самые молодые — это те, что находятся исходно (с раннего постнатального периода) в нишах. Чем дольше находится клетка вне ниши, тем выше ее «возраст» и вероятность ее дифференцировки в клетки-предшественники буферного отдела. И. Л. Чертков и О. А. Гуревич [327] дополнили эту гипотезу рядом положений: 1) созревание стволовой клетки определяется временем, проводимым ею вне ниши; 2) ниша представляет собой клетку-кормилицу, несущую на себе группу стволовых клеток; 3) в заполненной нише стволовые клетки делятся каждые 3—5 сут, а в случае убыли клеток в нише темп их генерации возрастает до тех пор, пока она не будет вновь заполнена; 4) в период митоза стволовая клетка теряет контакт с другими клетками, что повышает вероятность выхода ее из ниши.

Представленная гипотеза хорошо объясняет многие стороны регулирующего влияния ГИМ на кроветворение. Вместе с тем возникает ряд вопросов. Как распределяются ниши в кроветворной ткани? Что составляет морфологическую основу ниши? Является ли ниша стабильным образованием, или она может меняться во времени? Стабильно ли число ниш в организме? К сожалению, для ответа на эти вопросы в настоящее время имеются лишь косвенные данные.

В кроветворной ткани ниши, очевидно, распределены неравномерно. Автор гипотезы указывает, что они находятся в тесной связи с костной тканью [756]. Следовательно, их должно быть больше в области эндоста, т. е. в той зоне, где наиболее интенсивно идет кроветворение и где действительно обнаруживается наибольшая концентрация КОЕ-С [619, 622].

В настоящее время нет доказательств существования специфических структур, формирующих ниши, и клеток-кормилиц для стволовых клеток. Да и само такое допущение кажется

маловероятным. В то же время выделяемые клетками, составляющими элементарные единицы гемопоэза, физиологически активные вещества создают различный метаболический фон в прилегающих участках, который зависит от соотношения между этими субъединицами. На возможность такого механизма указывают результаты экспериментов по цитофотометрическому определению нейтральных ГАГов в колониях различного типа на 8-е сутки их формирования. В гранулоцитарных колониях на одну клетку приходится меньше нейтральных ГАГов (123,3 + + 7,36 усл. ед) по сравнению с эритроидными (148,3 + 4,5, $P < <0,001$). Эти различия обусловлены главным образом их меньшим количеством в межклеточном пространстве (0,16 + 0,03 усл. ед. на единицу площади в гранулоцитарных колониях при 0,31 + 0,02 в эритроидных, $P < 0,001$), так как разница в концентрации исследуемых веществ непосредственно в клетках колоний недостоверна (0,43 + 0,03 в гранулоцитарных и 0,52 + + 0,04 в эритроидных). Содержание ГАГов в клетках мегакариоцитарных колоний самое низкое (0,30 + 0,03, $P < 0,001$), а в межклеточном пространстве их больше, чем в гранулоцитарных, но меньше, чем в эритроидных (0,218 ± 0,008). Образованный единицами гемопоэза метаболический фон влияет на состояние находящихся в его зоне клеток, в том числе и стволовых. Таким образом, ниша скорее всего понятие функциональное, а не морфологическое. Изменение метаболизма в очагах гемопоэза в ходе созревания клеток может привести к исчезновению ниши в одном месте и появлению в другом. Из этой гипотезы вытекает ряд следствий: 1) ниши — это не стабильные образования; 2) их число в организме может меняться (в том числе и под влиянием экстремальных воздействий), что служит одним из механизмов расширения или сокращения плацдарма кроветворения; 3) должны быть механизмы, контролирующие число ниш; 4) ниши, подобно стволовым клеткам, мигрируют по кроветворной ткани; 5) процессы, описанные Скофилдом, происходят при встрече ниши и стволовой клетки; 6) стволовая клетка может освободиться от ниши не только благодаря собственной миграции, но и в результате миграции ниши.

Таким образом, теория ниш представляется весьма перспективной, но в настоящее время еще далекой до завершения, требующей новых экспериментальных подтверждений.

На основании данных о природе морфологической и функциональной мозаичности кроветворной ткани сформулирована гипотеза местной регуляции кроветворения [347]. Она сводится к следующим положениям.

1. Регулирующее влияние ГИМ на гемопоэтические клетки осуществляется через изменение микросреды этих клеток. 2. Состав микросреды изменяется как при разрушении клеток кроветворных органов, так и при выделении живыми клетками и костной тканью продуктов метаболизма и других физиологиче-

ски активных веществ, например ГАГов, Ca^{2+} и др. 3. Большую роль в местной регуляции кроветворения играют фагоцитирующие клетки, в частности макрофаги, так как они могут локально повышать концентрацию в микросреде как регуляторов кроветворения (эритропоэтина, лейкопоэтинов, КСФ, тромбоцитопоэтина и т. д.), так и необходимых для построения клеточных структур веществ (железа, аминокислот и т. д.), т. е. выполнять роль клеток-кормилиц. Это, вероятно, одно из проявлений принципа усиления в биологии [271]. Концентрация таких веществ в крови может быть минимальной. 4. Одноименные типы ГИМ в различных участках кроветворного органа обладают различной активностью. 5. В кроветворной ткани имеются отдельные элементарные единицы кроветворения. 6. В процессе дифференцировки клетки мигрируют по кроветворному органу, начиная дифференцировку в одном участке, а заканчивая ее в другом. 7. Стационарное кроветворение контролируется главным образом местными механизмами и дальноранговой регуляцией. 8. Ответная реакция на дальноранговые стимулы определяется качеством и количеством элементарных единиц, вовлеченных в реакцию. 9. Возможно целенаправленное воздействие на механизмы местной регуляции кроветворения.

Конкретные проявления локальной регуляции кроветворения при действии на организм экстремальных факторов и ее связь с дальноранговыми механизмами представлены в следующих главах.

3. ДАЛЬНОРАНГОВАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ

В физиологических условиях и при экстремальных воздействиях на организм кроветворение регулируется комплексом взаимосвязанных и взаимодополняющих механизмов, образующих гуморальную, эндокринную, нервную, иммунологическую и метаболическую системы контроля гемопоэза. При изучении этих механизмов накоплен обширный фактический материал, обобщенный в ряде монографий, сборников и руководств [12, 135, 197, 217, 306, 327, 328, 481, 545, 549, 659, 662, 821], поэтому в настоящей главе приводятся лишь основные положения, необходимые для анализа разбираемой проблемы.

Гуморальная регуляция кроветворения. Теория гуморальной регуляции кроветворения берет начало с классической работы Карно и Дефландера [430], впервые установивших, что сыворотка крови кроликов, полученная через 20 ч после массивного кровопускания, при введении под кожу или внутривенно кроликам-реципиентам стимулирует эритропоэз. Основное положение теории состоит в том, что при действии на организм экстремальных факторов возникает повышенная потребность в тех или

иных клетках крови и это приводит к образованию специфических для каждого ростка кроветворения стимуляторов и ингибиторов. Они получают свое название по механизму действия на кроветворение и по клеткам, на которые это действие направлено. Химическая природа одних веществ установлена, другие пока остаются неидентифицированными, а третьи служат объектом дискуссии.

При действии на организм экстремальных факторов, требующих мобилизации эритроцитов, повышается выработка эритропоэтина, занимающего центральное место в регуляции эритропоэза [72, 127, 257, 288, 292, 331, 486, 514—516]. Выработка его в организме повышается при различных воздействиях на организм, приводящих к развитию гипоксии: кислородной недостаточности, кровопотере, введении гемолитических ядов и т. д. По химической природе эритропоэтин относится к группе гликопротеинов [112, 153, 517, 518, 520, 668, 729, 750, 817]. Химическое строение этого вещества до конца не выяснено. Для различных животных и человека приводятся неодинаковые значения молекулярной массы в пределах 33 000—60 000 Да. Скорее всего, эти различия связаны с неодинаковыми размерами углеводных компонентов [154]. Высокоочищенный препарат идентифицирован как α_1-гликопротеин, содержащий, %: белка 83, углеводов 6,5, сиаловой кислоты 16 [518, 565]. По более поздним данным, он состоит, %: из протеинов — 60, углеводов — 30 и сиаловой кислоты — 10 [499]. Этот препарат может быть разделен на две фракции: неактивную, представленную большей частью α_1-гликопротеином, и высокоактивную, содержащую, %: белка 55, углеводов 11 и сиаловой кислоты 6 [817].

Основное место образования эритропоэтина — почки, что впервые доказал Джекобсон с соавторами [565] в экспериментах с получением гипоксии у бинефрэктомированных собак. Дальнейшие многочисленные исследования подтвердили причастность почек к синтезу эритропоэтина [121, 185, 186, 188, 217, 220, 257, 290, 322, 350, 351, 573]. Однако имеются указания и на его внепочечное образование, прежде всего макрофагами [480, 719, 738, 739]. Полупериод удаления из циркуляции экзогенного эритропоэтина в результате фиксации его тканями составляет 35 мин [742].

Эритропоэтин действует главным образом на чувствительные к нему клетки, побуждая часть их к вступлению в терминальное созревание с образованием проэритробластов, дифференцировка которых приводит к появлению зрелых эритроцитов, повышает синтез гемоглобина и ускоряет созревание клеток эритрона [631, 716]. Это положение подкреплено многочисленными работами по влиянию эритропоэтина на образование эритроидных колоний in vivo [462, 466, 734, 757, 758], а также бурст и колоний in vitro [374, 375, 474, 544, 562, 563, 676, 677, 693, 706, 740, 766, 776, 782].

Действие эритропоэтина на чувствительные к нему эритроидные клетки осуществляется через систему циклических нуклеотидов, прежде всего цГМФ (циклический гуанозинмонофосфат) [290], через процессы ацетилирования и фосфорилирования гистонов [221—223], повышение синтеза РНК [536, 537], активацию синтетазы σ-аминолевулиновой кислоты (САЛК)— ключевого фермента в синтезе гема [243, 406, 690], изменение энергетического обмена [21—23, 84, 104] и т. д.

В последнее время обнаружено, что влияние эритропоэтина не ограничивается только эритроидными клетками, но распространяется и на структуры, формирующие архитектонику костного мозга. Этот гормон вызывает сокращение адвентициальных клеток, покрывающих большую часть стенки венозных костномозговых синусов, превращение трехслойной ее структуры в однослойную, увеличение в ней размера и числа пор, что в конечном счете уменьшает костномозговой гематопаренхиматозный барьер и облегчает миграцию клеток из гемопоэтической ткани в общую систему циркуляции [369, 434, 608].

Из регуляторов ранних клеток-предшественников красного ряда сегодня привлекает наибольшее внимание исследователей бурстстимулирующая активность (БСА). Это вещество (а возможно, и группа веществ) в чистом виде пока не выделено, химическая его природа не установлена. Имеются данные, что БСА связана с гликопротеинами [725, 806] и вырабатывается Т-лимфоцитами [691]. Она стимулирует пролиферацию бурстобразующих эритроидных единиц (БОЕ-Э) [725, 726, 793], при дифференцировке которых возникает чувствительная к эритропоэтину популяция клеток-предшественников эритропоэза.

При действии на организм экстремальных факторов, требующих мобилизации лейкоцитов, происходит образование большой группы гуморальных регуляторов лейкопоэза [128—133, 309, 452, 548, 583—585], названных лейкопоэтинами. Роль последних в регуляции лейкопоэза неоднократно обсуждалась в специальной литературе [6, 8, 113, 117, 128, 197, 328, 633], однако проблема по-прежнему далека от решения. Работами Менкина и его сотрудников [648—651] было показано наличие в воспалительном экссудате и циркулирующей крови стимулятора гранулоцитопоэза. Позднее эти данные подтвердились [81, 83, 128, 130, 131, 149, 593, 594]. Количество лейкопоэтинов в организме возрастает при обширном поражении сердечной мышцы [266, 346], после введения хлористого бария [105, 143—145], митотических ядов [401—404, 532], при облучении [507, 680, 770], при бензольной интоксикации [299—302], у животных с циклической нейтропенией [828].

Наиболее убедительные данные в пользу гуморальных регуляторов лейкопоэза получены в экспериментах с удалением лейкоцитов из организма методом лейкафереза. Предложено два варианта лейкафереза: обменный — кровопускание, отделение

лейкоцитов с тромбоцитами и вливание обратно плазмы с эритроцитами [455] и промывной — удаление лейкоцитов путем перитонеального диализа [521]. Содержание лейкопоэтинов в крови увеличивается как после обменного [261—264, 391—395, 455, 456], так и после промывного лейкафереза [219, 317, 318, 521, 523, 524, 595, 626].

В зависимости от вида клеток, пролиферацию которых стимулируют лейкопоэтины, выделяют несколько их разновидностей: нейтрофилопоэтин [561, 688, 697—699, 762, 763], эозинофилопоэтин [365, 377, 569], моноцитопоэтин [560, 584, 617], лимфоцитопоэтины [564, 582, 683]. Особое место среди лейкопоэтинов занимает *Leucocytosis Inducing Factor* (*LIF*), который способствует переходу депонированных гранулоцитов из костного мозга в кровь за счет увеличения костномозгового кровотока [469—472, 520, 522]. По аналогии с эритропоэтином можно допустить, что он также вызывает сокращение адвентициальных клеток, выстилающих костномозговые синусы, вызывая появление в стенке синуса пор или увеличение размера последних.

О химической природе лейкопоэтинов нет единого мнения. Лейкопоэтическую активность находили у α-, β- и γ-глобулинов, а также у веществ небелковой природы. И о месте образования лейкопоэтинов высказываются различные мнения, по-видимому, в связи с тем, что они обнаруживаются в разных органах: в селезенке, печени, почках. Среди источников этих веществ называют и лейкоциты [113].

Лейкопоэтинчувствительными клетками являются коммитированные предшественники миелоидного ряда дифференцировки [6, 268, 328, 457, 601, 602]. Однако имеются данные, что лейкопоэтины действуют и на уровне миелоцитов [401, 711], миелобластов-промиелоцитов [681]. Действуя на дифференцированные клетки гранулоцитопоэза, лейкопоэтины вторично вовлекают в реакцию и КОЕ-С [778].

В конце 70-х гг. ряд исследователей высказали сомнения в достоверности экспериментов по определению лейкопоэтинов на том основании, что, выполненные in vivo, они не показали непосредственного влияния изучаемых факторов на отдельные субпопуляции клеток кроветворной ткани, а значит, нельзя исключить опосредованное их действие на гемопоэтические клетки. Однако показать это можно лишь имея вещество с окончательно установленной химической структурой, несущее на себе определенный маркер, при условии четкой идентификации клеток. В настоящее время такими препаратами мы не располагаем. Широко применяемые методики культивирования костного мозга, представляющего весьма гетерогенную популяцию клеток, отнюдь не исключают действие препарата на клетки-мишени опосредованно через некроветворные и кроветворные клетки. Пример же эритропоэтина свидетельствует, что влияние гемо-

поэтина на кроветворение не ограничивается его действием на гемопоэтинчувствительные кроветворные элементы, а распространяется и на другие структуры кроветворной ткани. Кроме того, обычно упускается из виду, что определение лейкопоэтинов проводилось и в культуре костного мозга [11, 703], и при инкубации костного мозга с лейкопоэтически активной сывороткой [266, 346], и при изолированной перфузии костного мозга [471, 472], что доказывает их прямое действие на органы кроветворения.

Таким образом, существование лейкопоэтинов, представляющих собой весьма гетерогенную группу физиологически активных веществ, не вызывает сомнения.

В последнее время из всех гуморальных регуляторов лейкопоэза наиболее детально изучается колониестимулирующий фактор (КСФ), которому в данной группе гемопоэтинов отводится центральное место [12, 253, 326, 328, 458]. Он необходим для образования колоний гранулоцитов и макрофагов в агаровых культурах. КСФ обладает многими свойствами лейкопоэтинов. Концентрация его в сыворотке крови возрастает при воспалении, вызванном медной проволокой или стекловолокном [641, 780], при введении мышам эндотоксина [444, 483, 531], облучении [529], лейкаферезе [695]. При разрушении нейтрофилов с помощью антинейтрофильной сыворотки у крыс также увеличивается содержание КСФ в сыворотке крови [761]. У человека в сыворотке крови и моче концентрация КСФ возрастает при хирургических вмешательствах [810], гемодиализе больных с уремией [642], у больных с циклической нейтропенией в нейтропенический период [400, 538, 669] и с апластической анемией [783]. По химической природе КСФ относится к гликопротеидам [807].

КСФ образуется клетками костного мозга [12, 458, 496, 497, 830], лейкемическими лимфоцитами [513], нормальными лимфоцитами [450, 746, 826], макрофагами [512, 525, 628], клетками жировой ткани [580], стенкой сосудов [580, 581]. Складывается впечатление, что многие органы и ткани организма могут служить источником КСФ. В индукции образования этого гемопоэтина заметное место принадлежит микробным эндотоксинам [551]. При облучении КСФ образуется в организме нормальных мышей и не образуется у безмикробных животных [679]. Эндотоксины стимулируют образование КСФ человеческими макрофагами [628]. В качестве индуктора выработки КСФ мононуклеарами могут выступать митогены, в частности фитогемагглютинин [525]. Уровень КСФ в сыворотке регулируется почками [438, 494].

Кажется весьма привлекательным поставить знак равенства между КСФ и большинством лейкопоэтинов (во всяком случае, регулирующих гранулоцито- и моноцитопоэз) и приписать ему в лейкопоэзе роль, аналогичную эритропоэтину в эритро-

поэзе. Однако для такого заключения пока нет достаточных оснований. Во-первых, химическая структура лейкопоэтинов и КСФ окончательно не установлена, а значит, невозможно установить тождество этих веществ по химической природе. Во-вторых, КСФ тестируется только in vitro, а большинство лейкопоэтинов — in vivo, поэтому при исследовании сыворотки на лейкопоэтическую активность и на КСФ нет данных, что в обоих случаях определяется одно и то же вещество. В-третьих, КСФ не является основным стимулирующим фактором, регулирующим регенерацию клеток костного мозга мышей после облучения [540]. Кроме того, факт, что его синтез и выделение с мочой у больных с хронической нейтропенией мало отличаются от показателей здоровых лиц, дает основание считать КСФ и нейтропоэтин различными веществами [816]. В-четвертых, признано, что по крайней мере один лейкопоэтин— лейкоцитозиндуцирующий фактор (LIF) — отличается от КСФ [417, 714].

Оказалось, что и сам термин «колониестимулирующий фактор» недостаточно полно отражает свойства гемопоэтина. Существуют различные типы КСФ, отличающиеся друг от друга по функциональным свойствам, химическому и антигенному составам и физическим свойствам [653—655, 673]. В литературе появились указания на существование КСФ, регулирующего как гранулоцитопоэз, так и моноцитопоэз (ГМ-КСФ), образование моноцитов и макрофагов (М-КСФ) и ответственного за продукцию эозинофилов (ЭО-КСФ) [464, 653—656, 673, 694]. При этом специфичность их действия на клетки не абсолютна. Так, влияние очищенного ГМ-КСФ на гемопоэз не ограничивается КОЕ-ГМ и их более зрелыми потомками, а распространяется и на другие клетки-предшественники, включая КОЕ-ГЭММ, БОЕ, КОЕ-ЭО, КОЕ-МЕГ [654, 658]. КСФ действует не только на коммитированные клетки-предшественники, но и на более дифференцированные гранулоцито-моноцитарные морфологически идентифицируемые клетки, стимулируя в последних синтез РНК [419], ускоряя их пролиферацию и дифференцировку [660].

Таким образом, для лейкопоэза не существует регулятора, равного по значимости эритропоэтину при образовании эритроидных клеток. Чрезвычайная гетерогенность белого ростка делает такое допущение маловероятным. Колониестимулирующую активность можно рассматривать лишь как одно из свойств различных гемопоэтинов, выявляемое в определенных тестовых системах, характерное не для всех регуляторов кроветворения. КСФ — это вещество или группа веществ, составляющих часть лейкопоэтинов.

Уменьшение в периферической крови мышей и людей числа тромбоцитов сопровождается повышением в сыворотке содержания тромбоцитопоэтина [319, 484, 764] — гемопоэтина, основного регулятора тромбоцитопоэза [12, 197, 198, 364, 443, 475,

570, 639, 640]. Свойства же этого регулятора, его роль в контроле тромбоцитопоэза пока остаются наименее изученными из всех гемопоэтинов.

Действие того или иного стимулятора гемопоэза проявляется не только на свой росток, а затрагивает и другие, часто с противоположным эффектом. Так, очищенный эритропоэтин, выделенный из мочи человека, подавляет образование костным мозгом в присутствии КСФ колоний гранулоцитов — макрофагов in vitro, и, соответственно, КСФ ингибирует образование эритроидных бурст, синтез гемоглобина в них, индуцированный эритропоэтином [801].

О важной роли продуктов распада клеток крови в регуляции кроветворения в физиологических условиях и при экстремальных воздействиях на организм свидетельствует существование «неэффективных» эритропоэза и лейкопоэза [44, 135, 137, 256, 284] и т. д. Предполагается, что костный мозг служит основным местом, где идет разрушение эритроцитов у здорового человека [111]. Сформулированная Я. Г. Ужанским гипотеза об участии продуктов распада эритроцитов в ауторегуляции эритропоэза [278—280] получила дальнейшее развитие [13, 55, 212—215, 298], а основные ее положения были распространены и на лейкопоэз [134, 218]. Продукты распада могут оказывать прямое действие на гемопоэз [278—280], что подтверждается экспериментами по культивированию эритроидных клеток с добавлением в культуральную среду эритролизата [378], экстракта нейтрофилов [371]. Ядерная фракция нейтрофилов способна стимулировать гранулоцитопоэз [75]. Продукты распада эритроцитов способствуют образованию эритропоэтина [13, 214] и потенцируют его действие [216]. Наконец, влияние продуктов распада на кроветворение может быть опосредовано через изменение гемопоэзиндуцирующего микроокружения [281, 282]. Координирующую роль между разрушением клеток крови и активацией гемопоэза, очевидно, играют макрофаги [13].

Влияние продуктов распада клеток крови на гемопоэз не ограничивается стимулирующим их действием только на свой росток. Так, эритролизат крыс и полученные из него препараты гемоглобина стимулируют образование эритроидных колоний in vitro [378], и в то же время из эритроцитов крыс и мышей получено вещество, стимулирующее рост гранулоцитарно-макрофагальных колоний [387, 408, 442]. Продукты распада лейкоцитов стимулируют гранулоцитопоэз [133, 134, 218, 727] и в то же время выделяют вещество, стимулирующее рост эритроидных колоний [535]. При совместном культивировании мышиных клеток костного мозга и селезенки последние стимулируют эритропоэз [799, 800].

Каждая клетка помимо стимуляторов содержит и ингибиторы: эритроциты — ингибитор эритропоэза [205, 539], нейтрофилы — ингибитор гранулоцитопоэза [371, 593, 652]. Тромбоци-

ты [587] и цитозольная их фракция [802, 803] содержит ингибитор тромбоцитопоэза. Источником ингибиторов кроветворения в клетках могут служить их ядра [97]. Соотношение между стимуляторами и ингибиторами в клетках определяет конечный эффект действия продуктов их распада на гемопоэз. Оно зависит от степени зрелости клеток. Так, гемолизаты ретикулоцитов угнетают эритропоэз, а гемолизаты зрелых эритроцитов стимулируют его [212, 280, 773].

Помимо гемопоэтинов и продуктов распада клеток в регуляции кроветворения существенное место занимают ингибиторы кроветворения [18, 187, 453, 454, 489, 590, 610—616, 625, 805]. Ингибитор эритропоэза появляется в моче на третий день после рождения [613] и постоянно присутствует в ней у здоровых людей [610—612]. Увеличение количества эритроцитов в организме приводит к возрастанию в сыворотке крови титра ингибитора эритропоэза. Это имеет место при трансфузионной полицитемии [40, 41, 71, 195, 578, 589, 591, 592, 615, 616] и у больных с полицитемией [615]. Содержание ингибитора эритропоэза в сыворотке крови возрастает при введении животным эритролизатов [588] и при гипероксии [39]. Эритропоэзингибирующим действием обладают вещества со средней молекулярной массой [68, 69, 73, 74, 196]. Предполагаемым органом, участвующим в продукции ингибитора эритропоэза, большинство авторов считают селезенку [187].

Ингибитор гранулоцитопоэза также содержится в сыворотке крови здоровых людей [439, 441, 533], в сыворотке [385, 437] и моче [805] интактных мышей. Ингибиторная активность сыворотки снижается при рентгеновском облучении [385], введении метотрексата [804] и у людей с угнетенным гранулоцитопоэзом [533]. Изменяется содержание ингибитора и при лейкемии [439, 657]. Основным источником гранулоцитарного ингибитора служат гранулоциты [415, 416, 645] и клетки костного мозга [620]. Он хорошо растворим в водных и органических растворителях [715].

Важное место в ауторегуляции кроветворения занимают кейлоны (халоны, чалоны) и антикейлоны [17]. Теория кейлонов (халонов) берет начало с работ Буллоха и Лауренса [418]. Ключевым ее положением является утверждение, что зрелые клетки популяции вырабатывают специальные ингибиторы — кейлоны (халоны), специфически подавляющие пролиферацию менее дифференцированных клеток, и таким образом реализуется отрицательная обратная связь [554]. Попытки распространить эту теорию на кроветворную систему [717] привели к интенсивным поискам кейлонов (халонов) в клетках крови. В настоящее время обнаружены и интенсивно изучаются эритроцитарный кейлон [18, 206—208, 579], гранулоцитарный кейлон и антикейлон [15, 16, 18, 636, 644, 747, 748], лимфоцитарный кейлон [446, 555]. Однако до сих пор нет единого

взгляда на химическую природу этих кейлонов (халонов), механизмы их действия и роль в регуляции кроветворения.

Из многочисленных данных о гуморальной регуляции кроветворения в норме и в экстремальных условиях следует, что она осуществляется комплексом факторов, обладающих разнонаправленным действием, каждый из которых имеет свою точку приложения (клетку-эффектор). Активация же его зависит от природы экстремального воздействия. Для наиболее полного представления о роли гемопоэтинов в регуляции гемопоэза необходимо исследовать реакцию на них кроветворной ткани как единого целого, а не только отдельных клеток. Однако такой подход в экспериментальной гематологии применяется еще редко.

Эндокринная регуляция кроветворения. Ряд авторов уже давно указывают на участие эндокринных желез в регуляции кроветворения [6, 12, 59, 117, 123, 256]. Однако интенсивное изучение в последние двадцать пять лет свойств родоначальных кроветворных клеток и гуморальных регуляторов гемопоэза привело к тому, что этот вопрос практически не разрабатывался, а действие гормонов на кроветворную ткань пытались объяснить их влиянием на выработку в организме гемопоэтинов [117]. В пользу представления о том, что эндокринная система регулирует гемопоэз, свидетельствуют следующие факты: 1) она влияет на метаболические процессы во всех клетках организма (в том числе кроветворных), 2) гормоны широко применяются в клинической практике при лечении гематологических заболеваний. С разработкой же методик культивирования костного мозга этот взгляд получил надежное экспериментальное подтверждение и были вскрыты некоторые механизмы действия гормонов на кроветворение. Оказалось, что для большинства гормонов в гемопоэтической ткани имеются свои клетки-мишени, по-разному действующие на отдельные клетки.

Гормоны гипофиза. Гормон роста потенцирует реакцию эритропоэтинчувствительных клеток на эритропоэтин и не влияет на клетки-предшественники гранулоцитов и макрофагов [510]. Адренокортикотропный гормон ингибирует миграцию стволовых клеток [26] и уменьшает эндогенное колониеобразование на селезенках мышей [448].

Гормоны надпочечников. При адреналэктомии наблюдается уменьшение общей клеточности костного мозга бедренной кости и числа КОЕ-С в нем [25, 118]. У адреналэктомированных животных число циркулирующих КОЕ-С увеличивается [311, 312]. Показано влияние дезоксикортикостерона [320], эндогенных и экзогенных глюкокортикоидов [191—194, 604] на рециркуляцию стволовых кроветворных элементов.

Гидрокортизон и преднизолон снижают реактивность КОЕ-С к колониестимулирующему фактору [643].

Дексаметазон потенцирует эритропоэз in vitro [449, 509],

ингибирует гранулоцитопоэз [511], но усиливает освобождение КСФ и подавляет освобождение бурстобразующей активности клетками периферической крови [696].

Экспериментально доказано наличие у стволовых клеток [420] и у эритроидных клеток-предшественников [414] β-адренергических рецепторов, т. е. установлена их чувствительность к адреналину. Прямые доказательства чувствительности родоначальных клеток к гормонам гипофиза и надпочечников, а также увеличение числа КОЕ-С в костном мозгу в начальный период стресс-реакции [101, 103] позволяют включить изменение количества КОЕ в кроветворной ткани в число зависимых от гормонов надпочечников реакций системы крови при стрессе наряду с лимфопенией, эозинопенией и уменьшением числа тимоцитов [59].

Гормоны щитовидной железы. Тироксин и α-трийодтиронин усиливают способность эритропоэтина стимулировать колониеобразование in vitro [508].

Гормоны поджелудочной железы. Инсулин прямо действует на эритроидные клетки-предшественники и стимулирует образование эритроидных колоний в культуре [599, 600]. In vivo он подавляет эндогенное колониеобразование и миграцию КОЕ-С [138]. Глюкагон угнетает эритроидный росток гемопоэза [689].

Половые гормоны. Мужские и женские половые гормоны оказывают на кроветворение различное действие.

Эстрогены. Эстрон приводит к остеосклерозу и замене костного мозга костной тканью, уменьшению числа КОЕ-С в костном мозгу и увеличению их количества и пролиферативной способности в селезенке [682]. Эстрадиол способствует образованию эритроидных колоний на селезенках мышей [566] и тормозит появление стволовых клеток [574].

Андрогены. Тестостерон является гормоном, стимулирующим эритропоэз. Об этом свидетельствуют отсутствие на селезенках эритроидных колоний у самок, резкое снижение их числа (до 80 %) у кастрированных самцов при трансплантации облученным полицитемичным реципиентам клеток эмбриональной печени и сохранение процессов образования эритроидных колоний у некастрированных самцов [398]. Тестостерон при введении мышам повышает концентрацию КОЕ-С в костном мозгу [138, 477], вызывает увеличение числа эритроидных клеток-предшественников и повышает их чувствительность к эритропоэтину [487, 530, 676—678, 735]. В физиологических дозах он стимулирует гранулоцитопоэз, а в больших оказывает на него угнетающее действие [743]. Тестостерон повышает чувствительность КОЕ-С к ^{3}H-тимидину и оксимочевине [421]. Многие синтетические производные тестостерона высоко активны по отношению к эритроидным клеткам-предшественникам [767].

Суммируя данные о гормональной регуляции кроветворения,

следует подчеркнуть, что эндокринная система оказывает на кроветворную ткань разнообразные влияния, основные из них — прямое действие гормонов на пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток, изменение их чувствительности к специфическим гуморальным регуляторам и формирование характерных для стресс-реакций гематологических изменений. Влияние эндокринной системы на кроветворение может осуществляться через органы, вырабатывающие гуморальные регуляторы, а также через регуляцию метаболических процессов в клетках.

Нервная регуляция кроветворения. На участие нервной системы в регуляции кроветворения указывают многие авторы [38, 51, 52, 59, 116, 189, 255, 280, 285, 292, 294, 322, 323]. В пользу этого взгляда свидетельствуют и экспериментальные данные. Так, стимуляция заднего гипоталамуса сопровождается увеличением массы эритроцитов и интенсификацией включения ^{59}Fe в них [120, 189, 485, 646], раздражение или электролитическое повреждение переднего гипоталамуса отрицательно сказывается на регенерации эритрона после кровопотери [242]. Разрушение ядер заднего отдела гипоталамуса приводит к изменению клеточности костного мозга экспериментальных животных [294], угнетению эритропоэза и активации гранулоцитопоэза, сопровождается появлением лейкопоэтических свойств сыворотки крови [159]. Повреждение переднегипоталамической области приводит к угнетению эндогенного колониеобразования к 8-м суткам после операции [157]. При удалении мозжечка развивается волнообразно протекающая макроцитарная анемия с мегалобластической реакцией костного мозга, при этом анемические волны сопровождаются лейкоцитозом, а в костном мозгу отмечается задержка созревания клеток как красного, так и белого ряда [9].

Влияние нервной системы на кроветворение может быть реализовано через изменение гемодинамики [189, 280], выработку гемопоэтинов [197, 293, 582] и изменение гемопоэзиндуцирующего микроокружения, так как нервные окончания являются его составной частью [785]. Симпатический и парасимпатический отделы нервной системы играют определенную роль в гематологических превращениях при стресс-реакциях. Так, показано, что уменьшение числа клеток в селезенке регулируется через α-адренорецепторы, увеличение числа лимфоидных клеток в костном мозгу — через β-адренергические рецепторы, а через М-холинорецепторы опосредуется миграция эозинофилов из костного мозга [59, 79, 80]. В экспериментах in vitro показано, что ацетилхолин способен инициировать синтез ДНК в КОЕ-С в присутствии ингибиторов холинэстеразы [423], стимулирует включение ^{59}Fe в клетки костного мозга [340]. Шестимесячное введение его экспериментальным животным приводит к снижению общей клеточности костного мозга, увеличению числа про-

эритробластов и базофильных эритробластов при падении индекса созревания эритробластов, уменьшению включения ^{3}H-тимидина как в эритроидные, так и в миелоидные элементы [258]. Об адренергической модуляции эритропоэза свидетельствуют эксперименты с изопретеренолом, повышающим рост колоний из эритроидных БОЕ-Э и КОЕ-Э [607].

Теория нервной регуляции кроветворения в настоящее время возрождается, но пока еще далека от завершения ввиду фрагментарности и явной недостаточности фактического материала.

4. ГЕМОПОЭЗИНДУЦИРУЮЩЕЕ МИКРООКРУЖЕНИЕ (ЛОКАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ)

Концепция гемопоэзиндуцирующего микроокружения (ГИМ) берет свое начало с работ Курри и Трентина [460, 462]. Морфологически гемопоэзиндуцирующее микроокружение состоит из трех компонентов: 1) микрососудистого — представленного артериолами, капиллярами, венулами (вся система отвечает за регуляцию поступления и выхода клеток, равно как и за pH, оксигенацию и т. д.); 2) тканевого — состоящего из волокон, основного вещества и клеток (система связана с переносом метаболитов, которые вовлекаются в измененные клеточные реакции и ответы); 3) нервных элементов, связанных с кровеносными сосудами и со стромой [785]. Микроокруженческий контроль за гемопоэзом осуществляется через взаимодействие этих трех компонентов.

Описание структуры кровеносной системы костного мозга можно встретить в ряде работ [163, 209—211, 814, 818]. Кровеносные сосуды костного мозга расположены среди гемопоэтических тяжей, из которых клетки поступают в венозные синусы, проникая через стенку сосуда [382, 634, 811], в которой образуются отверстия [814]. На сосуды оказывают влияние гуморальные регуляторы кроветворения, в частности эритропоэтин [492]. Последний вызывает реакции сосудов, предшествующие по времени усилению пролиферации эритробластов: сокращение и утончение адвентициальных клеток, покрывающих большую часть стенки синуса, превращение трехслойной ее структуры в однослойную, увеличение в ней размера пор и их числа, что в конечном счете уменьшает гематопаренхиматозный барьер и облегчает миграцию клеток [434, 435, 608]. На выход клеток из костного мозга существенное влияние оказывает артериальное давление. В экспериментах с перфузией изолированной бедренной кости крысы показано, что увеличение артериального давления с 10—30 до 120 мм рт. ст. сопровождается ростом количества клеток, выходящих из кроветворной ткани в перфузат [471, 472]. Помимо артериального давления на миграцию клеток через сосудистую стенку значительное влияние оказывает показатель гематокрита, так как переполнение костно-

мозговых синусов эритроцитами (например, у мышей при двухразовой ежедневной гипертрансфузии по 1,5 мл отмытых гомологичных эритроцитов) приводит к задержке выхода ретикулоцитов в ответ на эритропоэтин из костного мозга и концентрации их вокруг синусов костного мозга. Снижение же показателя гематокрита до нормы путем кровопускания облегчает поступление ретикулоцитов в кровь [435]. Однако действие сосудистой стенки на кроветворение не ограничивается влиянием на выход в кровь клеток костного мозга. Она способна вырабатывать колониестимулирующий фактор, регулирующий пролиферативную активность клеток-предшественников гранулоцитов и макрофагов [527, 580, 581].

При рассмотрении нервных элементов ГИМ показана важная роль α-рецепторов в регуляции тонуса микрососудов в селезенке, а значит, и в изменении состояния ГИМ [732]. В костном мозгу выявлены как миелинизированные, так и немиелинизированные нервные волокна. Основная масса нервных волокон и окончаний сохраняет топографическую связь с кровеносными сосудами [424, 425, 427, 428], и назначение их, по-видимому, ограничивается ролью клеточной трофики и вазомоторных регуляторов [163]. Некоторые нервные волокна связаны с клетками паренхимы костного мозга [665] и отходят чаще всего от нервных волокон, не сопровождающих сосуды [426]. Но и периваскулярные немиелинизированные нервные волокна артериол и капилляров также оканчиваются в паренхиме. С клетками паренхимы связаны преимущественно холинергические волокна, которые присутствуют в крупных сосудах. Адренергические нервы обнаруживаются в адвентиции артерий, артериол, синусоидах, венулах и малых венах [664]. Некоторые нервные волокна, обычно миелинизированные, заканчиваются среди гемопоэтических клеток. Наличие в гемопоэтической ткани как афферентных, так и эфферентных нервных волокон свидетельствует о том, что они образуют рефлекторную дугу, влияющую на одну или несколько сторон функциональной активности костного мозга, хотя физиологические стимулы, генерирующие афферентные импульсы из костного мозга, в настоящее время совершенно не изучены. Викрамазинг [818] сделал предположение, что нервные окончания, находящиеся среди гемопоэтических клеток, чувствительны к «ростовому давлению», а нервные окончания, тесно связанные со стенками синусоидов,— к разнице давлений с внутренней и наружной поверхности их. Изменение кровотока в костном мозгу под влиянием нервной системы доказано, но теоретически возможно, что изменения гемопоэтической активности кроветворной ткани могут быть связаны с субстанциями, выделяемыми нервными окончаниями [818]. Основываясь на том, что медиаторы нервного возбуждения из синапсов проникают в межклеточную жидкость и что для большинства медиаторов в клетках различных тканей име-

ются внесинаптические рецепторы, П. Д. Горизонтов с соавторами [59] доказывают особую важность внесинаптической передачи нервных импульсов для кроветворных органов. Чувствительность клеток крови к медиаторам нервной системы подтверждается наличием β-рецепторов у стволовых клеток [420, 422], эритроидных клеток [413] и лимфоцитов [465, 501]. Предполагается существование М-холинорецепторов у эозинофилов [59]. Все эти данные свидетельствуют о том, что нервная система оказывает на кроветворную ткань как опосредованное, так и прямое действие. Однако имеющиеся сведения о регулирующем гемопоэз действии нервного компонента ГИМ отличаются фрагментарностью, и их явно недостаточно для освещения всех сторон проблемы.

В тканевом компоненте ГИМ наиболее изучена его клеточная часть: эндотелий сосудов, стромальные механоциты (ретикулярные клетки и фибробласты), жировые клетки [784] и макрофаги. Обширные фактические данные по изучению свойств стромальных механоцитов, долгое время находившихся в центре внимания исследователей, изучающих ГИМ, суммированы в ряде монографий [53, 163, 306, 327, 328], поэтому здесь не приводятся. Выяснилось, что различные некроветворные клетки оказывают часто противоположное влияние на гемопоэтические элементы. Так, фибробласты способствуют гранулоцито- и моноцитопоэзу, вырабатывая КСФ [304, 306, 525—528, 623], но могут вырабатывать и ингибитор пролиферации гранулоцитарно-макрофагальных предшественников [396]. Они подавляют пролиферацию эритроидных клеток-предшественников [527]. Жировые же клетки оказывают противоположное действие [527, 528, 787].

В поддержании эритропоэза важную роль играют моноциты-макрофаги. Для костного мозга взрослых млекопитающих характерно наличие эритробластических островков — анатомических единиц, в центре которых расположен макрофаг, окруженный одним или более слоем эритроидных клеток [388, 390]. Железосодержащие макрофаги обнаруживаются и в растущих на «полутвердом» агаре эритроидных колониях [383, 553]. Расположенный в центре эритробластического островка макрофаг (ретикулярная клетка, происходящая из пула моноцитов) выполняет три основных функции: поглощение ядер эритробластов (однако непосредственно к процессу денуклеации эритробластов эта клетка никакого отношения не имеет), фагоцитоз старых эритроцитов (по данным Тавассоли (1974 г.), до 2 % целых клеток эритроидного ряда поглощают макрофаги), перенос накапливаемого железа развивающимся эритробластам [381, 390]. Кроме того, костномозговые макрофаги вырабатывают эритропоэтин [98, 739, 829].

Макрофаги принимают участие в формировании ГИМ и для клеток гранулоцитарного ряда, что показано в остроумных

опытах Мори с соавторами [675]. Они вводили в брюшную полость мышей мембраны из ацетатцеллюлозы, покрытые слоем макрофагов. Затем животных облучали и вводили кроветворные клетки. Образовавшиеся на слое макрофагов колонии на 90 % были миелоидными. Макрофаги вырабатывают как КСФ [597, 674], так и ингибитор гранулоцитопоэза — простагландин Е [596, 597].

Гемопоэтическая активность макрофагов, в свою очередь, находится под контролем гуморальных факторов. Показано существование «непрямого» КСФ в сыворотке крови человека. Этот фактор сам по себе на клетки-предшественники гранулоцитов и макрофагов не действует, но стимулирует продукцию «прямого» КСФ моноцитами и макрофагами костного мозга или периферической крови [495]. Создается впечатление, что влияние макрофагов на кроветворение обусловлено прежде всего их фагоцитарной активностью [138, 534, 724], а также природой фагоцитируемого объекта [347]. Блокада системы фагоцитирующих мононуклеаров (СФМ) углем приводит к повышению миграции стволовых клеток в селезенку [63, 251]. Небольшая стимуляция СФМ фенилгидразином в сочетании с гемолитическим и эритропоэзстимулирующим действием последнего вызывает повышение выживаемости стволовых клеток при облучении [769]. Активно влияет на гемопоэз костная ткань [254].

Помимо стромальных механоцитов и макрофагов на кроветворные клетки существенное влияние оказывают и специализированные клетки органов и тканей. Так, при изучении синтеза гемоглобина в культуре костного мозга установлено, что он повышается при добавлении в культуральную среду облученных клеток легкого, селезенки и тимуса (при культивировании костного мозга крыс) и клеток селезенки (при культивировании клеток мышей) [799, 800]. Наибольшее влияние на кроветворные клетки оказывают лимфоциты, которые вырабатывают вещества, действующие на пролиферацию стволовых клеток [825] и КСФ [497], и аутоагрессивно угнетают рост эритроидных колоний [370, 552]. Т-лимфоциты оказались самыми гемопоэтически активными клетками.

При всем разнообразии дально- и короткоранговых механизмов регуляции гемопоэза они обладают по крайней мере одним общим свойством — изменяют состав микросреды клеток. П. Вейс назвал «микросредой» слой внеклеточной среды, непосредственно прилегающий к поверхности клетки. Толщина микросреды очень невелика, примерно 10—20 нм, а иногда и менее. Реальность существования подобной зоны доказана тем фактом, что в клетках и на клеточных поверхностях, контактирующих между собой, никогда не бывает плотного соединения мембран друг с другом, а всегда имеется светлое пространство, которое представляет собой щель между прилегающими наружными зонами. Благодаря таким ультрамикроскопиче-

ским пространствам клетки, находящиеся в тесном контакте, могут скользить одна о другую. Концепция о физиологически активной микросреде клеток наиболее полно сформулирована и детально разработана в трудах крупнейшего гистолога XX в. А. Поликара [239—241]. Из нее следует, что в регуляции гемопоэза одно из важнейших мест занимает основное вещество соединительной ткани кроветворных органов, заполняющее экстрацеллюлярные пространства.

Основное вещество соединительной ткани костного мозга содержит коллаген, ретикулин и небольшое количество эластина, образующих сеть, в которой как бы подвешены кроветворные клетки. Если коллаген представлен пучками правильно расположенных нитей, то волокна ретикулина образуют неправильную сеть. Ретикулин и коллаген, видимо, синтезируются фибробластами и адвентициальными клетками сосудов [384, 818].

В состав основного вещества входят гликозаминогликаны. Их содержание в экстрацеллюлярном пространстве костного мозга кролика намного превышает содержание этих соединений в миелокариоцитах и увеличивается в 2—4 раза при гранулоцитарной и эритроидной гиперплазии костного мозга [431, 432]. ГАГы способствуют митозам ранних эритроидных и гранулоцитарных предшественников и тормозят дифференцировку и созревание более поздних. Гистохимические исследования [638] выявили, что скопления незрелых кроветворных клеток мыши покрыты слоем сульфатированных ГАГов (мукополисахаридов). Это покрытие сохраняется и на более зрелых предшественниках гранулоцитов, в то время как эритробласты покрыты нейтральными ГАГами. На основании этих данных высказано предположение, что изменение пролиферативной активности эритроидных и гранулоцитарных клеток может быть обусловлено изменениями в составе межклеточной среды.

Экстрацеллюлярная жидкость костного мозга содержит разнообразные и высокоактивные ферменты, которые в плазме крови почти отсутствуют. Среди ферментов выявляются система уридиндифосфатглюкозного механизма синтеза гликогена (УДФГ-гликогенсинтетаза, УДФГ-пирофосфорилаза, фосфоглюкомутаза), гексокиназа, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, пиримидиннуклеозидфосфорилазы [259], аминотрансферазы, альдолаза, глюкозофосфотиломераза, лактатдегидрогеназа, малатдегидрогеназа [447], β-глюкоронидаза [568] и т. д. Ферменты внеклеточной костномозговой жидкости не уступают по своей активности ферментам в самих клетках. Мало отличается плазма костного мозга от клеточных элементов по содержанию гликогена [259].

Таким образом, основное вещество соединительной ткани костного мозга представляет собой физиологически весьма активную среду, что дает основание рассматривать ее в качестве важнейшего регулятора кроветворения [468, 638].

Эта идея находит подтверждение в многочисленных экспериментах по культивированию костного мозга in vitro, которые по своей сути представляют не что иное, как изучение влияния изменений состава межклеточной среды на пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток в экстремальных для них условиях. Различия в составе культуральных сред и определяют то, что костный мозг одного и того же вида животных и человека образует в агаровых культурах при добавлении КСФ гранулоцитарно-макрофагальные колонии [407, 723], а кондиционированной среды из культур лимфоидных клеток — мегакариоцитарные колонии [661]. В монослойных культурах он образует колонии фибробластов, в плазменных — эритропоэтинзависимые и эритропоэтиннезависимые эритроидные колонии, в метилцеллюлозных — смешанные колонии. В диффузионных камерах одновременно выращиваются гранулоцитарно-макрофагальные колонии и колонии фибробластов [327]. Добавление в культуральную среду 2-меркаптоэтанола необходимо для культивирования в агаре лимфоидных клеток [661]. Следовательно, существует свой оптимум состава межклеточной среды для пролиферации, дифференцировки и созревания каждого класса гемопоэтических клеток. Изменения же состава экстрацеллюлярной жидкости костного мозга создают благоприятные условия для пролиферации того или иного ростка гемопоэза и подавляют другие. Так, в длительных культурах декстеровского типа идет главным образом гранулоцитопоэз. Однако, если заменить в составе среды лошадиную сыворотку, непригодную для дифференцировки поздних эритроидных предшественников, на эмбриональную телячью сыворотку и добавить 1—2 % сыворотки анемичных мышей, содержащей эритропоэтин, то тип кроветворения в культуре меняется в течение ближайших двух недель с гранулоцитопоэтического на эритроидный [327]. Из признания для каждого ростка кроветворения своего оптимума состава межклеточной среды следует, что состав экстрацеллюлярной жидкости нормального костного мозга не оптимален ни для одного из них. В пользу последнего утверждения свидетельствует чрезвычайная гетерогенность гемопоэтической ткани. Изменения в составе межклеточной среды могут существенным образом повлиять на чувствительность кроветворных клеток к дальноранговым регуляторам — эритропоэтину, КСФ и др.

Глава 2
ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Концепция о важной роли иммунологической регуляции гемопоэза получила в последние годы значительное распространение. Хорошо известно, что между иммунной и кроветворной системами имеется тесная связь [10, 44, 54, 59, 138, 158, 177, 226—228, 231, 248, 307]. На участие лимфоцитов в механизмах регенерации крови указывают, в частности, развитие лимфоцитоза в зоне локального облучения костного мозга, предшествующего восстановлению кроветворения [86, 88, 90], и увеличение количества лимфоцитов в костном мозгу, подавленном цитостатическими препаратами.

Регулирующее влияние иммунной системы на кроветворение многообразно. Она принимает участие в разрушении клеток крови с помощью гуморальных аутоантител [272, 280] и клеточных механизмов [248]. О значимости антител в контроле за гемопоэзом свидетельствуют встречающиеся в клинической практике «идиопатические» аутоиммунные анемии, лейкопении, тромбоцитопении. При парциальной красноклеточной аплазии обнаружены антитела против антигенов нормобластов костного мозга [109, 110]. Тесная связь между иммунной и кроветворной системами нашла подтверждение и в экспериментах с цитотоксическими сыворотками. Антилимфоцитарный глобулин отменяет инактивацию лимфоцитами аллогенных стволовых клеток [166], антилимфоцитарная сыворотка повреждает лимфоциты, способные взаимодействовать со стволовыми клетками [49], а антиселезеночная сыворотка повреждает и стволовые клетки [125]. Я. Г. Ужанский приводит данные литературы и выполненных в его лаборатории экспериментов о стимуляции регенерации крови при экстремальных воздействиях на организм (кровопотере, фенилгидразиновой анемии, облучении) миелоцитотоксической сывороткой и антиретикулярной цитотоксической сывороткой (АЦС), или «сывороткой А. А. Богомольца», которую получают путем иммунизации животного гетерогенной тканью селезенки и костного мозга [280[. Показано также, что нейтрофилоцитотоксическая сыворотка стимулирует гранулоцитопоэз, а лимфоцитотоксическая — лимфопоэз [267, 346].

Участие иммунной системы в физиологических механизмах регенерации крови не является ее уникальным свойством, характерным только для кроветворения. Морфогенетическая ак-

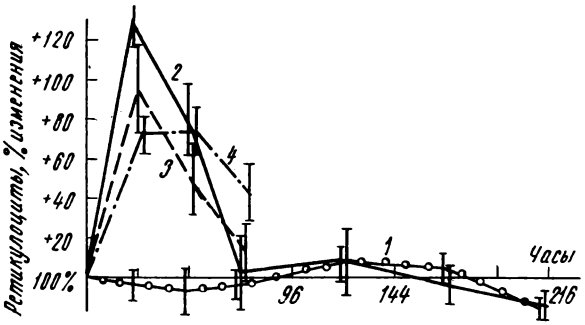


Рис. 2. Изменение числа ретикулоцитов в периферической крови крыс-реципиентов после введения им лимфоцитов доноров.

Доноры: *1* — интактные, *2* — «гипоксические» (6 ч на 7000 м), *3* — «кобальтовые» (16—18 ч), *4* — «фенилгидразиновые».

тивность лимфоцитов продемонстрирована при регенерации различных органов (печени, тонкой кишки, кожи), компенсаторной гипертрофии почек и сердца, нормальном росте организма, опухолевом росте [14].

Можно утверждать, что иммунная система наряду с нервной и эндокринной призвана координировать реакции и процессы, направленные на поддержание гомеостаза организма. Однако в отличие от двух последних ее деятельность осуществляется по несколько иному принципу. Если в эндокринной системе возбужденная экстремальным воздействием неподвижная клетка выбрасывает гормон в циркулирующую кровь, с которой он разносится по всему организму и вызывает ответную реакцию чувствительных к нему клеток, а в нервной системе возбужденный неподвижный нейрон передает информацию по аксону и выделяет медиатор в непосредственной близости от мембраны клетки-эффектора, то в иммунной системе возбужденная клетка (лимфоцит) мигрирует по организму, находит клетку-эффектор и изменяет ее состояние. В системе крови это означает миграцию лимфоцитов в костный мозг и их действие на кроветворные клетки. Для подтверждения данного положения необходимо было показать, что воздействие экстремальных факторов изменяет способность лимфоцитов влиять на гемопоэз. Решению этих вопросов были посвящены специальные исследования, выполненные М. В. Попугайло в лаборатории кафедры патологической физиологии Свердловского государственного медицинского института. Установлено, что в результате гипоксического воздействия на организм лимфоидные клетки приобретают способность стимулировать эритропоэз. Так, введение $400 \cdot 10^6$ лимфоцитов селезенки, полученных от доноров (опыты на крысах), подвергавшихся 6-часовому пребыванию на «высоте» 7000 м, интактным реципиентам вызывало у последних замет-

Число КОЕ-С в костном мозгу (на 10^5 кариоцитов) мышей-реципиентов (CBA) лимфоцитов ($M+m$)

Доноры	Через 24 ч после трансплатации			
	спленоцитов доноров	P	тимоцитов доноров	P
Интактные	4,7±0,85 (10)	—	7,75±1,69(16)	—
«Гипоксические» (6 ч на 7000 м)	15,0±1,92(10)	<0,001	15,1±1,41(14)	<0,003
«Кобальтовые» (16—18 ч)	7,5±0,88(10)	<0,04	—	—

Примечание. В скобках — число смертельно облученных животных.

ную стимуляцию эритропоэза. Регистрировалось увеличение числа ретикулоцитов через 24 ч на 129,0 ± 11,48 % (рис. 2) и в последующем — увеличение числа эритроцитов (на 5-е сутки исследования на 10,3±5,45 %) и содержания гемоглобина в периферической крови (на 5-е сутки на 12,8 ± 4,00 %). Об истинном характере стимуляции эритропоэза свидетельствовала гиперплазия эритроидного ростка костного мозга у крыс, а также селезенки в опытах на мышах. Кроме того, в эритроцитах усиливались под влиянием «гипоксических» лимфоцитов синтетические процессы, сопровождающиеся изменением репродуктивного аппарата кроветворных клеток, о чем свидетельствовали усиление включения ^{3}H-тимидина (по сравнению с контролем более чем в 1,5 раза) и увеличение содержания РНК в цитоплазме (по сравнению с контролем в 1,3—1,7 раза).

Данный феномен воспроизводился как на несингенных (белых крысах и мышах) животных, так и при использовании сингенных доноров и реципиентов (мыши линии CBA и BALB/c), причем в сингенной ситуации стимуляция эритропоэза выражена значительнее. Если в опытах на несингенных животных подъем числа ретикулоцитов периферической крови реципиентов регистрировался через 24 ч после трансплантации лимфоцитов «гипоксических» доноров и к 3-м суткам этот показатель снижался до исходного уровня, то в экспериментах на линейных животных трансплантируемые лимфоидные клетки вызывали увеличение содержания ретикулоцитов в крови реципиентов в течение всех дней исследования на постоянно высоком уровне (на 104,4 ±23,65 % через 24 ч, на 102,85 ± 19,00 через 48 ч, на 75,5 ± 13,9 % через 72 ч), и увеличение содержания эритроцитов происходило уже на 3-и сутки (на 25,4 ± 2,70 %, $P < 0,001$). Стимуляцию эритропоэза в таких экспериментах подтверждают данные миелограмм и спленограмм реципиентов (содержание эритроидных клеток в костном мозгу увеличива-

Таблица 5

после трансплантации

Через 72 ч после трансплантации спленоцитов доноров	P
2,8±0,40(5)	—
18,4±6,80(5)	<0,06
—	—

лось в 1,5 раза, в селезенке в 1,7 раза по сравнению с контролем).

После трансплантации лимфоидных клеток селезенки контрольных, «гипоксических» и «кобальтовых» животных облученным реципиентам наблюдалось более интенсивное восстановление у них костномозгового кроветворения (число миелокариоцитов увеличивалось в 3,4—3,6 раз по сравнению с контролем облучения, т. е. животными, которым не вводили лимфоциты). Замечено, что после введения «гипоксических» и «кобальтовых» лимфоидных клеток быстрее шло восстановление эритроидных элементов. Число их в костном мозгу увеличивалось с 8,72±1,01 в контроле до 16,77±1,40 %, $P<0{,}01$ в опыте (эксперименты с трансплантацией «гипоксических» лимфоцитов).

Лимфоциты интактных доноров не оказывали какого-либо существенного влияния на реципиентов, а эритропоэзстимулирующие свойства трансплантируемых «гипоксических» лимфоцитов в значительной степени зависели от продолжительности гипоксического воздействия, которому подвергались доноры. Одночасовая гипоксия не индуцировала в лимфоцитах эритропоэзстимулирующих свойств, в то время как после более продолжительного воздействия гипоксической гипоксии на организм животного (6-часового и хронического — 6 дней по 6 ч) лимфоциты заметно активизировали эритропоэз у реципиентов. Стимуляцию эритропоэза вызывали только жизнеспособные клетки; лимфоциты, разрушенные осмотическим цитолизом, подобного действия не оказывали.

На величину стимулирующего эритропоэз эффекта существенно влияло количество вводимых «гипоксических» лимфоцитов, хотя и не обнаруживалось истинной линейной зависимости эритропоэтического эффекта от числа вводимых клеток. В наших экспериментах для получения выраженной стимуляции эритропоэза у мышей необходимо было трансплантировать от $20 \cdot 10^6$ до $160 \cdot 10^6$ лимфоцитов, что соответствует стимуляции, вызванной 1,0—1,3 ед. стандарта «С» эритропоэтина.

Стимулирующее влияние «гипоксических» лимфоцитов опосредуется через процессы клеточной кооперации со стволовыми кроветворными клетками, в результате которой, помимо усиления клеточной пролиферации (о чем свидетельствует усиление в эритроидных клетках после трансплантации лимфоцитов пластических и синтетических процессов), изменяется и направление дифференцировки стволовых кроветворных клеток. Последние под влиянием «гипоксических» лимфоцитов в большей

степени дифференцируются в эритроидном направлении, чем в обычных условиях, что проявляется в преимущественном росте эритроидных колоний в селезенке летально облученных мышей. Полученные данные (табл. 5) в известной мере согласуются с результатами исследований сотрудников лаборатории академика Р. В. Петрова [230, 234, 332, 333], которыми было показано изменение направления дифференцировки стволовых кроветворных клеток в миелоидном направлении при взаимодействии их с лимфоцитами в условиях антигенной стимуляции.

Было показано, что стволовые кроветворные клетки усиливали пролиферацию и изменяли направление своей дифференцировки не только под влиянием смеси различных видов лимфоидных клеток (Т- и В-клеток и других элементов селезенки), но и в результате действия достаточно чистой популяции Т-клеток (взвеси лимфоцитов тимуса).

Полученные результаты дают основание полагать, что это явление происходит не только в условиях трансплантации, но, возможно, играет важную роль в механизмах регуляции гемопоэза при воздействии на организм возмущающих эритропоэз факторов. Данные о миграции лимфоцитов в костный мозг с последующим увеличением в нем числа КОЕ в условиях стресса [56—59, 101, 103, 295 и др.] делают такое предположение весьма вероятным. Эксперименты с введением реципиентам меченных ^{3}Н-тимидином лимфоцитов «гипоксических» и интактных доноров показали преимущественную миграцию лимфоцитов в кроветворные органы. Вместе с тем у животных (крыс), которым с помощью антилимфоцитарной и антитимической сывороток снижали содержание лимфоидных клеток, в значительно меньшей мере усиливался эритропоэз в ответ на действие хронической гипоксии.

Лимфоциты, полученные от «кобальтовых» доноров, так же, как и лимфоидные клетки «гипоксических», оказывали стимулирующее влияние на эритропоэз реципиентов. У реципиентов, получавших такие лимфоциты, увеличивалось число ретикулоцитов (через 24 ч после трансплантации на 97,3 + 20,54 %) и эритроцитов, росло количество гемоглобина в периферической крови. В костном мозгу наблюдалась гиперплазия ростка эритроидных клеток. После трансплантации «кобальтовых» лимфоцитов изменялись некоторые кинетические характеристики эритроидных клеток: более чем в 1,5 раза возрастала митотическая активность по сравнению с контролем, укорачивалась продолжительность жизненного цикла на 50,4 % (в основном за счет пресинтетического и синтетического периодов). Наряду с этим на стимуляцию физиологической активности кроветворных клеток указывали также повышение окислительного метаболизма клеток костного мозга и увеличение содержания ДНК и РНК в эритроидных элементах кроветворной ткани.

На основании изменения числа морфологически идентифи-

цируемых кроветворных клеток и ряда параметров их жизненного цикла можно считать, что введение лимфоидных клеток «кобальтовых» доноров сопровождается интенсификацией эритропоэза у реципиентов, реализующейся на уровне детерминированных кроветворных клеток. Между тем важной стороной механизма стимулирующего действия «кобальтовых» лимфоцитов на эритропоэз является влияние их на класс недифференцированных гемопоэтических элементов. Возможно, что в условиях гистотоксической гипоксии, вызванной введением животным кобальта, в лимфоидных клетках формируется способность к миграции в органы кроветворения, сопровождающаяся кооперацией со стволовыми кроветворными клетками, в результате чего стимулируется пролиферация стволовых клеток, изменяется направление их дифференцировки в сторону эритропоэтинчувствительной клетки. Наиболее значительные эритропоэзстимулирующие свойства «кобальтовые» лимфоциты приобретали, как и «гипоксические», не сразу, а спустя 16—18 ч после введения кобальта донорам, т. е. в тот период, когда регистрируется наиболее высокая выработка эритропоэтина. В этой связи необходимо отметить результаты исследований П. Д. Горизонтова с соавторами [59, 61], которыми было установлено, что введение эритропоэтина сопровождается миграцией лимфоидных клеток в органы кроветворения. Возможно, что индукция эритропоэзстимулирующих свойств у лимфоцитов связана с влиянием на них эритропоэтина. Принимая также во внимание, что при введении кобальта усиливаются процессы эритродиереза [280, 353], можно предполагать, что эритропоэзстимулирующие свойства у лимфоцитов в этих условиях могут индуцироваться вследствие воздействия на них эритропоэтически активных продуктов распада эритроцитов.

Лимфоидные клетки приобретали эритропоэзстимулирующие свойства также и в условиях анемической гипоксии. В исследованиях, проведенных с использованием лимфоидных клеток «фенилгидразиновых» животных, было показано, что такими свойствами лимфоидные клетки обладают через 24 ч после инъекции фенилгидразина, когда регистрируется значительное увеличение образования эритропоэтина. Вероятно, что как в процессах кооперации с кроветворными клетками, так и в передаче эритропоэзстимулирующих свойств более существенное значение имеют Т-лимфоциты. В опытах с трансплантацией взвеси клеток тимуса, не содержащей В-лимфоциты, была зарегистрирована наиболее значительная активация эритропоэза у реципиентов. Число ретикулоцитов в периферической крови реципиентов, получавших тимоциты, было больше, чем у реципиентов, получавших спленоциты, %: на 12,4 в первые сутки исследования, на 7,4 — во 2-е, на 30,4 — в 3-и.

Действие на гемопоэз реципиентов трансплантируемых «гипоксических», «кобальтовых» и «фенилгидразиновых» лимфоци-

тов было в достаточно высокой степени специфическим. Кроме стимуляции эритропоэза после введения таких лимфоидных клеток не обнаруживалось существенных и стабильных изменений со стороны других ростков кроветворения. Можно лишь отметить стимуляцию лимфопоэза как после введения жизнеспособных лимфоидных клеток, так и при введении продуктов их распада. При этом эффект отмечался и при введении лимфоцитов интактных животных.

Сравнение действия лимфоцитов «гипоксических», «кобальтовых» и «фенилгидразиновых» доноров на гемопоэз реципиентов показало, что различия в реакции кроветворения на трансплантацию этих клеток носили в основном количественный характер и не были принципиальными. Поэтому можно полагать, что в основе всех изменений, производимых лимфоцитами в организме реципиентов, лежат одни и те же закономерности.

Обобщая результаты исследований по участию лимфоидных клеток в регуляции гемопоэза при экстремальных воздействиях, следует заметить, что основные наши выводы [245, 360] были подтверждены в работах, выполненных в лаборатории Е. Д. Гольдберга [54, 85, 86]. Сделано заключение о преимущественном участии Т-лимфоцитов в механизмах стимуляции эритропоэза, выявлено влияние лимфоидных клеток на процессы пролиферации и дифференцировки стволовых кроветворных клеток (коммитированных в сторону эритропоэза), установлена способность к стимуляции эритропоэза только жизнеспособных лимфоцитов.

В экспериментах на крысах, выполненных А. М. Наливайко [202, 203], показано, что в условиях возмущающего эритропоэз экстремального воздействия в лимфоидной ткани происходит усиление процессов дифференцировки лимфоцитов за счет резкого торможения их пролиферации, а стимулирующее влияние лимфоидной системы на эритропоэз реализуется путем миграции и накопления в костном мозгу дифференцированных Т-лимфоцитов с низким содержанием РНК.

В последние годы большое внимание уделяется влиянию лимфоцитов на состояние родоначальных клеток кроветворной системы. Взаимодействие лимфоцитов с несингенными (аллогенными) стволовыми клетками приводит к инактивации клеток-предшественников, блокировке их размножения и дифференцировки [108, 167, 228, 230—232, 310, 333]. Этот эффект зависит от абсолютного количества взаимодействующих клеток, от количественного соотношения клеток-киллеров (лимфоцитов) и клеток-мишеней (гемопоэтических стволовых клеток), от предварительной сенсибилизации животных и их пола [260]. Под влиянием же сингенных лимфоцитов в селезенке и в костномозговой полости облученных реципиентов регистрируется изменение направления дифференцировки трансплантированных стволовых клеток в сторону преимущественного накопления

колоний миелоидного типа [50, 231, 235, 236, 332]. Сингенные лимфоциты отменяют феномен аллогенной ингибиции стволовых клеток в организме генетически чужеродного реципиента [236] и вовлекают КОЕ-С в иммунологические реакции [231, 233]. После обработки антилимфоцитарным глобулином они оказывают угнетающее действие на КОЕ-С [126]. Натуральные клетки-киллеры подавляют пролиферацию эритроидных стволовых клеток in vitro [630].

Лимфоциты, формирующие реакцию «трансплантат против хозяина», усиливают гранулоцитопоэтическую активность сингенного костного мозга, вырабатывают колониестимулирующий фактор [542, 567].

Наиболее гематологически активными оказались Т-лимфоциты. При неонатальной тимэктомии наблюдаются уменьшение содержания КОЕ-С в костном мозгу [736, 791] и увеличение образования эндогенных колоний на селезенке [139]. Добавление клеток тимуса к сингенному костному мозгу повышает его способность образовывать колонии на селезенках облученных реципиентов [140], а трансплантация тимоцитов облученным мышам ускоряет восстановление кроветворения [102]. Тимоциты влияют на пролиферативную активность стволовых клеток [500, 621] и на способность их к миграции [138, 231]. Т-лимфоциты стимулируют пролиферацию эритроидных клеток-предшественников [731].

При постлучевой регенерации кроветворной ткани они не изменяют пролиферативную активность КОЕ-С, но активируют ее у клеток-предшественников типа БОЕ-Э-ДК и КОЕ-Э-ДК и морфологически дифференцируемых эритроидных элементов типа базофильных нормоцитов [54, 85, 87, 89]. В условиях культуры клеток лимфоциты выделяют фактор(ы), стимулирующий(е) рост эритроидных колоний in vitro [557], фактор, стимулирующий КОЕ-С [831] и подавляющий(е) регенерацию клеток-предшественников [250, 647]. Они продуцируют КСФ и фактор, потенцирующий эритроидную активность, отличающийся от других стимуляторов эритропоэза [506]. Фитогемагглютинин стимулирует образование лимфоцитами человека ингибиторов [721]. Т- и В-лимфоциты играют важную роль в формировании гематологических изменений при стресс-реакциях [59]. Возможно, что один из механизмов влияния гипофиз-адреналовой системы на КОЕ-С опосредован Т-клетками [191].

В исследованиях В. П. Шахова с соавторами [330] установлено, что развитие гиперплазии костного мозга при иммобилизационном стрессе обусловлено стимуляцией Т-лимфоцитами процессов пролиферации и дифференцировки коммитированных клеток-предшественников эритро- и грануломоноцитопоэза. Т-клетки регуляторы относятся к короткоживущей субпопуляции Т-лимфоцитов, которые в первую очередь элиминируются из организма при удалении тимуса.

Взаимосвязь кроветворной и иммунной систем не сводится только к воздействию последней на кроветворение, отмечено и обратное влияние. Так, при контакте лимфоцитов с сингенными эритроцитами лимфоциты выделяют факторы, обладающие иммуносупрессивной активностью [156]; кровопускание стимулирует образование антител против микробов и фактора, угнетающего активность антител [96], а при стимуляции или подавлении эритропоэза меняются антителогенез и миграция В-клеток из костного мозга в селезенку [138, 141]. Эритропоэтин может выступать в качестве фактора, регулирующего антителогенез [94]. Недавно из костного мозга были выделены вещества, получившие название миелопептидов, влияющие на функциональную активность стволовых кроветворных клеток, на активность В-системы иммунитета, приводящую к усилению антителообразования на пике иммунного ответа, на цитолитическую активность Т-клеток-эффекторов [229]. Их продукция возрастает при стрессе, в частности иммобилизационном [36], т. е. при возбуждении кроветворного аппарата. Наконец, в основе взаимосвязи двух систем лежит общность происхождения их клеточных элементов из стволовой кроветворной клетки.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о важной роли иммунной системы в регуляции гемопоэза при воздействии на организм экстремальных факторов. При этом необходимо подчеркнуть, что иммунная система осуществляет контроль за процессами гемопоэза как с помощью иммунологических реакций, так и посредством неиммунных механизмов.

Глава 3
МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ

В настоящее время можно считать доказанным существование тесной взаимосвязи и взаимозависимости между энергетическими и пластическими процессами в клетке, а это позволяет предположить еще один механизм регуляции регенерации тканей — метаболический. В понимании метаболической регуляции регенерации возможны два варианта: 1) метаболиты выступают в качестве индукторов пролиферации клеток; 2) различные вещества и воздействия, изменяющие метаболизм клеток, влияют на их пролиферативную активность.

В качестве примера первого варианта можно привести продукты распада АТФ. При воздействии экстремальных факторов, вызывающих напряжение или повреждение системы, ответственной за адаптацию организма в этих условиях, критерием функциональной активности системы может служить интенсивность расходования энергетических ресурсов ткани, в частности АТФ [178, 179]. Поскольку продукты распада АТФ активируют процессы окислительного фосфорилирования, регулируя процесс ресинтеза АТФ, то они, как, впрочем, и многие факторы, способствующие восстановлению содержания АТФ в клетке, могут активировать процессы синтеза нуклеиновых кислот и белков в клетке и таким образом участвовать в регуляции, приводя в соответствие с запросом структуру соответствующей системы, а следовательно, могут активировать и регулировать пластические процессы в клетках данной системы. В этой связи можно считать, что активизация процессов образования АТФ служит сигналом для включения пластических процессов, из чего следует, что к метаболитам-регуляторам могут быть прежде всего отнесены те, что имеют отношение к основным энергетическим циклам клетки, влияющие на процесс ресинтеза в клетке АТФ. Они могут действовать или непосредственно на транскриптоны, или посредством изменения уровня циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) в клетках [178], поскольку известно, что последний является мощным индуктором, способным активировать в клетках процесс транскрипции, а следовательно, увеличивать синтез нуклеиновых кислот и белков и таким образом индуцировать регенерацию тканей. Эти метаболиты-регуляторы по сути снимают физиологическую репрессию структурных ге-

нов и активируют транскрипцию информационной, а затем и рибосомальной РНК и последующий синтез белка. Их роль особенно высока в условиях действия на организм экстремальных факторов, когда нагрузка на функции ткани органа и системы изменяется [356, 358, 360]. Эти положения хорошо согласуются с развиваемой в течение многих лет концепцией Я. Г. Ужанского о важной роли продуктов распада тканей и катаболических продуктов обмена в регуляции регенерации тканей [279, 280].

При втором варианте понимания метаболической регуляции регенерации она трактуется более широко. Предполагается действие различных веществ и факторов на метаболизм клетки, приводящее к изменению ее физиологического состояния.

При этом допускается, что изменение метаболизма клеток происходит не только путем прямого действия на метаболические пути в клетке, но и за счет адекватной микроциркуляции ткани, обеспечения пластических процессов необходимыми предшественниками синтеза нуклеиновых кислот и белка. С этих позиций проблема обсуждается в дальнейшем.

Выделение метаболических факторов в самостоятельную гемопоэзрегулирующую систему не является общепринятым, однако для него имеется ряд предпосылок. Все форменные элементы крови и костного мозга отличаются друг от друга по многим химическим и энзиматическим показателям [35, 42, 47, 136, 259]. Их можно разделить на две большие группы: клетки с миелоидным типом обмена и клетки с лимфоидным типом обмена [259]. Следовательно, избыток или недостаток субстратов для одного из этих типов должен приводить к стимуляции или ингибиции лимфо- или миелопоэза. Ряд гемопоэтически активных веществ включается непосредственно в метаболические процессы в клетках крови, например витамин B_{12} и фолаты [123, 252, 253, 284]. Клетки кроветворных органов выделяют метаболиты как в процессе своей жизнедеятельности, так и при разрушении в результате «неэффективных» поэзов. Для ряда метаболитов показано их влияние на кроветворение при экстремальных воздействиях на организм. В частности, ДНК стимулирует восстановление кроветворения у животных, облученных быстрыми нейтронами [321]; у животных, подвергнутых γ-облучению, она сокращает время удвоения КОЕ-С, повышает миграционную способность КОЕ-С и эритропоэтинчувствительных клеток [160, 161].

Поскольку при экстремальных воздействиях на организм происходит экстренное вовлечение кроветворной системы в процессы адаптации и аварийного регулирования, участие метаболических факторов в регуляции гемопоэза может оказаться весьма существенным. Исходя из положения о тесной взаимосвязи энергетических и пластических процессов в ткани [315, 354] можно допустить участие в такой регуляции метаболитов

с преимущественным действием на состояние как энергетических процессов, так и пластических. Мы полагали, что исследование влияния на процессы кроветворения таких метаболитов, как янтарная и β-оксимасляная кислоты, инозин и цАМФ, позволит охарактеризовать все важнейшие составляющие метаболической регуляции функциональной активности кроветворной ткани. Такие исследования были выполнены в нашей лаборатории О. Г. Макеевым.

Эксперименты проводились на интактных животных и на животных, находившихся в условиях гипоксии и после однократного воздействия γ-облучения. Гипоксические условия создавали в барокамере разрежением воздуха, соответствующим высоте 6,5 тыс. м, где животные пребывали по 6 ч ежедневно в течение 6 сут; облучение производили на установке ИГУР-1 однократно — крыс облучали дозой 167,7, а мышей — 103,2 мКл/кг (32,5 мКл/(кг·мин). Такая доза у крыс и мышей вызывает лучевую болезнь второй степени.

Установлено, что сукцинат натрия, β-оксибутират натрия, инозин, цАМФ в примененных концентрациях способны изменять состояние гемопоэза. Так, шестикратное введение сукцината натрия (один раз в сутки) интактным крысам приводит к активации лимфопоэза, увеличению количества миелокариоцитов в костном мозгу. Эти изменения сопровождаются активацией включения меченого тимидина в ДНК клеток костного мозга, повышением коэффициента утилизации [341, 342] его костномозговыми клетками и клетками селезенки. В последнем случае увеличивается и включение меченых аминокислот в белок. У мышей препарат вызывает аналогичные изменения. Похожие реакции возникают и на шестикратное введение мышам и крысам инозина, что также находит отражение в стимуляции лимфопоэза, увеличении количества миелокариоцитов, росте включения тимидина в ДНК, возрастании коэффициента утилизации тимидина клетками костного мозга, увеличении включения меченых тимидина и аминокислот в клетки селезенки. Введение цАМФ аналогично сукцинату и инозину оказывает активирующее влияние на лимфопоэз, повышает клеточность костного мозга и ускоряет синтетические процессы в кроветворной ткани экспериментальных животных. Инъекции β-оксибутирата натрия не сказываются на кроветворении крыс, в то время как у мышей возрастает клеточность костного мозга, активируется включение ^{3}H-тимидина в ДНК клеток последнего, тимидина 2^{14}C-оротовой кислоты в РНК и аминокислот в белок клеток селезенки.

Стимулирующее влияние метаболитов на кроветворение распространяется и на содержание стволовых клеток в кроветворной ткани, а также на их функциональную активность. Установлено, что введение всех изученных метаболитов приводит к увеличению числа КОЕ-С в костном мозгу: при введении сукци-

Влияние метаболитов на число КОЕ-С в кроветворной ткани и синтетическую мышей

Группа животных	Содержание КОЕ-С в костном мозгу		Количество КОЕ-С, осевших в селезенках мышей-реципиентов после введения 10^5 клеток интактного костного мозга	
	на 10^5 клеток	на весь костный мозг бедра	до облучения	после облучения
Не получавшие препаратов	14,6±0,5	1108,5±23,1	11,2±0,12	11,2±0,12
Получавшие				
сукцинат натрия	20,6±1,0*	1630,0±56,0*	20,0±1,10*	13,4±2,00*
β-оксибутират натрия	16,2±0,35*	1393,2±106,0*	18,8±3,0*	16,8±1,2*
инозин	31,2±3,0*	2783,0±51,0*	19,5±1,4*	17,5±1,5*
цАМФ	19,2±1,9	1910,0±98,0*	23,2±2,9*	17,6±2,9

* Достоверные результаты ($P<0,05$). Достоверность определялась по отношению к груп препаратов. ^{3}H-тимидин вводили in vivo.

ната на 42 %, β-оксибутирата на 11, инозина на 113, а цАМФ на 31,5 %. Этот эффект выявляется как при расчете концентрационного показателя (на 10^5 клеток костного мозга), так и при пересчете на все клетки костного мозга бедренной кости. Важную роль в повышении функциональной активности стволовых кроветворных элементов при введении метаболитов может играть их влияние на состояние кроветворного микроокружения. Последнее было доказано в специальной серии экспериментов, в которых животным-реципиентам костного мозга препараты вводились в течение 6 сут, предшествовавших облучению. На селезенках таких животных образовывалось больше колоний, чем у неподготовленных мышей: при введении сукцината на 78,6 %, β-оксибутирата, инозина и цАМФ соответственно на 67,9; 74,1 и 108 %. Три последних метаболита обладали и способностью повышать скорость роста колоний на селезенке (табл. 6).

Таким образом, на основании изучения действия метаболитов на гемопоэз интактных животных можно выделить некоторые общие черты их влияния на систему крови: стимулирующее действие на лимфопоэз, синтез ДНК и белка в гемопоэтических клетках, увеличение числа КОЕ-С в костном мозгу и изменение гемопоэзиндуцирующего микроокружения. Видимо, эта единая направленность действия изученных метаболитов на гемопоэз должна реализовываться через общие точки приложения действия и единые механизмы. Вероятно, при этом наиболее существенным фактором такого механизма могут быть циклические нуклеотиды, содержание которых в клетке может изменяться под влиянием метаболических процессов. В этой связи представляет интерес то обстоятельство, что в условиях повышения

Таблица 6

активность клеток селезенки

Включение ^{3}H-тимидина в ДНК клеток селезенки с образовавшимися колониями	
Бк/мг ДНК	Бк/колонию
10,3±1,3	0,54±0,01
32,3±1,8*	0,63±0,02*
48,1±6,4*	0,91±0,02*
32,9±0,7*	0,70±0,03*
29,8±4,3*	0,69±0,03*

пе мышей, не получавших

концентрации цАМФ в тканях за счет вводимого препарата не было отмечено какой-либо существенной качественной особенности по сравнению с влиянием на гемопоэз других метаболитов.

Выявленная способность некоторых метаболических факторов индуцировать гемопоэз может иметь чрезвычайно важное значение в механизмах его срочной регуляции в экстремальных условиях, когда образование и действие специфических гуморальных индукторов гемопоэза существенно ограничено временем.

Вместе с тем следует выделить участие метаболических факторов в регуляции количества КОЕ-С. Так, известно, что в регуляции на уровне стволовых кроветворных элементов важное значение принадлежит не только клеточным контактам, но и продуктам микроокружения [328, 347, 460, 462, 823]. Можно допустить, что введение изученных метаболитов в известной мере моделирует метаболическую ситуацию в кроветворной ткани, возникающую при воздействии на организм экстремальных факторов, изменяющую микроокружение и биохимический статус гемопоэтических клеток, приводящую к активации пролиферации последних. Важное место в индукции пролиферации стволовых кроветворных клеток принадлежит лимфоидным клеткам [60, 234, 357, 359], содержание которых в кроветворной ткани под влиянием метаболитов существенно меняется.

Для решения вопроса о способности изучаемых метаболитов оказывать непосредственное влияние на кроветворную ткань была использована модель перфузируемой голени кролика с введением исследуемых веществ непосредственно в перфузат. В отличие от любой методики культивирования кроветворной ткани, методика перфузии кроветворного органа позволяет исследовать функцию кроветворной ткани при сохраненной органной архитектонике в условиях взаимодействия компонентов микроокружения. В состав использованного в опытах перфузата входили, %: полиглюкин — 45, среда 199 — 45, плазма — 10. Кроме названных компонентов перфузат включал гепарин (1 ед/мл) и трис-буфер, обеспечивающий поддержание pH в пределах 7,35 ± 0,1 на протяжении всей перфузии. Одновременно перфузировали не менее двух голеней на двух изолированных системах, причем контролем служила вторая голень того же кролика, перфузируемая на параллельной системе.

Оксигенация перфузата осуществлялась подачей газовой смеси — 95 % кислорода и 5 % CO_2, что позволяло устанавливать напряжение кислорода в костном мозгу около 5 кПа. При подаче в оксигенаторы смеси 95 % воздуха и 5 % CO_2 напряжение кислорода в ткани костного мозга устанавливалось около 2 кПа, что соответствует pO_2, регистрируемому в этой ткани in vivo при создании условий гипоксии в организме [354, 355].

Концентрация метаболитов в перфузате создавалась на уровне 10^{-4} молей (сукцинат, β-оксибутират, инозин), что соответствует реальным концентрациям их в тканях при экстремальных ситуациях [147]. Циклический АМФ добавлялся в перфузат до достижения концентрации 10^{-7} молей [290, 291].

При проведении перфузии кроветворной ткани ее состояние оценивали по морфологическим показателям, по включению радионуклидов в ДНК, РНК, белок и в клетки в целом, а также на основании показателей кислородного режима костного мозга — константы скорости потребления кислорода с помощью открытых электродов непосредственно в ткани костного мозга [344, 354, 355] и артерио-венозной разницы по кислороду определяемой с помощью закрытых электродов Кларка. Последние показатели контролировались в течение всей перфузии. В клетках костного мозга определяли также концентрацию циклических нуклеотидов (цАМФ и цГМФ) с помощью стандартных наборов. Для оценки изменений активности микрососудистого русла под влиянием метаболитов в перфузат вводили микросферы меченого (J^{125}) человеческого альбумина. Об активности микрососудистого русла судили на основании подсчета радиоактивности, обусловленной задержкой в капиллярах костного мозга микросфер человеческого альбумина [771].

В проведенных экспериментах установлено, что сукцинат, β-оксибутират, инозин и цАМФ оказывают активное влияние на синтез ДНК, которое выявляется как активацией включения тимидина в клетки в целом и макромолекулы, так и возрастанием коэффициента утилизации этого радионуклида. Одновременно активируется синтез РНК, о чем свидетельствует повышение включения $2^{14}C$ оротовой кислоты. Полученные данные подтверждают предположение, что действие метаболитов на кроветворную ткань осуществляется и без участия каких-либо дополнительных посредников — нервной системы и ее медиаторов, специфических индукторов гемопоэза и др. Однако они не опровергают предположения о повышении чувствительности клеток к дальноранговым регуляторам кроветворения. Эксперименты с перфузией, как и опыты in vivo, показали схожесть действия изучаемых метаболитов на костный мозг (табл. 7).

Использование метода перфузии костного мозга для изучения действия метаболитов на гемопоэз дает основание для выделения важного общего механизма, через который опосредуется их влияние на кроветворную клетку. Согласно полученным

Таблица 7

Влияние метаболитов на изучаемые физиологические параметры костного мозга в условиях перфузии

Метаболит	Синтез			Активность микрососудистого русла	Кислородный режим	Концентрация цАМФ	Концентрация цГМФ	Отношение цАМФ к цГМФ
	ДНК	РНК	белка					
Сукцинат	+	+	±	±	+	+	+	—
β-оксибутират	+	+	+	±	+	+	+	+
Инозин	+	+	+	+	±	+	±	+
цАМФ	+	+	±	+	±	+	±	+

Примечание. Влияние на исследуемый показатель: «+» — стимулирующее, «±» — не влияет, «—» — уменьшает его.

данным, таким механизмом является изменение при введении метаболитов уровня циклических нуклеотидов (наиболее вероятно, цАМФ). Последнее подтверждают сведения о действии цАМФ, введенного в перфузат, на изучаемые параметры функциональной активности кроветворной ткани, а также изменение содержания цАМФ и цГМФ и их соотношения под влиянием изучаемых метаболитов. Полученные результаты не позволяют дать ответ на вопрос о том, каким образом при участии метаболитов происходит индукция отдельных ростков гемопоэза. Возможно, что при этом имеют определенное значение более узкие количественные отношения концентраций циклических нуклеотидов, чем те, которые использовались для введения в перфузат. Однако следует еще раз подчеркнуть, что концентрация циклических нуклеотидов имеет решающее значение в индукции синтетической активности клеток костного мозга, причем такая регуляция осуществляется, вероятно, в достаточно ограниченном диапазоне. Использование перфузионной модели позволяет высказать также некоторые соображения относительно действия отдельных метаболитов на гемопоэз. Так, на основании проведенных исследований можно считать, что сукцинат и β-оксибутират не оказывают существенного влияния на состояние микрососудистого русла, а повышение синтетической активности костного мозга сопровождается стимуляцией энергетического метаболизма кроветворной ткани. Последнее согласуется с положением о важной роли энергетических процессов клеток костного мозга в механизмах индукции гемопоэза [354]. Влияние инозина на микрососудистый компонент кроветворной ткани может оказаться наиболее значительным в активизации гемопоэза, что также важно для механизмов действия цАМФ.

Выяснение роли метаболитов при воздействии экстремальных факторов представляет специальный интерес, так как име-

Таблица 8

Влияние метаболитов на включение ^{3}H-тимидина в ДНК клеток костного мозга и число КОЕ-С при воздействии ионизирующего облучения

Группа животных	Включение ^{3}H-тимидина в ДНК клеток костного мозга, Бк		Кол-во миелокариоцитов у крыс	Кол-во КОЕ-С в костном мозгу мышей в расчете на бедро
	на 10^6 клеток	на костный мозг бедра крысы		
Без введения препарата	14,7±0,2	108,0±5,4	7,35±0,45	264,0±32,3
Получавшая после облучения				
сукцинат	14,8±0,9	132,3±7,9*	8,94±0,18*	472,5±29,9*
β-оксибутират . .	16,2±1,3	140,1±9,6*	8,65±0,3*	874,2±183*
инозин	18,3±0,9*	160,1±15,4*	8,75±0,3*	358,8±20,0*
цАМФ	15,1±1,1	127,0±6,0*	8,41±0,2*	339,3±33,0*

* $P<0,05$. Достоверность определялась по отношению к группе животных, подвергавшихся воздействию только ионизирующего облучения.

ет прямое отношение к проблеме поиска веществ, способных оказать коррегирующее влияние на кроветворение в условиях повреждения. Установлено, что при воздействии на организм экстремальных факторов исследуемые метаболиты обладают широким спектром действия. Так, сукцинат натрия в условиях прерывистой гипоксии стимулировал синтез ДНК и белка костного мозга, а также увеличивал плацдарм кроветворных клеток. Введение этого метаболита облученным животным приводит к увеличению содержания кроветворных клеток, числа колониеобразующих клеток, а также сопровождается повышением включения тимидина в кроветворную ткань без активации синтеза ДНК в каждой отдельной клетке (табл. 8). Одновременно при воздействии экстремальных факторов под влиянием сукцината отмечается ускорение синтеза белка и РНК в кроветворных клетках (последнее показано в условиях моделирования гипоксии при перфузии костного мозга).

На основании полученных данных можно полагать, что действие сукцината на кроветворную ткань в экстремальных условиях проявляется прежде всего в вовлечении в активный гемопоэз большого числа кроветворных элементов. Наиболее полно это относится к условиям облучения. Существенная сторона влияния на гемопоэз при гипоксии — возрастание в костном мозгу числа лимфоидных клеток, что может свидетельствовать об усилении при введении сукцината их миграции в костный мозг. Повышение синтеза белка и РНК в костном мозгу при введении сукцината в экстремальных условиях следует рассматривать как усиление стандартной адаптивной реакции ткани и, вероятно, как следствие первичной энергизации клеток

под влиянием этого метаболита, стабилизации клеточной мембраны (по данным исследования проницаемости для тимидина). Это свойство, вероятно, может играть самостоятельную роль в снижении альтерации, имеющей место при воздействии на организм экстремальных факторов, особенно ионизирующего облучения, при котором значительное повреждающее действие оказывают гуморальные радиотоксины, проникающие в клетки и обуславливающие усугубление радиационного повреждения.

Введение β-оксибутирата в условиях гипоксии сопровождается лишь уменьшением проницаемости кроветворных клеток для использованных радионуклидов, других изменений со стороны кроветворной ткани не отмечается. В то же время введение β-оксибутирата облученным животным сопровождается уменьшением проницаемости клеточной мембраны для тимидина, стимуляцией эритропоэза, возрастанием количества миелокариоцитов и стволовых кроветворных клеток. Одновременно возрастает синтез ДНК в расчете на кроветворный орган в целом (см. табл. 8). Можно предположить, что действие β-оксибутирата на гемопоэз реализуется через вовлечение в выполнение кроветворной функции дополнительного числа клеток. Кроме того, под влиянием β-оксибутирата стабилизируется мембрана кроветворных клеток, а также увеличивается содержание восстановленных эквивалентов в клетке, что может иметь определенное значение в пострадиационном восстановлении гемопоэза, в то время как в условиях гипоксии последнее, вероятно, не играет существенной роли.

Действие инозина на гемопоэз во многом сходно с действием β-оксибутирата. Так, если в условиях воздействия гипоксической гипоксии наблюдаются снижение проницаемости клеточной мембраны для тимидина, увеличение числа лимфоидных клеток в крови и костном мозгу, а также эритроидных клеток в последнем, то в условиях воздействия ионизирующей радиации наряду со снижением проницаемости клеточной мембраны для тимидина отмечается возрастание количества миелокариоцитов, стволовых кроветворных и лимфоидных клеток в костном мозгу. Кроме того, возрастает объем синтеза ДНК в расчете на кроветворный орган.

Таким образом, в условиях экстремальных воздействий инозин, вероятно, активирует гемопоэз путем вовлечения в выполнение кроветворной функции новых клеток, новых кроветворных очагов, а не путем активации и дифференцировки уже функционирующих клеток. Можно полагать, что один из способов, по которому инозин реализует свой активирующий эффект, связан с активацией пентозного цикла окисления субстратов, что, возможно, обеспечивает в тканях постоянный приток восстановленных эквивалентов.

Все исследованные метаболиты в условиях воздействия экстремальных факторов обладают некоторыми общими свой-

ствами, имеющими отношение к стимуляции кроветворной функции костного мозга. Среди них наиболее существенны стабилизация клеточной мембраны и вовлечение в активный гемопоэз дополнительного числа кроветворных клеток. Введение экспериментальным животным цАМФ в экстремальных условиях сопровождается стабильной стимуляцией гемопоэза [741]. Этот эффект цАМФ не зависит от характера экстремального воздействия.

Таким образом, воздействие экстремальных факторов на организм сопровождается метаболической перестройкой тканей, в том числе кроветворной, причем следует выделить повышение уровня сукцинатзависимой энергетики, сопровождающейся возрастанием степени окисления и образования янтарной кислоты, вовлечением в окислительный обмен жирных кислот, увеличением фонда продуктов метаболизма АТФ — циклонуклеотидов и пуриновых производных. Изменение фонда метаболитов в кроветворной ткани в указанном направлении сопровождается изменением состояния энергетических процессов кроветворных клеток, активацией микрососудистого русла костного мозга, а также состояния тканевого компонента гемопоэзиндуцирующего микроокружения.

Кроме того, под влиянием метаболитов изменяется содержание циклических нуклеотидов в клетках костного мозга, что наряду с изменением состояния ГИМ имеет существенное значение в активации функции стволовых кроветворных клеток. Под влиянием метаболических факторов усиливается миграция лимфоидных клеток в костный мозг, что может иметь отношение к индукции пролиферации и дифференцировке стволовых кроветворных клеток. Все указанные выше механизмы способствуют активации кровообразующей функции костного мозга, что проявляется в возрастании синтеза ДНК, РНК и белка и ведет к повышению числа кроветворных элементов.

Регуляция регенерации тканей при экстремальных воздействиях посредством метаболитов может иметь еще один весьма существенный аспект. Установлено, что уменьшение притока липидов в мембрану приводит к переключению клетки из состояния пролиферации в состояние покоя. Вместе с тем известно, что приток липидов в мембрану имеет определенное отношение к процессам перекисного окисления, состояние которого подвержено значительным изменениям при экстремальных воздействиях. Можно считать, что взаимодействие легкоокисляющихся липидов, свободных радикалов и антиоксидов — необходимое условие для прохождения клеток по их жизненному циклу. Так, при увеличении притока антиокислителей происходит уменьшение окисления легкоплавких липидов, повышается содержание легкоокисляющихся липидов. Последнее сопровождается усилением деления клеток, а следовательно, активацией регенерации ткани. Образование перекисей фосфолипидов уве-

личивает на ранних стадиях окисления проницаемость мембран, а на поздних может ингибировать активность мембраносвязанных ферментов [142]. Такая «перексилипидзависимость» показана более чем для 40 различных ферментов, в том числе гуанилат- и аденилатциклазы, ферментов синтеза нуклеиновых кислот. Возможное участие продуктов перекисного окисления липидов в регуляции регенераторных процессов костного мозга при экстремальных состояниях подробно изучалось В. Н. Мещаниновым. В экспериментах на крысах и кроликах им было установлено, что пребывание животных в течение 1 ч в гипоксических условиях сопровождается активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) как в цельном костном мозгу, так и в миелокариоцитах. При воздействии 6-часовой гипоксии уровень ПОЛ в костном мозгу остается повышенным, в то время как в миелокариоцитах содержание малонового диальдегида (МДА) становится ниже нормы.

В условиях действия на организм хронической прерывистой гипоксии содержание продуктов ПОЛ в миелокариоцитах снижается. При расчете снижение малонового диальдегида ($P < 0{,}05$) составляет, %: на клетки 35, на белок 12, на липиды 19. Подобные изменения происходили и с диеновыми конъюгатами. Полученные результаты свидетельствуют о снижении процессов ПОЛ в клетках костного мозга в условиях хронической гипоксии, что может быть связано с повышением уровня пролиферативных процессов в костном мозгу.

Активация ПОЛ на ранних сроках воздействия гипоксической гипоксии способствует обеднению клеточной мембраны легко окисляемыми липидами [95], увеличивает ее проницаемость для метаболитов, в том числе индукторов гемопоэза. Снижение уровня ПОЛ в поздние сроки такого воздействия создает условия, благоприятные для клеточной пролиферации в костном мозгу. Одновременно происходящая активация антиокислительных ферментов способствует появлению ненасыщенных жирных кислот. Повышение содержания последних может существенно повлиять на состояние микроциркуляторного русла костного мозга [164], характер которого в значительной мере определяет процессы гемопоэза в кроветворной ткани.

Изменения в системе ПОЛ в кроветворной ткани при кровопотере носили фазный характер: концентрация малонового диальдегида и диеновых конъюгатов на ранних сроках после кровопускания (4 ч и 2 сут) при пересчете данных показателей на белок, липиды и клетки увеличивалась. Так, увеличение концентрации диеновых конъюгатов в липидах миелокариоцитов через 2 сут после кровопускания превышало контрольные цифры на 37 % ($P < 0{,}05$). Через 5 сут данный показатель от контрольных цифр не отличался, а концентрация малонового диальдегида при пересчете на белок, фосфолипиды и клетки существенно снижалась. Увеличение концентрации водорастворимых

антиокислителей происходило на 2-е и 5-е сутки после воздействия соответственно на 80 и 100 % ($P < 0{,}05$). Так же, как и при воздействии гипоксической гипоксии, постгеморрагические состояния характеризуются отсутствием конкурентных взаимоотношений между уровнем ПОЛ и концентрацией водорастворимых антиокислителей в костном мозгу. К такому же заключению пришли и другие авторы, исследовавшие процессы ПОЛ в прочих органах [146, 238]. На 5-е сутки постгеморрагического периода отмечается высокая пролиферативная активность костного мозга, которая не сопровождается существенными изменениями антиокислительной активности липидов цельного костного мозга.

При кровопотере и введении в организм соли кобальта, несмотря на различие характера экстремальных факторов, реализация их действия на ПОЛ кроветворной ткани имеет много общего: на ранних стадиях воздействия происходит активация перекисного окисления липидов, на поздних — снижение его уровня. В ранние сроки, когда еще нет выраженной пролиферативной реакции, активация ПОЛ и связанное с ним увеличение проницаемости клеточных мембран обеспечивают большую доступность клетки для различных метаболитов и кислорода. В более поздние сроки после введения соли кобальта и кровопотери снижение уровня ПОЛ в костном мозгу способствует более благоприятному протеканию в нем пролиферативной реакции [32, 33].

Для создания модели активации ПОЛ в костном мозгу производилось подкожное введение крысам 0,11 М хлористого железа ($FeCl_2$) и 0,48 М/100 г массы аскорбиновой кислоты один раз в сутки в течение недели. Через 24 часа после первой инъекции было зарегистрировано усиление хемилюминесценции миелокариоцитов на 12 %, а через 24 ч после последней на 48 % ($P < 0{,}05$), при этом содержание МДА повышалось на 72 % ($P < 0{,}05$) по сравнению с контролем. Усиление процессов ПОЛ в костном мозгу сопровождалось увеличением включения ^{3}Н-тимидина в ДНК миелокариоцитов соответственно на 47 ($P < 0{,}05$) и 65 % ($P < 0{,}001$) на первые и 6-е сутки исследования. В периферической крови повышалось содержание ретикулоцитов, а миелограмма характеризовалась увеличением соотношения эритро/лейко.

Можно полагать, что умеренный уровень активации ПОЛ в этих условиях в костном мозгу, сопровождающийся повышением проницаемости клеточных мембран для метаболитов и предшественников синтеза нуклеиновых кислот, приводит к индукции пролиферативных процессов.

Высказанные соображения подтверждаются в опытах по изучению совместного действия Fe^{2+}-аскорбата и соли кобальта на кроветворную ткань экспериментальных животных. При совместном введении препаратов отмечался более высокий уровень

ПОЛ в костном мозгу, чем при введении только кобальта. Так, после первой инъекции уровень хемилюминесценции (ХЛ) миелокариоцитов увеличивался на 34 %, в то время как при введении только кобальта — на 20 %, а после шести инъекций — на 58 и 56 % ($P < 0,05$) соответственно. При этом включение ^{3}Н-тимидина в ДНК миелокариоцитов оказалось более высоким у животных, получавших эти препараты совместно. Если при введении соли кобальта после одной и шести инъекций включение ^{3}Н-тимидина увеличивалось на 57 и 208 %, то при совместном введении — на 73 и 369 % соответственно ($P < 0,05$).

Таким образом, можно считать, что повышение ПОЛ в миелокариоцитах способствует росту пролиферативной активности клеток кроветворной ткани. Можно даже полагать, что повышение процессов ПОЛ в ней при воздействии на организм экстремальных факторов — необходимое условие для последующей активации гемопоэза. Однако остается неясным, какой вклад вносят ПОЛ и его продукты из некроветворных органов и тканей.

Некоторые сведения для решения этого вопроса дают исследования с введением животным антиоксидантов, в частности ионола (в дозе 20 мг/кг массы тела), вызывающего снижение ПОЛ в некоторых органах [5, 27]. При его введении животным состояние ПОЛ в костном мозгу, оценивавшееся по показателям ТБК-теста и хемилюминесценции, не изменялось. При этом каких-либо перемен со стороны как показателей периферической крови, так и морфологического состава костного мозга не отмечалось. Включение ^{3}Н-тимидина в ДНК миелокариоцитов также не отличалось от контрольных величин. Приведенные данные свидетельствуют, что изменения ПОЛ в некроветворных органах не влияют на гемопоэз, а костный мозг, вероятно, отличается высокой обеспеченностью антиокислителями, так как при введении ионола в нем отсутствуют реакции ПОЛ.

Итак, в условиях действия на организм экстремальных факторов, приводящих к повышению регенерации крови, в гемопоэтической ткани значительно изменяются процессы ПОЛ и антиокислительной активности (АОА). Несмотря на определенную специфику таких изменений, зависящих от характера действующего экстремального фактора, можно выделить общие закономерности реагирования системы ПОЛ костного мозга на экстремальные воздействия: повышение активности ПОЛ в ранний период действия экстремального фактора и снижение — в поздний. Последнее обусловлено как характером взаимоотношений ПОЛ и АОА, так и состоянием функциональной активности кроветворного аппарата. Кроме того, есть основания считать, что между процессами ПОЛ и кровообразующей функцией костного мозга при действии экстремальных факторов на организм устанавливается определенная связь. Здесь нельзя не коснуться роли простагландинов. Простагландины группы Е могут

индуцировать пролиферацию гемопоэтических клеток [436, 760]. В частности, они стимулируют как бурст-, так и колониеобразование в культурах. Этот эффект исчезает при удалении из культуры прилипающих клеток [744]. Поэтому не исключено, что они усиливают выработку БСА. Прямое влияние простагландинов на клетки-предшественники эритропоэза обусловлено стимуляцией фермента аденилатциклазы [414] и реализуется через систему циклических нуклеотидов. На пролиферацию КОЕ-ГМ простагландины Е оказывают ингибирующее действие [493, 598].

Весьма вероятно, что эндокринная и нервная системы, факторы микроокружения стволовых и коммитированных клеток костного мозга реализуют свое действие через индукцию синтеза и распада внутриклеточных цАМФ и цГМФ, которые изменяют межклеточные контакты и подвижность клеток в кроветворной ткани [289—291].

Большое значение для поддержания кроветворения имеет и ионный баланс в гемопоэтических клетках — особенно ионы Ca^{2+} и Na^{+}. Ca^{2+} является обязательным компонентом механизма регуляции пролиферации и дифференцировки кроветворных клеток. При нарушении функции натриевого насоса (например, при его блокаде строфантином) колониеобразующие единицы в культуре (КОЕ-К) полностью утрачивают способность образовывать колонии в агаре [775]. Ионы K^{+} усиливают рост эритроидных колоний, что связывают с усилением синтеза внутриклеточных белков [504].

Таким образом, метаболическая регуляция занимает важное место в механизмах гемопоэза, однако многие стороны влияния метаболитов на кроветворные клетки требуют дальнейшего изучения.

Глава 4

РОЛЬ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ В РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ НА ОРГАНИЗМ

Из всех компонентов ГИМ в регуляции кроветворения особое место принадлежит ГАГам. Для такого утверждения имеется ряд предпосылок общебиологического характера.

Все клетки заключены в некую оболочку — гемокаликс, состоящую из мукопротеиновых молекул, богатых гиалуроновой кислотой, присутствие которой на этом уровне влияет на электрический заряд, pH и активность ферментов [618]. Из-за больших размеров молекулы гиалоруновой кислоты могут препятствовать диффузии ферментов. Эта оболочка, состоящая из ГАГов, управляет многими функциями клетки: абсорбцией, транспортом веществ, электрическими зарядами клетки, иммунологическими реакциями, процессом адсорбции [239]. Влияет она и на пролиферацию клеток. Так, на поверхности активно пролиферирующих ЗТЗ клеток содержится большое количество гиалуроновой кислоты и небольшое — гепарина (гепарансульфата), в то время как на поверхности покоящихся клеток наблюдается обратное соотношение [92, 93, 797]. Сходные данные получены для пролиферирующих и покоящихся клеток в культурах эмбриональных фибробластов мыши [709] и диплоидных фибробластов человека [635]. Количество и качественный состав ГАГов на поверхности клеток влияют на транспорт через мембраны и на распределение в покоящихся и пролиферирующих клетках ионов Ca^{2+} [93, 397, 445, 451, 546, 705, 794, 798], который является обязательным компонентом регуляции пролиферации и дифференцировки кроветворных и других клеток, тесно связанных с системой циклических нуклеотидов [290]. Очевидно поэтому такой кислый ГАГ, как гепарин, и сходные с ним полисахариды, влияя на метаболизм двухвалентных катионов (в том числе и Ca^{2+}), задерживают рост тканей [18], подавляют деление клеток [148, 429, 547, 730].

Вопрос о влиянии нейтральных ГАГов на пролиферацию клеток изучен мало, однако известно, что сывороточный митогенетический фактор фибробластов представляет собой чувствительный к нейраминидазе сиалопротеид [18]. Значит, по крайней мере часть нейтральных ГАГов способна стимулировать пролиферацию клеток. Кроме того, нейтральные ГАГы влияют

на дифференцировку клеток различных органов [313, 314]. На примере костной ткани показано, что для регенерирующих тканей характерны фазовые изменения в содержании ГАГов [122].

В качестве основных продуцентов ГАГов чаще всего называют фибробласты, так как они синтезируют ГАГы в большом количестве [709, 808]. Этот процесс зависит от pH среды, плотности клеток, напряжения кислорода и содержания лактата [575—577]. Продукция ГАГов фибробластами зависит и от возраста клеток. Так, фибробласты кожи 7-дневных куриных эмбрионов синтезируют больше ГАГов, чем такие же клетки 14-дневного эмбриона [482]. На выработку ГАГов фибробластами влияют и лимфоциты. Стимулированные лектином лимфоциты выделяют вещества, стимулирующие выделение ГАГов фибробластами [728]. Очевидно, и фибробласты кроветворной ткани также вырабатывают ГАГы.

В современной литературе практически нет работ, посвященных изучению роли ГАГов в регуляции кроветворения в физиологических условиях и при действии на организм экстремальных факторов. В то же время имеется достаточно оснований, чтобы этот вопрос был поставлен. Это касается прежде всего определения ГАГов в клетках крови. Кислые ГАГы содержатся в лейкоцитах [42, 259, 433, 571, 572, 687]. Наибольшее количество ГАГов синтезируют незрелые клетки гранулоцитарного ряда [42, 606, 607, 686]. Исследования синтеза ГАГов по включению свободной радиоактивной серной кислоты в гранулоциты с помощью электронно-микроскопической радиоавтографии и рентгеновского микроанализа показали, что интенсивность включения ее падает в ряду: нейтрофилы, эозинофилы, базофилы. При этом радиоактивная метка обнаруживается у нейтрофилов лишь в азурофильных гранулах (специфические гранулы от нее свободны), у эозинофилов — по периферии клетки (центральная часть от метки свободна), а у базофилов — в гранулах, расположенных вблизи аппарата Гольджи [686]. ГАГы в лейкоцитах представлены гиалуроновой кислотой, хондроитинсульфатом, гепаринмоносульфатом [42, 259]. Однако кроме кислых ГАГов лейкоциты содержат и сиаловые кислоты [704].

Мембраны эритроцитов многих млекопитающих (осел, лошадь, мышь, крыса, корова, кошка, морская свинка, свинья, кролик, человек) содержат нейраминовую кислоту [765]. На внешней стороне мембран тромбоцитов расположен аморфный слой толщиной около 50 нм, состоящий из кислых ГАГов: хондроитинсульфата В, гепаринсульфата [324].

Оказалось, что в норме содержание общих полисахаридов и ГАГов в клетках периферической крови меньше всего в эритроцитах и больше всего в лейкоцитах, тромбоциты же занимают по этому показателю промежуточное положение [702].

Таблица 9

Содержание ГАГов в клетках-потомках стволовой полипотентной кроветворной клетки у интактных белых крыс, мг/г сухой массы

Вид клеток	Гликозаминогликаны			Отношение кислых к нейтральным
	Кислые	Нейтральные	Сумма	
Нейтрофилы	53,3±2,34	4,37±0,86	57,67	12,2
Тимоциты	15,9±2,70	8,44±1,08	24,34	1,88
Перитонеальные макрофаги	12,9±1,90	5,28±0,19	18,18	2,40
Эритроциты (отмытая от гемоглобина оболочка)	12,3±0,81	1,38±0,09	13,68	8,90
Лимфоциты (трижды отмытые физраствором клетки селезенки)	5,74±1,86	6,68±0,26	12,42	0,86

Примечание. Каждый вид клеток получали от 10 животных.

В табл. 9 приведены данные сравнительного определения содержания кислых и нейтральных ГАГов в различных клетках крови крыс. Для проведения этого анализа нейтрофилы получены из экссудата брюшной полости после введения животным 0,1 % раствора гликогена, перитонеальные макрофаги — после введения в брюшную полость вазелинового масла, лимфоциты и тимоциты вымывались из измельченных ножницами органов, а оболочка эритроцитов получена из гемолизированных клеток, осевших после отстаивания крови и удаления плазмы и лейкоцитов, и тщательно отмыта от гемоглобина.

Различные типы клеток содержат различное количество ГАГов. При этом в нейтрофилах, тимоцитах, перитонеальных макрофагах и эритроцитах преобладают кислые ГАГы. Лишь в лимфоцитах селезенки нейтральные ГАГы содержатся в большем количестве, чем кислые. То, что все исследованные клетки содержат как кислые, так и нейтральные ГАГы, может служить одним из объяснений широко известного факта влияния клеток крови и продуктов их распада на росток, из которого они происходят, и на другие ростки кроветворения (хотя последнее действие выражено менее значительно).

ГАГы определяют многие свойства и функции форменных элементов крови, так же, как они это делают в некроветворных клетках. В частности, нейраминовая кислота — важный компонент нейтральных форм — влияет на агрегацию эритроцитов [155]. Поверхностный заряд этих клеток обусловлен карбоксильной группой нейраминовой кислоты [117].

В процессе старения эритроцитов они теряют сиаловую ки-

слоту, поэтому ее количество в мембране эритроидных клеток коррелирует с продолжительностью их жизни [373], а удаление сиаловых кислот из мембраны эритроцитов путем обработки их нейраминидазой холерного вибриона снижает их жизнеспособность in vivo, что не связано ни с присутствием в сыворотке Т-агглютининов, ни с числом β-галактозильных остатков — Т-сайтов [718].

Уменьшение количества сиаловой кислоты в эритроцитах обнаружено при многих заболеваниях, сопровождающихся снижением продолжительности их жизни: серповидно-клеточной анемии, острой форме лимфолейкоза, хронической лимфоцитарной лейкемии, остром миелоцитарном лейкозе, лимфоцитарной лимфоме, хроническом гранулоцитарном и остром миелоцитарном лейкозе, болезни Ходжкина [367], в процессе атерогенеза [379].

Удаление сиаловой кислоты с мембран эритроцитов крыс и мышей с помощью сиалидазы холерного вибриона или нейраминидазы приводит к повышенному фагоцитозу обработанных клеток макрофагами [701, 753, 819]. У лишенных сиаловой кислоты эритроцитов человека значительно повышается чувствительность к зависящему от лектинов цитотоксическому действию нейтрофилов [792].

Сиаловая кислота влияет и на иммунное разрушение эритроцитов, так как сиалогликопротеины, выделенные из эритроцитов человека, обладают ингибиторной активностью для специфической антиэритроцитарной сыворотки, для анти-μ и анти-N сывороток [543]. При разрушении структуры гликопротеидов изменяется характер циркуляции эритроцитов. При удалении сиаловой кислоты перестройка гликопротеидов обратима, а при удалении сиалогликопептидов — необратима [372].

При 60-часовой инкубации человеческих эритроцитов в присутствии или отсутствии лейкоцитов показано, что последние стимулируют освобождение сиаловой кислоты из мембран эритроидных клеток [720].

Нейтральные ГАГы играют определенную роль в функциональной активности тромбоцитов, о чем свидетельствуют потеря последними сиаловой кислоты при индуцированной аденозиндифосфатом (АДФ) агрегации тромбоцитов в среде, лишенной Ca^{2+}, или в присутствии тромбина [710], а также повышение активности сиалилтрансферазы в тромбоцитах больных с тромбэмболическими осложнениями [376]. Полагают, что существует зависимость адгезии тромбоцитов от количества нейраминовой кислоты в мембране. При активации тромбоцитов коллагеном, тромбином или АДФ конечные остатки сиаловой кислоты гликопротеидов мембраны становятся доступными для действия нейраминидазы благодаря перераспределению гликопротеинов мембраны [325, 827]. Во всяком случае, при пониженном содержании сиаловой кислоты адгезия тромбоцитов менее выражена, что связывают с уменьшением отрицательных зарядов сиаловых

кислот, находящихся в мембране и необходимых для адгезии [325].

Кислые ГАГы тромбоцитов, в том числе хондроитин и соединения, напоминающие хондроитинсульфат, вероятно, обладая антикоагулянтным действием, препятствуют образованию протромбиназы и тромбина [151]. Кислые ГАГы определяют функциональные свойства и лейкоцитов. Так, обработка гиалуроновой кислотой полиморфно-ядерных лейкоцитов периферической крови человека с последующим изучением их поверхностных свойств по распределению клеток в двухфазной полимерной системе показала, что изменение уровня остатков глюкуроновой кислоты существенно влияет на межклеточные взаимодействия вследствие изменения на поверхности клеточной мембраны содержания гидрофобных остатков [463].

Таким образом, следует признать, что продолжительность жизни клеток крови и их функциональная активность во многом связаны с содержанием в них ГАГов.

Вторым фактором, указывающим на участие ГАГов в регуляции кроветворения, служит то, что они входят в состав гемопоэтинов. Так, сиаловая кислота содержится в эритропоэтине [153, 280, 292, 519, 586, 662, 729, 817] и служит необходимым компонентом эритропоэтически активной молекулы. Разрушение сиаловой кислоты слабокислым гидролизом или обработкой нейраминидазой приводит к потере биологического действия эритропоэтина; разрушение лишь 15 % сиаловой кислоты приводит к потере 60 % эритропоэтической активности его [627]. Эритропоэтин теряет активность под действием ферментов, удаляющих N-ацетилнейраминовую кислоту [197, 624]. Лишенный остатков сиаловой кислоты эритропоэтин теряет способность стимулировать включение ^{59}Fe в эритроциты мышей с индуцированной гипоксией гиперглобулией [809].

ГАГы входят в состав и регуляторов лейкопоэза. Так, очищенный колониестимулирующий фактор (КСФ) — истинный стимулятор грануло- и моноцитопоэза — представляет собой гликопротеин, также содержащий в своем составе нейраминовую кислоту [177, 328, 774].

Третьим аргументом в пользу участия ГАГов в регуляции гемопоэза служит тот факт, что эти вещества во многом определяют функциональную активность кроветворных клеток, включая клетки-предшественники. Так, в организме полицитемичных мышей, обработанных нейраминидазой перед введением им экзогенного эритропоэтина, действие последнего не проявляется [759]. Правда, в этих экспериментах нейраминидаза может воздействовать как на сами клетки, так и на вводимый эритропоэтин, снижая его активность. Более убедительны данные экспериментов in vitro. Предварительная обработка нейраминидазой клеток человеческого мозга или печени эмбриона приводит при культивировании этих органов к увеличению ко-

личества эритроидных колоний и бурстов. При этом последние образуются при добавлении в культуральную среду эритропоэтина в количествах, недостаточных для образования бурстов из необработанных клеток. Таким образом, обработка нейраминидазой усиливает реакцию эритроидных предшественников на эритропоэтин [745]. Однако этот эффект зависит от дозы фермента. Так, длительные воздействия на костный мозг мышей низких концентраций нейраминидазы повышают эритроидное колониеобразование клетками костного мозга в ответ на субоптимальные дозы эритропоэтина, в то время как одночасовое воздействие высокими концентрациями фермента уменьшает эритроидное колониеобразование [605].

При инкубации костномозговых клеток с нейраминидазой уменьшается секвестрация КОЕ-С в костном мозгу и селезенке [722].

Получение у мышей гемолитической анемии четырехкратным ежедневным введением фенилгидразина (1 мг) вызывает значительное повышение кислых ГАГов в печени экспериментальных животных в первые 4 дня после введения препарата, что сопровождается резким увеличением количества стволовых клеток. Последующее снижение ГАГов в печени приводит к уменьшению в ней стволовых клеток и увеличению числа эритробластов [700].

Изучение состава кислых ГАГов клеток костного мозга и периферической крови, влияния их разрушения на способность лейкоцитов и бластных клеток адгезировать к поверхности фибробластоподобных клеток показало участие ГАГов в отделении ранних миелоидных клеток-предшественников от стромальных клеток костного мозга [467].

N-ацетилнейраминовая кислота оказывает существенное влияние на тромбоцитопоэз, обуславливая скорость деления мегакариоцитов и заряд тромбоцитов [754].

Четвертый аргумент в пользу гемопоэзрегулирующего действия ГАГов — факт синтеза этих веществ непосредственно в кроветворной ткани, что показано в культурах костного мозга мышей [502, 503]. Добавление в культуру В-Д-ксилозида приводит к повышению синтеза клетками хондроитинсульфата, главного сульфатированного гликозаминогликана культуры, что сопровождается стимуляцией образования кроветворных клеток, которая прослеживается на всех стадиях их развития — от полипотентной стволовой клетки через гранулоцитарно-макрофагальные предшественники до зрелых гранулоцитов, и эта стимуляция сохраняется на протяжении многих недель культивирования [772].

В качестве источников, образующих ГАГы, выступают клетки костного мозга, что показано в короткоживущих суспензионных культурах [606]. Способны синтезировать ГАГы и зрелые лейкоциты [707, 708]. Выработка ГАГов фибробластами дает

Таблица 10

Содержание гликозаминогликанов в костном мозгу, селезенке и сыворотке крови различных животных и человека

Объект исследования	Гликозаминогликаны			Отношение кислых к нейтральным
	Кислые	Нейтральные	Сумма	
Костный мозг, мг/г				
Мышь СВА (30)	4,90±0,49	11,26±0,97	16,16	0,44
Крыса (20)	7,40±0,88	6,68±0,26	14,08	1,11
Кролик (10)	7,55±1,15	6,46±0,41	14,01	1,17
Собака (5)	5,10±1,90	3,41±0,23	8,51	1,50
Человек (10)	1,98±0,34	2,66±0,33	4,46	0,74
Селезенка, мг/г				
Мышь СВА (30)	1,98±0,20	5,34±0,27	7,32	0,37
Крыса (20)	2,59±0,28	3,69±0,48	6,28	0,70
Кролик (10)	3,87±0,53	6,78±0,22	10,65	0,57
Собака (5)	2,77±0,26	2,14±0,25	4,91	1,29
Человек (10)	—	—	—	—
Сыворотка крови, г/л				
Мышь СВА (30)	0,83±0,17	0,381±0,015	1,211	2,20
Крыса (20)	1,53±0,06	1,460±0,048	2,676	1,34
Кролик (10)	1,71±0,12	0,553±0,049	2,263	3,10
Собака (5)	0,97±0,21	0,283±0,048	1,253	3,40
Человек (10)	0,68±0,08	0,680±0,90	1,260	1,00

Примечание. В скобках — количество обследованных животных или людей.

основание предположить в качестве продуцентов ГАГов стромальные механоциты кроветворной ткани, к которым относятся фибропласты [306].

Пятый аргумент в пользу выдвигаемой гипотезы — влияние ГАГов на адаптивные реакции системы крови при экстремальных воздействиях на организм. Примером может служить гепарин. Этот кислый ГАГ как прямой антикоагулянт изменяет реологические свойства крови во многих экстремальных ситуациях. Однако следует обратить внимание и на другие его свойства. Гепарин оказывает противогипоксическое действие, уменьшая чувствительность сосудов к вазоактивным веществам, понижая их проницаемость [225] и повышая осмотическую резистентность эритроцитов [119], подавляет пролиферативную активность клеток [18], угнетает активность гиалуронидазы [176], разрушающей гиалуроновую кислоту. Таким образом, гепарин играет существенную роль в адаптации организма к экстремальным воздействиям.

Таблица 18

Видовые различия в основном обмене и некоторых показателях костного мозга у различных животных и человека

Показатель	Мышь	Крыса	Кролик	Собака	Человек
Основной обмен, ккал·кг/сут . . .	160	100	45	36	25*
Масса костного мозга, % от массы тела	1,63	1,20	1,70	2,20	4,60
Общая клеточность костного мозга (в 10^9 клеток на 1 кг массы тела) . .	36,00	24,00	—	22,70	10,90
Плотность клеток в 1 мм^3 костного мозга (в 10^6) . .	2,41	2,00	0,50	1,37	0,43
Скорость кровотока в скелете с костным мозгом, мл·мин/100 г массы . .	67	17	8	5	4
Скорость кровотока в красном мозгу, мл·мин/100 г массы	—	385**	90—130	100	20—30
pO_2 в костном мозгу, мм рт. ст. . . .	—	—	36,4±2,7	50,0±1,3	41,0—73,0
Эритроидный ряд %	36,6±2,8	29,3±2,6	31,0±2,6	29,1±1,0	19,58
в 10^9 клеток на 1 кг массы тела	12,8±1.0	7,0±0,6	—	6,6±0,2	2,1
Нейтрофильный ряд %	48,3±3,0	52,9±4,1	47,2±2,5	47,8±3,6	65,61
в 10^9 клеток на 1 кг массы тела	17,4±1,1	12,7±0,98	—	10,9±0,8	7,15
Митотический пул миелоидного ряда %	14,5±2,2	22,4±1,9	16,2±1,2	8,2	13,89
в 10^9 клеток на 1 кг массы тела	5,2±0,8	5,4±0,46	—	1,85	1,51
Лимфоциты %	5,1±0,5	4,4±0,7	8,0±1,3	4,9±0,3	7,8±0,4
в 10^9 клеток на 1 кг массы тела	1,9±0,3	1,1±0,17	—	1,1±0,07	0,85±0,04

* Из расчета усредненного отношения крыса — человек=4.

** Из расчета кровотока в кости с костным мозгом 17 мл · мин/100 г массы костной ткани, 2 мл · мин/100 г массы костного мозга. Последняя составляет 3,9±0,23 % от массы бедренной кости с костным мозгом.

Хорошо известны миграция Т-лимфоцитов в костный мозг при стресс-реакции и их эритропоэзстимулирующее действие. Однако при обработке тимоцитов нейраминидазой они утрачивают способность стимулировать эритроидное колониеобразование в культуре клетками костного мозга [605].

Наконец, шестым аргументом в пользу возможной роли ГАГов в регуляции кроветворения служит эффективность применения препарата нейтральных ГАГов из селезенки крупного рогатого скота для стимуляции гемопоэза у нормальных и облученных животных [335—338].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что имеется достаточно предпосылок для постановки вопроса об участии ГАГов в регуляции кроветворения, и, тем не менее, эта сторона ауторегуляции гемопоэза долгое время оставалась вне интересов исследователей и привлекла их внимание лишь в последние годы.

Факторы, определяющие содержание гликозаминогликанов в кроветворной ткани, достаточно многообразны. Количество ГАГов в костном мозгу, селезенке и сыворотке крови определяется прежде всего видом животного (табл. 10). В организме человека их содержится меньше, чем у животных. Однако, несмотря на видовые различия, в распределении ГАГов можно выявить ряд общих закономерностей.

У большинства экспериментальных животных концентрация ГАГов в костном мозгу выше, чем в селезенке. При этом для кислых ГАГов разница практически не зависит от вида животного. В костном мозгу у мышей СВА их больше в 2,5 раза, у крыс в 2,9, у кроликов в 1,95, у собак в 1,8. Концентрация же нейтральных ГАГов в костном мозгу превышает таковую в селезенке у мышей СВА в 2,1 раза, у крыс в 1,8, у собак в 1,6. Лишь у кроликов в костном мозгу она меньше, чем в селезенке (0,95).

Видовые различия в содержании кислых ГАГов в кроветворной ткани совпадают с различным ее количеством в организме животных и человека и особенностями ее кровоснабжения (табл. 11). У крыс по сравнению с мышами на долю костного мозга приходится меньший процент от всей массы тела, а количество килых ГАГов в нем больше. У человека, наоборот, масса костного мозга больше, а концентрация этих веществ в нем меньше, чем у мышей и крыс. Скорость кровотока в красном костном мозгу снижается с увеличением массы тела от крысы к человеку. Одновременно уменьшается концентрация кислых ГАГов. Такая же закономерность отмечается и в селезенке. Чем меньше масса органа (в % от массы тела) и больше кровоток в нем, тем выше концентрация ГАГов в селезенке (табл. 12).

Концентрация нейтральных ГАГов в костном мозгу падает с увеличением массы тела от мыши к человеку, что совпадает с уменьшением основного обмена, общей клеточности костного

Таблица 12

Видовые различия в гемодинамике и содержании кислых ГАГов в селезенке различных экспериментальных животных

Вид животного	Масса органа, % от массы тела	Скорость кровотока, мл·мин/100 г массы органа	Концентрация кислых ГАГов, мг/г
Мышь	0,4	34—49	1,98±0,20
Крыса	0,2—0,3	100—150	2,59±0,28
Кролик	0,1	897 (350—1700)	3,87±0,53
Собака	0,2—0,4	165	2,77±0,26

мозга, плотности клеток в нем, скорости кровотока в кроветворной ткани и количества клеток эритроидного ряда (см. табл. 11). Особый интерес представляет тот факт, что между напряжением кислорода в костном мозгу и содержанием в нем нейтральных ГАГов имеется обратная зависимость (см. табл. 10 и 11).

Видовые особенности кроветворной ткани дают основание предположить, что изменения в ней гемодинамики и напряжения кислорода при действии на организм экстремальных факторов существенно влияют на концентрацию ГАГов — одного из важнейших компонентов ГИМ, а следовательно, и на гемопоэз.

Вопрос о роли гемодинамики в регуляции кроветворения поставлен Я. Г. Ужанским [280] достаточно давно. Однако он не получил экспериментального обоснования, а механизмы этого влияния остались не раскрытыми. Вместе с тем при нарушениях общей гемодинамики у кроликов при экспериментальном инфаркте миокарда, полученном перевязкой нисходящей ветви левой венечной артерии [201], в костном мозгу отмечаются изменения концентрации ГАГов, главным образом в компонентах ГИМ. В жировых клетках возрастает содержание как кислых (26,5 ± 6,7 мг/г, $P < 0{,}001$ при 1,4 ± 0,27 мг/г у интактных животных), так и нейтральных ГАГов (6,97 ± 1,20 мг/г, $P < 0{,}05$ при 2,99±0,50 мг/г у интактных кроликов). В межклеточной жидкости несколько возрастает концентрация нейтральных форм (0,66 ± 0,07 г/л, $P < 0{,}05$ при 0,44 ± 0,3 г/л в контроле). В самих же гемопоэтических клетках ГАГы не меняются.

Зависимость концентрации ГАГов в гемопоэтической ткани от гемодинамики в ней доказывается и прямыми опытами с дозированным сужением сосудов, питающих костный мозг. Уменьшение диаметра a. iliaca interna у кролика до 0,4 мм путем наложения кольца серебряной проволоки сопровождается резким увеличением содержания кислых ГАГов в жировых клетках оперированной конечности (60,4 ± 18,6 мг/г) по сравнению с неоперированной (8,64 ± 7,2 мг/г, $P < 0{,}05$) через 6 ч

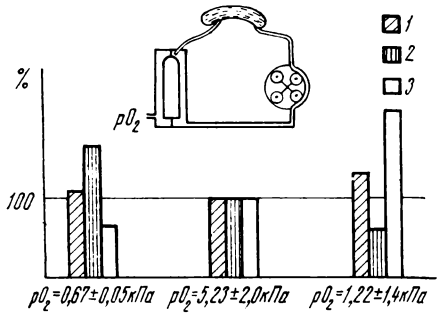


Рис. 3. Изменение содержания гликозаминогликанов в селезенке кролика при различных режимах перфузии органа.

Гликозаминогликаны: *1* — кислые, *2* — нейтральные, *3* — соотношение кислых и нейтральных.

после операции. К концу первых суток разница нивелируется (2,1 ± 0,12 мг/г в неоперированной конечности и 1,86 ± 0,07 мг/г в оперированной) и показатели концентрации кислых ГАГов в жировых клетках почти приходят в норму (1,4 ± 0,27 мг/г), что сопровождается уменьшением содержания изучаемых веществ в межклеточной жидкости оперированной конечности (0,25 ± 0,05 г/л, $P < 0{,}001$ при 0,66 ± 0,11 г/л в неоперированной и 0,97 ± 0,17 г/л в костном мозгу интактного животного). В гемопоэтических клетках отмечается характерное для связанного с операцией механического повреждения тканей снижение концентрации кислых ГАГов (мг/г), одинаково выраженное в обеих конечностях: 2,65 ± 0,59 в неоперированной и 2,10 ± 0,47 в оперированной, при 7,90 ± 1,37 у интактных кроликов ($P < 0{,}05$), без изменения содержания нейтральных ГАГов. Таким образом, изменения гемодинамики в костном мозгу в наибольшей степени влияют на содержание кислых ГАГов в жировых клетках, принимающих участие в формировании ГИМ, и в межклеточной жидкости.

Связь между концентрацией ГАГов в ткани и кислородным режимом в ней можно продемонстрировать на модели перфузии изолированной селезенки. Эта методика имеет ряд достоинств, состоящих в том, что исключаются образование ГАГов в других органах, перераспределение их между органами и избыточное поступление в селезенку субстратов для синтеза ГАГов. Для решения поставленной задачи наиболее удобна разработанная О. Г. Макеевым (1981 г.) микроперфузионная система. Перфузия селезенки кролика осуществляется перфузатом следующего состава, %: аутосыворотка 45, среда 199—45, ТРИС-HCl буффер (3,66 % раствор) 10. В перфузат добавляется гепарин в количестве 1 ед. на 1 мл. Температура перфузата 37° С, pH 7,35. В орган он подается под давлением 132—173,3 гПа. Скорость протока через орган 1,5 мл/мин, pO_2 перфузата регулируется подачей в оксигинатор газовых смесей различного состава. В нормоксическом варианте pO_2 перфузата составляет 17,3—20,0 кПа (pO_2 артериальной крови интактного кролика

10,7—13,3 кПа) и достигается подачей в оксигенатор газовой смеси состава: 95 % воздуха и 5 % CO_2. В гипоксическом варианте этот показатель равен 6,9 кПа (64,5 % азота, 30,7 % воздуха и 4,8 % CO_2), а в гипероксическом — 66,70 кПа (95 % O_2 и 5 % CO_2). В результате pO_2 в селезенке составляет 5,23±2,0 кПа при нормоксической перфузии, 0,674±0,052 кПа при гипоксической и 12,24 ± 1,4 кПа при гипероксической. После 6-часовой перфузии органа в нем так же, как и в жировых клетках костного мозга после 6-часовой ишемии, резко возрастает концентрация кислых ГАГов (19,10±2,88 мг/г, $P<0,001$ при нормоксической перфузии) по сравнению с селезенкой интактного кролика (3,87±0,53 мг/г). Она не зависит от pO_2 перфузата (рис. 3). Очевидно, что этот эффект обусловлен тем, что проток перфузата через орган — 1,5 мл/мин, или 450 мл·мин/100 г массы, ниже кровотока в нем у интактных животных (897 мл·мин/100 г массы). Возрастание концентрации кислых ГАГов в перфузируемой селезенке сопровождается снижением концентрации нейтральных (1,83 ± 0,21 мг/г, $P<0,001$ при нормоксической перфузии, в интактном органе их 6,78±0,22 мг/г), что отражает реакцию самого органа на перфузию. Изменение же на этом фоне кислородного режима органа влечет за собой изменение в нем нейтральных ГАГов без заметной реакции со стороны кислых (см. рис. 3). В гипоксических условиях концентрация этих веществ значительно выше, а в гипероксических — ниже, чем в условиях нормоксической перфузии. Если в гипоксических условиях содержание нейтральных ГАГов в перфузате существенно не изменяется в ходе перфузии (54,0±7,0 мг/л в исходе и 43,0±6,0 мг/л через 6 ч после начала эксперимента), что свидетельствует либо об увеличении их синтеза, либо об уменьшении их разрушения в селезенке, то в гипероксических условиях к концу перфузии их концентрация возрастает почти в 2 раза (107,0±7,0 мг/л, $P<0,001$), что доказывает выход нейтральных ГАГов из органа. Концентрация кислых ГАГов в перфузате падает и в гипоксических (580,0±88,0 мг/л, $P<0,001$ при 1870,0±60,0 мг/л в исходе), и в гипероксических условиях (210,0±10,0 мг/л, $P<0,001$). Это, наряду с повышением их концентрации в органе, свидетельствует об абсорбции данных веществ из перфузата селезенкой и дает основание утверждать, что по крайней мере часть ГАГов поступает в кроветворную ткань из крови.

Таким образом, эксперименты с перфузией изолированной селезенки подтверждают высказанное предположение о регулирующем влиянии гемодинамики и pO_2 в ткани на уровень ГАГов в ней.

Продукты распада клеток — еще один механизм регуляции количества ГАГов в кроветворной ткани. С одной стороны, клетки крови отличаются друг от друга по содержанию в них ГАГов, а с другой — в костном мозгу наряду с эффективными поэзами осуществляются и неэффективные эритро- и лейкопоэз, величи-

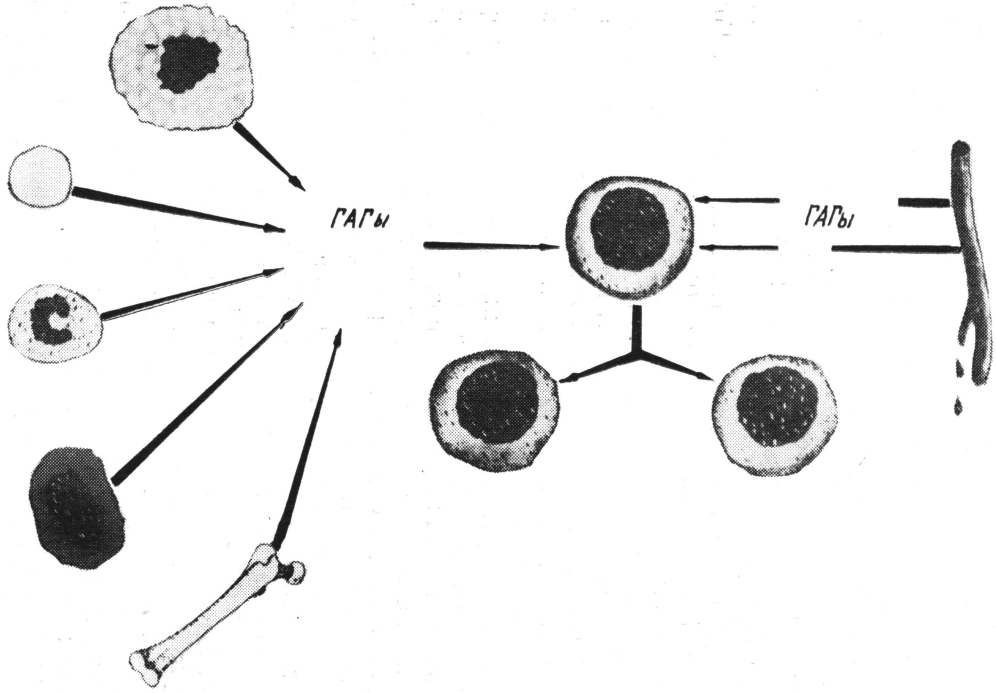


Рис. 4. Основные источники гликозаминогликанов в кроветворной ткани.

на которых меняется при действии на организм различных экстремальных факторов. Вполне естественно, что увеличение или уменьшение распада клеток в костном мозгу будет сопровождаться повышением или понижением концентрации ГАГов в экстрацеллюлярной жидкости, а изменения соотношения между неэффективными эритро- и лейкопоэзом отразятся на соотношении кислых и нейтральных форм.

Наконец, на содержание ГАГов в костном мозгу может влиять и костная ткань, по мнению ряда авторов, активно воздействующая на кроветворные клетки [254, 304, 306]. ГАГы входят в состав костной ткани (кислых в ней $0{,}80 \pm 0{,}30$, а нейтральных $1{,}38 \pm 0{,}26$ мг/г), где их концентрация меняется при различных экстремальных воздействиях. Кислых форм становится больше при кровопотере ($3{,}32 \pm 0{,}23$ мг/г, $P < 0{,}001$), острой гипоксии ($1{,}8 \pm 0{,}16$ мг/г, $P < 0{,}001$), операционной травме ($2{,}20 \pm 0{,}42$ мг/г, $P < 0{,}05$) и бензольной интоксикации ($3{,}49 \pm 0{,}45$ мг/г, $P < 0{,}001$), а количество нейтральных ГАГов уменьшается при операционной травме ($0{,}21 \pm 0{,}03$ мг/г, $P < 0{,}001$), бензольной интоксикации ($0{,}41 \pm 0{,}07$ мг/г, $P < 0{,}001$), экспериментальном инфаркте миокарда ($0{,}38 \pm 0{,}06$ мг/г, $P < 0{,}001$) и в первые часы после массивной кровопотери ($0{,}72 \pm 0{,}04$ мг/г, $P < 0{,}05$). Следовательно, изменение метаболизма ГАГов в костной ткани должно отражаться и на содержании их в костном мозгу.

Факторы, контролирующие содержание ГАГов в кроветворной ткани (рис. 4), представляют собой лишь часть механизмов, дальнейшее изучение которых позволит вскрыть новые стороны регуляции гемопоэза как в физиологических условиях, так и при действии на организм экстремальных факторов.

Механизмы действия гликозаминогликанов на кроветворные клетки практически не изучены. Для решения вопроса об участии ГАГов в регуляции кроветворения одних данных о содержании этих веществ в кроветворной ткани различных животных, равно как и при различных воздействиях на нее, явно недостаточно. Изменения гемопоэза и концентрации ГАГов могут представлять два идущих параллельно, но не зависимых друг от друга процесса. Кроме того, поскольку ГАГы входят в состав клеточных структур, их количество может быть простым отражением морфологических сдвигов в кроветворной ткани. Из этих замечаний следует, что особое значение приобретают эксперименты по изучению влияния препаратов кислых и нейтральных ГАГов на кроветворение интактных животных.

При проведении такого рода экспериментов ключевой проблемой всегда служит выбор дозы и пути введения препарата. Внутривенная инъекция ГАГов наиболее оптимальна, так как позволяет одномоментно создать высокую концентрацию препарата в крови и исключает как его разрушение, так и изменение активности, возможные при других путях введения. При

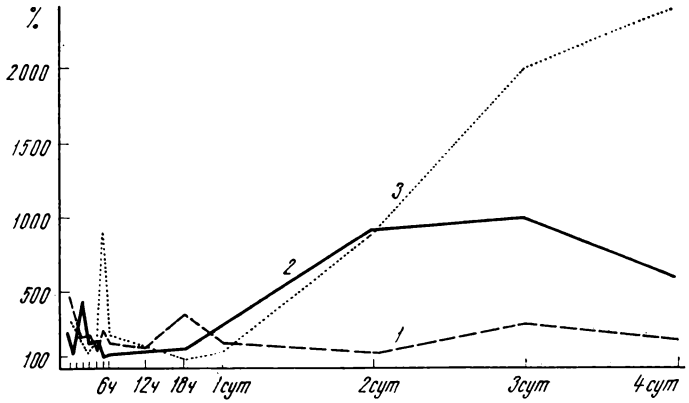


Рис. 5. Изменение концентрации кислых гликозаминогликанов в сыворотке крови (*1*), костном мозгу (*2*) и селезенке (*3*) мышей СВА после введения им гиалуроновокислого калия. Показатели интактных животных приняты за 100 %.

подборе доз препаратов целесообразно исходить из экспериментально установленного факта, что большинство экстремальных факторов вызывает повышение концентрации ГАГов в сыворотке крови и кроветворной ткани в 2—5 раз. Следовательно, препараты лучше вводить в количестве, вызывающем аналогичную реакцию. Для такого представителя кислых ГАГов, как гиалуроновокислый калий, эта доза для мышей СВА составляет 150 мг/кг массы тела животного, а для представителя нейтральных ГАГов — ацетилнейраминовой кислоты — 25 мг/кг.

Реакция кроветворной ткани на кислые и нейтральные ГАГы различна. Внутривенное введение мышам гиалуроновокислого калия сопровождается фазовыми изменениями кислых ГАГов в сыворотке крови, костном мозгу и селезенке (рис. 5). Максимальная концентрация их в сыворотке отмечается сразу после введения препарата (исследование проведено через 15 мин после инъекции), затем этот показатель постепенно снижается до нормы к 6-му часу опыта и вновь возрастает на 3—4-е сутки. В костном мозгу и селезенке после первоначального увеличения количества кислых ГАГов, обусловленного поступлением в них содержащей препарат крови, отмечаются еще две волны повышения концентрации этих веществ. В костном мозгу первая волна выявляется через 2 ч, а вторая на 2—3-и сутки. В селезенке пики приходятся на 5 ч и 3—4-е сутки. Каждая последующая волна превосходит предыдущую в 2—3,5 раза.

Наряду с фазовыми изменениями кислых ГАГов в сыворотке отмечаются изменения показателей периферической крови. Со стороны красной крови — ретикулоцитарная реакция (410,50 ± 98,2 г/л, $P < 0,05$ при 123,80 ± 15,4 г/л в исходе) че-

рез 3 ч после введения препарата, обусловленная выходом ретикулоцитов из костного мозга; незначительный эритроцитоз ($11{,}1 \pm 0{,}35$ Т/л, $P < 0{,}05$ при $9{,}6 \pm 0{,}26$ Т/л в исходе) на первые сутки, который развивается на фоне снижения концентрации гемоглобина в крови с 12-го часа до 2-х суток ($7{,}61 \pm \pm 0{,}35 - 7{,}5 \pm 0{,}19$ ммоль/л, $P < 0{,}001$ при $9{,}54 \pm 0{,}21$ ммоль/л в исходе). Со стороны белой крови на фоне лимфопении в первые 6—12 ч ($3{,}98 \pm 0{,}39 - 3{,}53 \pm 0{,}34$ Г/л, $P<0{,}05$ при $5{,}37 \pm \pm 0{,}17$ Г/л до введения препарата) наблюдается нейтрофилез ($2{,}90 \pm 0{,}40 - 2{,}50 \pm 0{,}34$ Г/л, $P<0{,}05$ при $1{,}27 \pm 0{,}17$ Г/л в исходе), обусловленный сегментоядерными формами клеток ($2{,}50 \pm 0{,}18 - 2{,}10 \pm 0{,}29$ Г/л, $P < 0{,}001$ при $0{,}95 \pm 0{,}14$ Г/л в исходе), а на 3-и сутки — лимфоцитоз ($8{,}4 \pm 0{,}30$ Г/л, $P < < 0{,}001$ при $5{,}73 \pm 0{,}17$ в исходе).

Однако наибольший интерес представляют процессы, развивающиеся в костном мозгу в первые часы после введения препарата и представляющие ряд последовательно формирующихся реакций (рис. 6). С первых минут до 5 ч эксперимента в клетках костного мозга повышена концентрация Ca^{2+} (максимум приходится на 15 мин). Через 4 ч в них определяется наибольшая концентрация циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Содержание циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) не меняется. С 4-го часа возрастает включение в клетки ^{3}H-тимидина, что свидетельствует об активации синтеза ДНК, которая достигает максимальной величины на 2-е сутки после введения препарата. В это время наблюдается максимум митотической активности способных к делению клеток гранулоцитарного ряда (статмокинетический индекс этих клеток, определяемый через 5 ч после подкожного введения 1,2 мг/кг колхицина, составляет $53{,}0 \pm 1{,}8$ %, $P < 0{,}001$ при 22,6 % у интактных мышей), хотя она начинает увеличиваться уже через 12 ч. Митотическая активность других клеток достоверно не меняется. Наконец, на 3—4-е сутки повышается клеточность костного мозга ($22{,}1 \pm \pm 0{,}73 - 23{,}2 \pm 0{,}91 \cdot 10^6$ кариоцитов во всей бедренной кости, $P < 0{,}01$ при $16{,}7 \pm 1{,}27 \cdot 10^6$ у интактных животных), главным образом за счет клеток нейтрофильного ряда ($13{,}71 \pm 0{,}26 \cdot 10^6$, $P < 0{,}001$ при $6{,}52 \pm 0{,}41 \cdot 10^6$ в контроле) и в меньшей степени за счет эритроидных клеток ($6{,}63 \pm 0{,}64 \cdot 10^6$, $P < 0{,}05$ при $4{,}81 \pm 0{,}31 \cdot 10^6$ у интактных животных).

Такая последовательность реакций, т. е. первоначальное увеличение концентрации Ca^{2+} в клетках с дальнейшим повышением концентрации цАМФ, за которым следуют активация синтеза ДНК, повышение митотической активности клеток и, как следствие, возрастание клеточности костного мозга, дает основание считать, что действие кислых ГАГов на гемопоэтические клетки реализуется через изменение проницаемости мембран для Ca^{2+} и активацию системы циклических нуклеотидов. Гиперплазия же гранулоцитарного ростка при незначительных

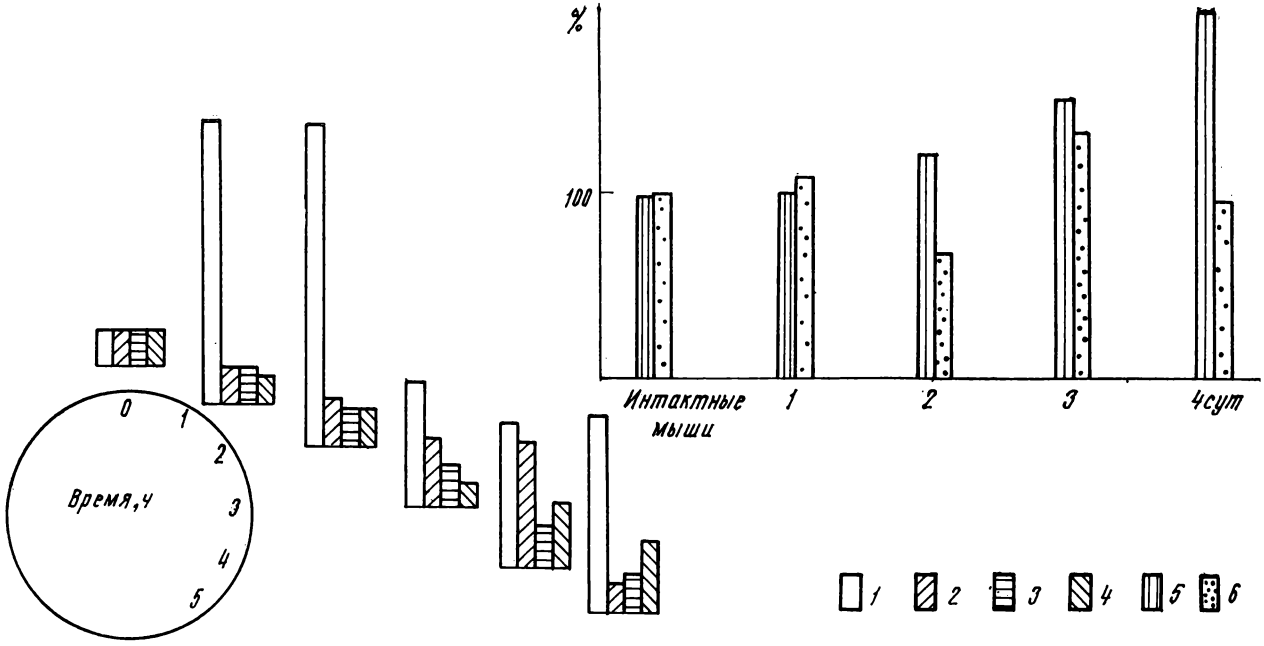


Рис. 6. Влияние гиалуроновокислого калия на кроветворение мышей СВА.

1 — Ca^{2+}, *2* — цАМФ, *3* — цГМФ, *4* — включение ^{3}H-тимидина. Ряды: *5* — гранулоцитарный, *6* — эритроидный. Показатели интактных животных приняты за 100 %.

изменениях в эритроидном свидетельствует о преимущественном действии препарата на нейтрофильные клетки.

Кроме уже описанных реакций, следует обратить внимание еще на две стороны влияния гиалуроновокислого калия на гемопоэз. В ответ кроветворной ткани на введение препарата вовлекаются самые ранние предшественники, включая стволовые клетки. Содержание КОЕ-С в костном мозгу через сутки после инъекции значительно меньше, чем у интактных животных ($6{,}45 \pm 0{,}69 \cdot 10^5$ кариоцитов, $P < 0{,}001$ при $14{,}6 \pm 0{,}5$ у интактных мышей или $1032 \pm 110{,}4$ во всей бедренной кости при $2438{,}2 \pm 82{,}5$ в контроле). Кроме того, в течение первых 3 ч заметно повышается клеточность костного мозга ($21{,}7 \pm 1{,}87$ — $20{,}7 \pm 1{,}20 \cdot 10^6$ кариоцитов во всей бедренной кости, $P < 0{,}05$ при $16{,}7 \pm 1{,}27$ у интактных животных) за счет лимфоцитов, что наряду с развивающейся в периферической крови лимфопенией свидетельствует о возможном влиянии кислых ГАГов на миграцию лимфоидных клеток в костный мозг. Однако расшифровка механизмов этих реакций требует дальнейших исследований.

На 4-е сутки, когда костный мозг содержит наибольшее число клеток нейтрофильного ряда (на 2-е $8{,}13$—$0{,}32 \cdot 10^6$ в бедренной кости, 3-и $10{,}38 \pm 1{,}19 \cdot 10^6$, 4-е $13{,}71 \pm 0{,}26 \cdot 10^6$), намечается снижение концентрации в нем кислых ГАГов.

В селезенке вслед за увеличением содержания ГАГов на 5-й час постепенно возрастает клеточность органа, достигающая максимальной величины на 3-и сутки опыта ($292{,}1 \pm 4{,}2 \cdot 10^6$, $P < 0{,}001$ при $123{,}5 \pm 6{,}9 \cdot 10^6$ у интактных животных). Развивающийся в периферической крови лимфоцитоз свидетельствует о выходе лимфоцитов из лимфоидных органов. Это и приводит к снижению клеточности селезенки на 4-е сутки ($174{,}0 \pm 11{,}1 \cdot 10^6$) на фоне высокой концентрации кислых ГАГов.

Таким образом, экспериментальные данные позволяют предположить, что изменения количества кислых ГАГов в костном мозгу и селезенке на 3—4-е сутки после введения гиалуроновокислого калия обусловлены особенностями морфологических изменений последних.

При внутривенном введении мышам CBA N-ацетилнейраминовой кислоты, как и в экспериментах с гиалуроновокислым калием, наблюдается определенная закономерность в содержании ГАГов в организме (рис. 7). В сыворотке крови повышение концентрации нейтральных ГАГов сразу после введения препарата сменяется уменьшением этого показателя к 5—6-му часу опыта. Вторая волна подъема концентрации этих веществ в крови приходится на 1—2-е сутки, а третья — на 4-е сутки эксперимента. В костном мозгу концентрация нейтральных ГАГов повышена с 1-го до 12-го часа (пик приходится на 2-й час — $54{,}4 \pm 7{,}44$ мг/г, $P < 0{,}001$ при $11{,}26 \pm 0{,}97$ мг/г в контроле), затем их содержание возвращается к норме, чтобы на

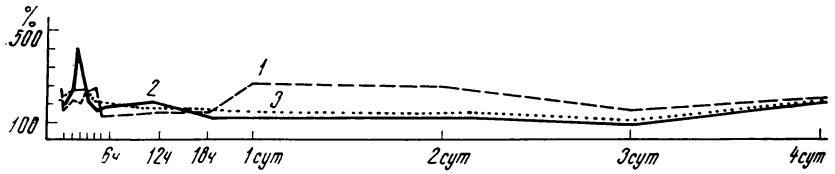


Рис. 7. Изменение концентрации нейтральных гликозаминогликанов в сыворотке крови (*1*), костном мозгу (*2*) и селезенке (*3*) мышей СВА после введения им N-ацетилнейраминовой кислоты. Показатели интактных животных приняты за 100 %.

4-е сутки в 2 раза превысить показатель у интактных животных. В селезенке содержание исследуемых веществ увеличено с первого часа до конца первых суток, нормализуется на 2—3-и сутки и вновь двукратно возрастает на 4-е. И в костном мозгу, и в селезенке при введении N-ацетилнейраминовой кислоты, в отличие от гиалуроновокислого калия, отсутствуют достоверные изменения ГАГов в первые минуты после введения препарата, т. е. первый пик.

В периферической крови у экспериментальных животных уже через 6 ч падает концентрация гемоглобина ($7{,}4 \pm 0{,}20$ ммоль/л, $P < 0{,}001$ при $9{,}54 \pm 0{,}21$ ммоль/л) и остается сниженной до конца наблюдений — до 4-х суток ($6{,}7 \pm 0{,}35$ ммоль/л, $P < 0{,}001$), а с первых суток постепенно нарастает ретикулоцитоз (в первые сутки $195{,}0 \pm 5{,}0$ Г/л, $P < 0{,}001$ при $123{,}8 \pm 15{,}4$ Г/л в исходе; на 2-е сутки $667{,}3 \pm 167{,}4$ Г/л, $P < 0{,}05$: на 3-и $593{,}5 \pm 46{,}7$ Г/л, $P < 0{,}001$; на 4-е $741{,}6 \pm 44{,}5$ Г/л, $P < 0{,}001$). Со стороны белой крови наблюдается нейтрофилез в первые 3—6 ч ($4{,}80 \pm 0{,}62$ — $3{,}69 \pm 0{,}31$ Г/л, $P < 0{,}05$ при $1{,}27 \pm 0{,}17$ Г/л в исходе), обусловленный выбросом клеток из костного мозга в ответ на инъекцию [266, 346], что сопровождается уменьшением общей клеточности его в бедренной кости ($12{,}9 \pm 0{,}36 \cdot 10^6$ кариоцитов через 3 ч, $P < 0{,}05$ при $16{,}7 \pm 1{,}27 \cdot 10^6$). На 1—3-и сутки развивается лимфоцитоз ($7{,}23 \pm 0{,}13$—$8{,}04 \pm 0{,}62$ Г/л, $P < 0{,}05$ при $5{,}73 \pm 0{,}17$ Г/л исходе).

В реакциях костного мозга на нейраминовую кислоту имеется определенная последовательность, отличающаяся от таковой при введении гиалуроновокислого калия (рис. 8). С 1-го по 5-й час в костномозговых клетках повышена концентрация Ca^{2+}. На 4-й час содержание в них цАМФ достигает максимума. Содержание же цГМФ не изменяется. На этот же срок приходится пик включения ^{3}H-тимидина в клетках, хотя синтез ДНК остается повышенным со 2-го часа до конца первых суток. При исследовании митотической активности клеток уже через 18 ч после введения препарата наблюдается повышение статмокинетических индексов способных к делению клеток эри-

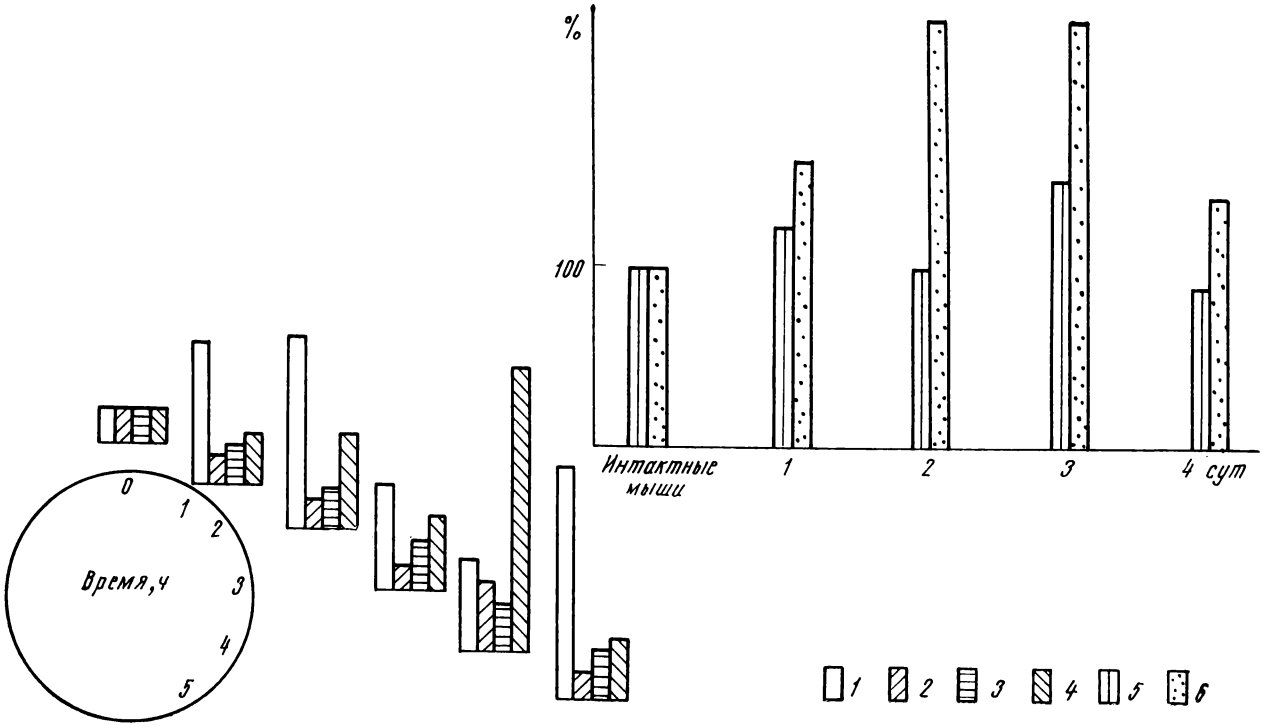


Рис. 8. Влияние N-ацетилнейраминовой кислоты на кроветворение мышей СВА.

1 — Ca^{2+}, *2* — цАМФ, *2* — цГМФ, *4* — включение ^{3}H-тимидина. Ряды: *5* — гранулоцитарный, *6* — эритроидный. Показатели интактных животных приняты за 100 %.

троидного ряда (34,0 ± 1,20 %, $P < 0,01$ при 20,1 ± 3,0 % у интактных животных), которое сохраняется до 3-х суток (30,7 ± ± 0,84, $P < 0,01$). Статмокинетические индексы способных к делению клеток нейтрофильного ряда, наоборот, снижаются на 1—2-е сутки опыта (10,7 ± 3,2 — 17,8 ± 1,4 %, $P < 0,05$ при 22,6 ± 1,2 % в контроле). Митотическая активность других клеток достоверно не изменяется. На 2—3-и сутки значительно повышена клеточность костного мозга (22,7 ± 1,8 — 25,2 ± ± 1,2·10^6 кариоцитов в бедренной кости, $P < 0,05$ при 16,7 ± ± 1,27·10^6 у интактных животных), главным образом за счет клеток эритроидного ряда (11,69±1,19·10^6, $P<0,001$ на 2-е сутки и 11,17 ± 1,2·10^6, $P < 0,001$ на 3-и сутки при 4,81 ± ± 0,39·10^6 в контроле); базофильных эритробластов (2,44 ± ± 0,81·10^6, $P < 0,05$ при 0,37 + 0,03·10^6 у интактных мышей) и нормоцитов (6,89 ± 0,96·10^6, $P < 0,001$ при 2,30 ± 0,31·10^6 в контроле); количество белых клеток меняется незначительно за счет промиелоцитов и миелоцитов (3,02 ± 0,43·10^6, $P < 0,05$ при 1,72 ± 0,35·10^6 в контроле). Интересно отметить, что в костном мозгу животных, получавших N-ацетилнейраминовую кислоту, наряду с гиперплазией эритроидного ростка отмечается увеличение содержания ретикулярных клеток с первых суток (0,38 ± 0,11·10^6, $P < 0,05$ при 0,10 ± 0,03·10^6 у контрольных мышей) до конца наблюдений — 4-х суток (0,36 ± 0,03·10^6, $P < 0,001$). Этот факт указывает на связь между ретикулярными клетками и эритропоэзом. На 4-е сутки после введения препарата в костном мозгу становится больше и мегакариоцитов (0,28 ± 0,08·10^6, $P < 0,05$ при 0,07 ± 0,03·10^6 в контроле).

В реакции костного мозга на препарат вовлекаются самые ранние клетки-предшественники. Концентрация КОЕ-С через сутки после введения N-ацетилнейраминовой кислоты значительно меньше, чем у интактных животных (1,13 ± 0,21 на 10^5 кариоцитов, $P < 0,001$ при 14,6 ± 0,5 у контрольных мышей или 212,4 ± 39,5 во всей бедренной кости при 2438,2 ± 82,5 в контроле).

В селезенке вслед за выходом клеток из органа в первые 2—3 ч (клеточность падает до 67,7 ± 6,1 — 70,1± 10,9·10^6, $P < < 0,001$ при 123,5 ± 6,9·10^6 у контрольных мышей) и повышением концентрации нейтральных ГАГов на протяжении первых суток клеточность органа начинает расти и достигает наибольшей величины на 2-е сутки (203,0 ± 39,5·10^6, $P < 0,05$). На 3—4-е сутки повышается выход лимфоцитов из селезенки, в результате чего клеточность органа снижается до нормальных величин (140,0 ± 23,5·10^6), а в периферической крови развивается лимфоцитоз. Концентрация нейтральных ГАГов вновь возрастает.

На основании экспериментальных данных можно прийти к заключению, что влияние на гемопоэз N-ацетилнейраминовой

кислоты, так же, как и гиалуроновокислого калия, реализуется через регуляцию поступления Ca^{2+} в клетки и через систему циклических нуклеотидов. Однако если первый препарат активирует прежде всего эритропоэз, то второй действует преимущественно на гранулоцитопоэз. Изменения же количества ГАГов в костном мозгу и селезенке на 3—4-е сутки после введения препаратов, очевидно, обусловлены морфологическими изменениями в них.

Эксперименты с введением препаратов животным оставляют открытым вопрос о прямом действии ГАГов на клетки, так как обмен Ca^{2+}, циклических нуклеотидов, синтез ДНК и деление клеток — процессы взаимосвязанные, отражающие пролиферативную активность последних. Условия же опытов не исключают и выработку под влиянием ГАГов индукторов гемопоэза; эритропоэтина, лейкопоэтинов и т. д., инактивацию кейлонов и изменение чувствительности клеток к гуморальным и нервным регуляторам гемопоэза.

Разрешить этот вопрос помогают опыты по изучению влияния препаратов ГАГов на содержание Ca^{2+} в костномозговых клетках in vitro, в которых $200 \cdot 10^6$ клеток костного мозга крыс инкубируют в течение 15 мин в 1,0 мл аутосыворотки при температуре 37 °С. К сыворотке предварительно добавляют 0,5 мл физиологического раствора без препарата либо 0,5 мл физиологического раствора, содержащего 3 мг гиалуроновокислого калия или 0,5 мг N-ацетилнейраминовой кислоты. Добавление к сыворотке физиологического раствора приводит к снижению Ca^{2+} в инкубационной среде до $0{,}56 \pm 0{,}02$ ммоль/л, $P < 0{,}001$ (при $0{,}90 \pm 0{,}026$ ммоль/л в неразведенной сыворотке). В этих условиях клетки теряют Ca^{2+} (табл. 13). Добавление же препаратов ГАГов приводит к возрастанию концентрации Ca^{2+} в клетках в результате поступления иона из сыворотки.

Таким образом, опыты in vivo и in vitro дают основание утверждать, что одним из механизмов действия ГАГов на кроветворные клетки может быть их влияние на утилизацию клетками внеклеточного кальция. На существование такого механизма в некроветворных и опухолевых клетках указывают ряд авторов [93, 445, 451, 705, 794, 798].

Различия в действии гиалуроновокислого калия и нейраминовой кислоты обусловлены не дозами, так как последние в одинаковой степени (в 3 раза) повышают концентрацию кислых и нейтральных ГАГов в сыворотке по сравнению с интактными животными, а влиянием препаратов на различные клетки: гранулоциты в первом случае и эритроидные — во втором, о чем свидетельствуют эксперименты.

Представленный механизм действия ГАГов на кроветворные клетки, очевидно, не единственный и не исключает другие пути регуляции пролиферативной активности клеток. Через обмен кальция они могут влиять на энергетический аппарат, который

Таблица 13

Влияние гиалуроновокислого калия и N-ацетилнейраминовой кислоты на утилизацию сывороточного Ca^{2+} клетками костного мозга крыс

Инкубационная среда	Кол-во проб	Кол-во Ca^{2+} в 1 клетке, костного мозга, 10^{-14} ммоль	Величина P
До инкубации	20	578,8±23,2	—
Сыворотка+физиологический раствор	20	452,6±19,5	$P_1<0,001$
Сыворотка+физиологический раствор+гиалуроновокислый калий . .	20	1309,9±162,2	$P_1<0,001$ $P_2<0,001$
Сыворотка+физиологический раствор+ацетилнейраминовая кислота .	20	538,9±11,98	$P_1>0,1$ $P_2<0,01$ $P_3<0,001$

Примечание. P_1 — по отношению к показателю у интактных крыс; P_2 — по отношению к клеткам, инкубированным с добавлением чистого физиологического раствора; P_3 — по отношению к клеткам, инкубированным с добавлением гиалуроновокислого калия.

в значительной мере контролирует пластические процессы. На примере печени показано, что при регенерации тканей возрастает Ca^{2+} — емкость митохондрий [315, 316]. Повышение концентрации кислых ГАГов в жировых клетках костного мозга при нарушениях гемодинамики позволяет предположить, что они имеют отношение и к активации перекисного окисления липидов. Последнее играет важную роль в индукции гемопоэза при действии на организм экстремальных факторов [181]. Вероятно, ГАГы изменяют чувствительность кроветворных клеток к физиологическим регуляторам гемопоэза. Расшифровка этих механизмов требует дополнительных исследований.

Поскольку ГАГы влияют на процессы, определяющие деление клеток, то их количество и соотношение между различными формами в пролиферирующих клетках должны меняться во времени. Проверить это предположение можно лишь в экспериментах с однородной группой пролиферирующих клеток. Гемопоэтическая ткань для этой цели не подходит ввиду большой гетерогенности, а другие нормальные ткани организма содержат относительно мало пролиферирующих клеток. В качестве модели однотипных пролиферирующих клеток можно использовать перевиваемые опухоли, в частности S-37, позволяющие четко зафиксировать начало эксперимента (время перевивки). Опухоль перевивается в брюшную полость мышей СВА. Для определения ГАГов выбрано три срока: 4-е сутки, когда в брюшной полости уже достаточно материала для исследования, 8-е — период «разгара» процесса и 12-е сутки — терминальный период.

Таблица 14

Содержание гликозаминогликанов в опухолевых клетках и асцитической жидкости у мышей CBA в динамике развития опухоли S-37

Время после перевивки опухоли, сут	В опухолевых клетках, мг/г			В асцитической жидкости, г/л		
	Кислые	Нейтральные	Отношение кислых к нейтральным	Кислые	Нейтральные	Отношение кислых к нейтральным
4-е	71,84±13,80	6,82±0,52	10,50	0,60±0,06	0,20±0,01	3,0
8-е	2,68±1,20 $P_1<0{,}001$	3,14±0,29 $P_1<0{,}001$	0,85	0,49±0,23	0,05±0,01 $P_1<0{,}001$	9,8
12-е	16,94±2,50 $P_1<0{,}001$ $P_2<0{,}001$	1,25±0,13 $P_1<0{,}001$ $P_2<0{,}001$	13,52	0,38±0,19	0,06±0,02 $P_1<0{,}001$	6,3

Примечание. P_1 дано по отношению к показателям на 4-е сутки, P_2 — на 8-е.

Для асцитной формы S-37 характерно изменение числа опухолевых клеток, носящее экстремальный характер, которое до точки максимума может быть описано степенной зависимостью. Экспоненциальный участок занимает 8 сут [343]. В этот период, когда накапливаются пролиферирующие клетки, содержание в них кислых и нейтральных ГАГов уменьшается, а соотношение между ними выравнивается. Максимальная концентрация ГАГов отмечается на 4-е сутки (табл. 14), на 12-е количество опухолевых клеток приближается к максимуму. Питательных веществ в асците, очевидно, становится недостаточно, и клетки перестают делиться или погибают [343]. В этот период на фоне еще большего уменьшения содержания нейтральных ГАГов вновь становится больше кислых (см. табл. 14). В асцитической жидкости содержание последних достоверно не изменяется, в то время как нейтральных на 8—12-е сутки заметно меньше, чем на 4-е. Изменения синтеза ГАГов обнаружены в клетках опухолей других видов [547, 632]. Таким образом, для пролиферирующих клеток характерно уменьшение содержания кислых и нейтральных ГАГов.

Приведенные данные позволяют сделать два принципиальных вывода: 1) ГАГы принимают участие в регуляции кроветворения, 2) кислые ГАГы контролируют гранулоцитопоэз, а нейтральные — эритропоэз.

Глава 5

НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ ДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

Анализ относительно немногочисленных данных по регуляции кроветворения в экстремальных условиях свидетельствует, что она представляет каскад тесно связанных между собой и хорошо сбалансированных механизмов, как дальноранговых, так и локальных. Изучать их следует лишь в совокупности, так как вычленение одного или нескольких из общей системы неизбежно приводит к ошибкам в интерпретации получаемых результатов.

Одной из первых в этом каскаде является реакция микрососудов костного мозга. Бранемарк [409], изучая кровообращение в костном мозгу, отметил, что сосудистое ложе в нем с низкой гемопоэтической активностью представлено несколькими длинными тонкими капиллярами с небольшими, относительно узкими синусоидами. Напротив, гемопоэтически активный костный мозг содержит обширную сеть капилляров и синусоидов, последние бывают либо веретено-, либо кольцеобразными. В том случае, когда веретенообразные синусоиды дренируются двумя венулами, кровь обычно в одинаковых количествах поступает в оба сосуда.

Изредка ток в одной из венул прекращается (на 2—3 мин), но продолжается в другой. Подчас эритроидные клетки обхватывают половину веретенообразного синусоида, не влияя на кровоток в другой. В кольцевых синусоидах, которые обычно дренируются несколькими венулами, кровь движется либо по часовой стрелке, либо против. Множество эритроидных клеток располагается вокруг такого синусоида.

В синусоидах обнаружены ритмические изменения объема, особенно в активном костном мозгу [409]. Диаметр синусоида может увеличиваться в 2—3 раза за 2—3 мин. В фазе максимальной дилятации кровоток обычно снижается или прекращается, но может оставаться нормальным или даже возрасти. Значение этой ритмической активности и ее механизм остаются неясными.

Обращает на себя внимание, что при тесной связи кроветворных клеток с микроциркуляторным руслом скорость потребления ими кислорода ниже, чем во многих органах и тканях

организма. Об этом свидетельствуют представленные ниже данные Д. Л. Фридмана [308]:

Ткань	Потребление кислорода, (мл·мг)/ч	Ткань	Потребление кислорода, (мл·мг)/ч
Сетчатка глаза	31,0	Селезенка	12,0
Почки	21,0	Эритроидный костный мозг	9,0
Печень	17,0	Миелоидный костный мозг	6,0
Слизистая тонкого кишечника	15,0	Скелетные мышцы	3,0
Гипофиз	12,0	Кожа	0,8

В то же время pO_2 влияет на состояние стволовых клеток [488].

У взрослого человека необходимая для поддержания жизни масса клеток красного ряда должна обеспечиваться 250 мл/мин кислорода. Способность переносить его нормальной кровью составляет 1,34 на 1 г гемоглобина, или 20 мл на 100 мл нормальной крови, а сердечный выброс равен 5000 мл/мин; этот уровень поддерживается 1000 мл/мин кислорода. При экстракции в ткани 1/4 этого количества снижается напряжение кислорода со 100 мм рт. ст. в артериальном конце капилляра до 40 мм рт. ст. в венозном конце (рис. 9). Такая частичная экстракция будет поддерживать диффузионное давление по всей поверхности капилляра и обеспечивать все клетки в пределах усеченного конуса достаточным для их метаболизма количеством кислорода. Теоретически один такой сегмент получает кислород от одного капилляра. При полной экстракции кислород уже не будет доставляться к клеткам у верхушки сегмента [479].

При анемии и гипоксии экстракция того же количества кислорода, что и в физиологических условиях, приводит к большой десатурации гемоглобина и более низкому напряжению кислорода на венозном конце капилляра, а следовательно, требует включения компенсаторных механизмов, направленных на поддержание градиента кислорода почти на прежнем уровне.

Своеобразие микрососудов костного мозга состоит в том, что они почти не расширяются при перфузии гипоксической кровью [297], в них практически не развивается реактивная гиперемия (например, при преходящей закупорке a. nutricia, питающей костный мозг бедренной кости) [663]. Однако известно, что кровоток в гемопоэтической ткани резко возрастает, если у животного вызвана выраженная гипоксия всего организма или значительная анемия, что имеет место при кровопотере. Так, уже одноминутный период общей гипоксии или гиперкапнии вызывает повышение протока крови через костный мозг кролика. Этот эффект исчезает при перерезке спинного мозга и не зависит от кровяного давления [459]. Реакция капилляр-

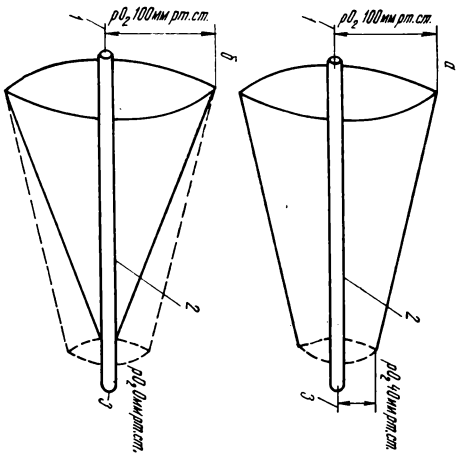


Рис. 9. Особенности оксигенации костного мозга в норме (*а*) и в гипоксических условиях (*б*) [479].

1 — артериола, *2* — капилляр, *3* — венула.

ной сети еще более выражена при хронической гипоксии. У кролика число функционирующих капилляров возрастает вдвое (с 4,7±0,67 на 0,07 мм^2 до 11,2±0,63), а радиус тканевого цилиндра снижается с 47,7 до 33,8 μ [329]. Если вначале реакция микрососудов определяется нервными элементами, то на более поздних этапах в регуляцию их тонуса включаются и гемопоэтины. Маккуйски с соавторами [637] показали, что однократное введение трех международных единиц (i. u.) эритропоэтина полицитемичным мышам вызывает у последних увеличение линейной скорости кровотока по синусоидам селезенки и числа функционирующих синусоидов. Первые признаки этого эффекта, характерного для эритропоэтической ткани, обнаруживаются через 4—6 ч после введения гормона. Авторы сделали предположение, что эритропоэтинчувствительные клетки продуцируют сосудоактивные метаболиты. Сосудистые реакции костного мозга и селезенки предшествуют вызванной эритропоэтином эритроидной гиперплазии. Значительно изменяется кровоток и при полицитемии [733].

К сосудистым реакциям присоединяются процессы разрушения форменных элементов крови. При кровопотере сыворотка приобретает гемолитические свойства уже через 10 мин, но наиболее интенсивно они проявляются через 2 ч после кровопускания и сохраняются в течение 5 дней [55, 280]. В экспериментах на собаках с кратковременной гипоксией, вызванной пребыванием животных в барокамере (гипоксическая гипоксия), показано, что и в этих условиях в первые сутки сыворотка приобретает гемолитические свойства [55, 197, 217]. Позднее, в процессе разрушения форменных элементов, включаются иммунные механизмы. Я. Г. Ужанский [280] с помощью прямой и непрямой реакций Кумбса показал, что титр аутоантител к эритроцитам возрастает через 2 ч после кровопотери и достигает максимальной величины через 18—48 ч. Повышение этого показателя отмечается при гипоксической гипоксии и фенилгидразиновой анемии [280]. Вместе с тем отдельные авторы ставят под сомнение роль гуморальных иммунных реакций в эритроди-

ерезе [13]. Через 3 ч после массивной кровопотери у экспериментальных животных наблюдается статистически достоверное увеличение числа аутобляшкообразующих клеток, что свидетельствует об активации клеточных механизмов иммунной системы. Их количество нарастает к 24, 48 ч и достигает максимума на 3-и сутки [248]. На все эти механизмы накладывает отпечаток вид экстремального воздействия, поскольку в экспериментах с гипоксической гипоксией отмеченное в первые часы воздействия увеличение числа аутобляшкообразующих клеток в отличие от кровопотери сменяется уменьшением их численности на 3,6 и 10 сут [248].

В процессе элиминации эритроцитов в качестве важнейшего посредника выступает макрофагальная система. При этом имеет значение состояние мембраны клеток крови. Обработка эритроцитов нейраминидазой повышает их поглощение макрофагами [819]. При повышенном разрушении клеток крови продукты их распада способны изменять ГИМ кроветворных клеток [282, 347] и тем самым усиливать действие гемопоэтинов на кроветворную ткань. Такой механизм, возможно, лежит в основе потенцирования эритропоэтина эритроцитарными факторами [216].

Реакция ГИМ на экстремальные воздействия проявляется также в изменениях содержания липидов в кроветворной ткани. Миелокариоциты, представленные миелоидными клетками, содержат большее количество липидов и липидных фракций, чем эритроидные миелокариоциты, в которых относительно мало фосфолипидов, свободного холестерина, но более высок процент триглицеридов. Лимфоидные клетки характеризуются наименьшим количеством липидов [48]. Жировые клетки кроветворных органов способствуют поддержанию гранулоцитопоэза [366], синтезируют высокоактивный КСФ [505, 550] и составляют один из компонентов ГИМ [526—528, 786]. Исследования липидного обмена в костном мозгу показали, что экстремальные воздействия, требующие активации эритропоэза [гипоксическая гипоксия, постгеморрагическая и фенилгидразиновая анемии, кобальтовая полицитемия], вызывают уменьшение содержания общих липидов в результате активации его липолитической активности [334, 363]. Уже через 4 ч после кровопотери в костном мозгу повышено перекисное окисление липидов, о чем свидетельствует увеличение концентрации малонового диальдегида и диеновых конъюгатов. Эритропоэтическая сыворотка усиливает липолитическую активность кроветворной ткани [280, 362, 363]. Следовательно, в регуляции липидного обмена в этой ткани могут участвовать гемопоэтины. В результате активации липолиза, с одной стороны, создаются благоприятные для эритроидного ростка условия, а с другой — увеличивается содержание глицерина и жирных кислот, которые могут иметь существенное значение в обеспечении энергетических и пластических затрат усиленно регенерирующего костного мозга.

Одним из механизмов иммунологической регуляции гемопоэза служит влияние иммунной системы на ГИМ кроветворных клеток, опосредованное миграцией в костный мозг лимфоцитов. Увеличение в костном мозгу числа лимфоцитов в течение первых 3—12 ч при различных экстремальных воздействиях рассматривается как часть реакции системы крови на стресс и названо лимфоидным пиком [59]. Выраженность этого процесса зависит от вида экстремального воздействия. Через 5 ч после массивной кровопотери (25—35 % циркулирующей крови) в костном мозгу содержание лимфоидных клеток возрастает почти в 2 раза, и к 24 ч показатель нормализуется. На 2-е сутки развивается вторая волна лимфоцитоза. При гипоксической гипоксии уровень лимфоидных клеток в период между 6-м и 12-м часами увеличивается незначительно, через 24 ч находится в пределах нормы, а через 48 ч — уже ниже границы нормы [59]. В локально облученном костном мозгу наблюдается накопление значительного количества лимфоцитов тимического происхождения, предшествующее интенсивной регенерации гемопоэза [54, 85, 88]. Вместе с тем возникает вопрос: представляет ли эта реакция простое перераспределение лимфоцитов в кроветворных и лимфоидных органах или они под влиянием экстремального фактора приобретают новое качество? В пользу последнего предположения имеется ряд экспериментальных доказательств. Обеднение человеческого костного мозга Т-лимфоцитами (которым приписывается влияние на эритропоэз), ответственными за инициацию реакции «трансплантат против хозяина» при пересадках костного мозга, значимо не сказывается на росте кроветворных клеток-предшественников in vitro, в частности БОЕ-Э и КОЕ-ГМ [609]. Одночасовая гипоксия всего организма не изменяет гемопоэтические свойства лимфоцитов, в то время как лимфоциты животных, в течение 6 ч находившихся в гипоксических условиях, приобретают выраженные эритропоэзстимулирующие свойства. То же отмечено и при других достаточно продолжительных воздействиях: фенилгидразиновой анемии, введении животным солей кобальта [245]. Таким образом, по крайней мере часть мигрирующих в костный мозг лимфоцитов представляет собой изменившиеся под влиянием экстремального фактора клетки. Влияние гемопоэтинов на миграцию лимфоидных клеток незначительно. При внутривенном введении крысам 10 ед. эритропоэтина со стороны лимфоцитов костного мозга наблюдаются лишь тенденция к увеличению их числа к 6—12 ч и достоверное уменьшение их количества к 48 ч [59].

Изменение при экстремальном воздействии способности клетки влиять на гемопоэз не является уникальным свойством лимфоцитов, а характерно и для других клеток белого ряда. Лейкоциты периферической крови, интактные или активированные in vitro пирогеналом или стафилококком, выделяют преимущественно вещества, действие которых направлено на

Таблица 15

Содержание кислых и нейтральных гликозаминогликанов в костном мозгу, селезенке и сыворотке крови мышей СВА после массивной кровопотери

Время после воздействия	Кислые			Нейтральные		
	Костный мозг, мг/г	Селезенка, мг/г	Сыворотка крови, г/л	Костный мозг, мг/г	Селезенка, мг/г	Сыворотка крови, г/л
Интактные мыши	4,9±0,49	1,98±0,20	0,83±0,17	11,26±0,97	5,34±0,27	0,38±0,015
3 ч	5,1±0,90	1,82±0,28	1,03±0,09	8,98±2,2	4,67±0,18	0,32±0,020
6 ч	2,6±0,30 $P<0,01$	2,00±0,20	—	6,40±0,40 $P<0,001$	7,00±0,50 $P<0,05$	—
18 ч	17,80±2,20 $P<0,001$	2,79±0,47	0,40±0,08	5,60±0,15 $P<0,001$	3,60±0,21 $P<0,001$	0,18±0,01 $P<0,001$
1 сут	19,1±2,1 $P<0,001$	6,42±1,38 $P<0,001$	1,29±0,11	6,00±0,36 $P<0,001$	5,34±0,34	0,49±0,04
2 сут	5,6±1,70	2,85±0,47	1,36±0,11 $P<0,05$	6,40±0,40 $P<0,001$	7,30±0,22 $P<0,001$	0,57±0,02 $P<0,001$
3 сут	2,5±0,14 $P<0,01$	2,00±0,40	1,09±0,08	6,80±0,40 $P<0,001$	6,30±0,17 $P<0,01$	0,61±0,01 $P<0,001$
4 сут	3,4±1,70	8,75±1,46 $P<0,001$	1,78±0,17 $P<0,001$	7,79±0,30 $P<0,001$	3,40±0,11 $P<0,001$	0,31±0,01 $P<0,001$
7 сут	4,2±0,50	2,0±0,40	1,00±0,20	9,10±1,0	5,00±0,20	0,36±0,02

Примечание. Расчет ГАГов в ткани дан на 1 г сух. массы. Количество интактных мышей 30, на каждый срок исследования забивали 10 животных.

снижение пролиферативной активности и ускорение созревания лейкоцитов, а лейкоциты кроликов с асептическим воспалением вырабатывают много стимуляторов гранулоцитопоэза [246].

Об изменениях состояния ГИМ свидетельствует и такой показатель, как концентрация в ткани ГАГов (табл. 15). У мышей через 6 ч после массивной кровопотери (2 % от массы тела) в костном мозгу уменьшается содержание кислых ГАГов, через 18 ч и 1 сут их количество резко возрастает, а через 3 сут показатель вновь становится ниже, чем у интактных животных. С 4-х суток он нормализуется. При определении динамики изменений этих веществ в селезенке можно выделить два срока — 1-е и 4-е сутки после кровопотери, когда содержание кислых ГАГов в органе повышено. В остальное время концентрация их в ткани селезенки не отличается от показателей у интактных животных. На 2-е и 4-е сутки возрастает их концентрация в сыворотке крови. Содержание нейтральных ГАГов в костном мозгу постепенно снижается в течение первых 6 ч после кровопотери и остается ниже нормы на протяжении почти всех сроков исследования. Лишь через 7 сут их содержание в ткани возвращается к норме. Динамика изменения нейтральных ГАГов в селезенке характеризуется увеличением их концентрации в органе через 6 ч, 2 и 3 сут после кровопотери, уменьшением через 4 сут. К концу исследования этот показатель также возвращается к норме. В сыворотке крови отмечаются фазовые изменения в содержании нейтральных ГАГов. Уменьшение их количества через 18 ч после кровопотери на 2-е и 3-и сутки сменяется повышением их концентрации в крови.

Содержание ГАГов в кроветворной ткани зависит от продолжительности действия экстремального фактора и его природы. При острой гипоксической гипоксии (животные находятся в барокамере с разряжением воздуха 40,98 кПа в течение 6 ч) возрастает концентрация как кислых (у мышей в костном мозгу $10{,}7 \pm 1{,}1$ мг/г, $P < 0{,}001$, в селезенке $3{,}0 \pm 0{,}35$ мг/г, $P < 0{,}05$ и сыворотке крови $2{,}34 \pm 0{,}32$ г/л, $P < 0{,}001$), так и нейтральных ГАГов (в костном мозгу $32{,}4 \pm 2{,}6$ мг/л, $P < 0{,}001$, в селезенке $9{,}93 \pm 0{,}51$ мг/г, $P < 0{,}001$, а в сыворотке их меньше — $0{,}21 \pm 0{,}020$ г/л, $P < 0{,}001$).

При прерывистой гипоксии (животные находятся в барокамере с разряжением 40,98 кПа по 6 ч в день в течение 14 сут) содержание кислых ГАГов увеличивается только в костном мозгу ($11{,}1 \pm 2{,}3$ мг/г, $P < 0{,}001$), а нейтральных уменьшается (в костном мозгу $4{,}62 \pm 0{,}19$ мг/г, $P < 0{,}01$, в селезенке $3{,}67 \pm 0{,}67$ мг/г, $P < 0{,}05$, в сыворотке крови $0{,}33 \pm 0{,}005$ г/л, $P < 0{,}01$).

Один сеанс гипербарической оксигенации (ГБО) (животные находятся в барокамере, куда подается кислород под повышенным давлением 3039,8 гПа, или 3 *ата* в течение 1 ч) сопровождается уменьшением в костном мозгу концентра-

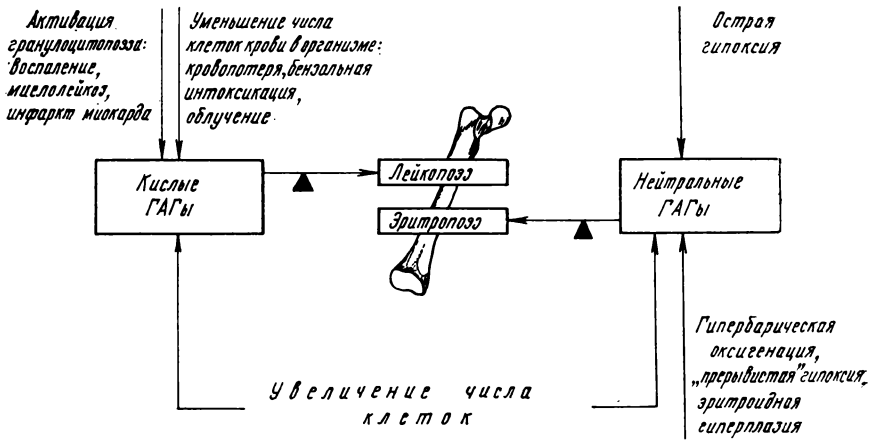


Рис. 10. Схема участия гликозаминогликанов в регуляции кроветворения при экстремальных воздействиях на организм.

ции нейтральных ГАГов (7,3 ± 0,76 мг/г, $P < 0{,}001$), а в селезенке накапливаются кислые (5,22 ± 1,3 мг/г, $P < 0{,}01$). После пяти таких сеансов нет изменений в составе ГАГов, в то время как в селезенке концентрация кислых более высокая по сравнению с одним сеансом (17,3 ± 3,1 мг/м, $P < 0{,}001$). Содержание ГАГов в кроветворной ткани меняется при других экстремальных воздействиях: гипоплазии кроветворения, вызванной облучением или бензольной интоксикацией, воспалении, инфаркте миокарда, сочетающем несколько экстремальных факторов, а также при гематологических заболеваниях. Несмотря на различия в природе экстремальных факторов, в изменениях ГАГов можно выделить ряд общих черт (рис. 10). Имеется связь между тем, на какой росток и как действует экстремальный фактор, и изменениями ГАГов в кроветворной ткани. При первичном изменении напряжения кислорода в тканях (например, при острой гипоксии, ГБО) или при гиперплазии эритроидного ростка (при «прерывистой» гипоксии и у больных с раздражением эритроидного ростка) изменяется содержание нейтральных ГАГов в костном мозгу и селезенке; при уменьшении в организме числа клеток крови (при кровопотере, бензольной интоксикации, облучении) или при активации гранулоцитопоэза возрастает концентрация кислых ГАГов. Результаты проведенных исследований могут служить экспериментальным доказательством высказанного ранее допущения, что кислые ГАГы способны стимулировать пролиферацию любых клеток, но необходимы для поддержания гранулоцитопоэза, а нейтральные поддерживают эритропоэз [638, 785]. При определении структур кроветворного аппарата, ответственных за изменение содержания ГАГов в гемопоэтической ткани при действии различных факто-

ров, установлено, что это могут быть как сами кроветворные клетки, так и компоненты ГИМ: жировые клетки, костная ткань, межклеточная жидкость и т. д. Количество и качественный состав ГАГов скорее всего обусловлены процессами, происходящими в самих кроветворных органах, так как не удается проследить связь между концентрацией ГАГов в костном мозгу и селезенке и содержанием их в почках, печени (органах, с которыми связывают выработку эритропоэтина) и сыворотке крови, где обычно при действии экстремальных факторов обнаруживаются гемопоэтины. Это подтверждается и приведенными экспериментами по перфузии изолированной селезенки, позволяющими исключить влияние организма на орган через нервную, эндокринную системы и через выработку гемопоэтинов.

Из анализа данных о реакции кроветворной ткани на различные экстремальные воздействия следует, что в первые часы (т. е. до 18—24 ч) существенное место занимает изменение ГИМ кроветворных клеток, которое определяет состояние ранних предшественников, в том числе и стволовых клеток. Влияние экстремальных факторов на ГИМ можно продемонстрировать в экспериментах по экзогенному колониеобразованию, где в отличие от классической методики Тилла и Маккулоха [790] в качестве реципиентов интактного костного мозга используются мыши, предварительно подвергнутые тому или иному воздействию. При введении одинакового количества одной и той же взвеси клеток костного мозга у мышей после кровопотери, после «прерывистой» гипоксии и у животных с асептическим воспалением на селезенках образуется больше колоний ($18{,}7 \pm 0{,}9$, $P < 0{,}05$; $32{,}7 \pm 1{,}2$, $P < 0{,}001$ и $20{,}3 \pm 0{,}97$, $P < 0{,}01$ на 10^5 трансплантированных клеток соответственно), чем у неподготовленных реципиентов ($14{,}6 \pm 0{,}5$ на 10^5 кариоцитов), а при бензольной интоксикации и после острой гипоксии — меньше (соответственно $7{,}2 \pm 0{,}8$, $P < 0{,}001$ и $7{,}0 \pm 1{,}0$, $P < 0{,}001$ на 10^5 клеток). Если действие экстремального фактора прекращается до облучения животных и трансплантации им костного мозга (как в опытах с гипоксией и кровопотерей), то изменение числа колоний не приводит к изменению их соотношения по гистологическому типу. Если экстремальное воздействие не ограничено первыми часами и сутками эксперимента, а сохраняется на протяжении всего опыта (например, при асептическом воспалении и бензольной интоксикации), то удается выявить сдвиг в соотношении между колониями по гистологическому типу. Так, при воспалении увеличивается доля гранулоцитарных колоний, а при бензольной интоксикации — эритроидных. Изменение ГИМ в селезенке путем введения животным препаратов ГАГов в дозах, повышающих концентрацию этих веществ в сыворотке крови в 3 раза, также приводит к уменьшению числа колоний. Но в случае с N-ацетилнейраминовой кислотой колоний образуется в 2 раза больше, чем при гиалуроновокис-

лом калии. Влияние экстремальных факторов на ГИМ подтверждается экспериментами В. М. Зяблицкого с соавторами [106], использовавших в своих опытах методику локального облучения селезенки мышей с последующим определением через 24 ч мигрировавших в орган КОЕ-С. Определение КОЕ-С проводили экзотестом, вводя облученным реципиентам взвесь клеток селезенки опытных животных. Кровопотеря приводила к увеличению содержания КОЕ-С в органе в 3 раза по сравнению с контролем, а полицитемия не влияла на миграцию КОЕ-С. О состоянии ГИМ в экстремальных условиях можно судить по клеточности гемопоэтической ткани, биохимическим показателям (в частности, концентрации ГАГов), гистологической картине (например, по проценту ретикулярных клеток и макрофагов) и функциональным тестам.

На фоне начавшейся перестройки ГИМ, которая в конечном счете направлена на увеличение числа чувствительных к гемопоэтинам клеток в кроветворной ткани, т. е. на расширение плацдарма кроветворения, повышается выработка специфических гуморальных регуляторов.

Суммируя данные литературы и результаты собственных исследований, Н. А. Федоров и М. Г. Кахетелидзе [292] отмечали, что у человека, как и у различных животных (крупного рогатого скота, собак, кроликов), в первые часы после кровопотери содержание эритропоэтина в крови резко снижается (по мнению авторов, в связи с усиленным его потреблением, но это допущение не доказано), а затем начинается интенсивное образование его, превышающее потребление, и максимум эритропоэтической активности наблюдается через 20—24 ч после кровопотери. На 2, 4-й дни активность снижается. К 5-му дню вновь выявляется вторая волна накопления в крови эритропоэтина. Позже баланс сдвигается в сторону повышенного потребления над образованием.

При гипоксической гипоксии наблюдается та же закономерность. При вдыхании газовой смеси с 10—11 % кислорода, снижении барометрического давления до 300 мм рт. ст. у крыс высокая эритропоэтическая активность сыворотки выявляется через 16—20 ч. Длительная гипоксия не поддерживает эритропоэтическую активность крови: при 24-часовой гипоксии эритропоэтина больше, чем при 48- и 90-часовой [292, 410, 777]. Рейнафарье с соавторами [737] выявили увеличение эритропоэтической активности плазмы у людей через 24 ч после подъема на высоту 4540 м, а через 3 и 10 дней активность крови не была повышена. Сири с соавторами [768] в этих же условиях установили увеличение эритропоэтической активности крови у людей через 12 ч, максимальное накопление эритропоэтина (1,4 ед.) через 3 дня. К 4-му дню активность снижается до исходного уровня. В моче эритропоэтин появляется через 24 ч с максимумом выделения через 48 ч после подъема.

О значении ГИМ и состояния кроветворных клеток для реакции кроветворной ткани на гемопоэтины свидетельствуют следующие экспериментальные данные. После острой кровопотери у крыс наблюдается значительное увеличение количества клеток эритроидного ряда, особенно сильно выраженное в селезенке. Усиление эритропоэза в костном мозгу выражено слабее и исчезает раньше, чем в селезенке [386]. При этом в экспериментах с культивированием клеток из различных зон селезенки с эритропоэтином показано, что если в физиологических условиях синтез гема наиболее интенсивно идет в капсуле органа по сравнению с другими участками, то у анемичных мышей максимальная интенсивность синтеза гема приходится на отделы паренхимы, примыкающие к капсуле. Это предполагает большее число эритроидных клеток в околокапсулярных фрагментах [667]. По нашим данным, у мышей через 18 ч после кровопускания в костном мозгу бедренных костей наибольшая по сравнению с другими отделами активация эритропоэза отмечается в эпифизарных участках, где обнаруживаются максимальное увеличение общей клеточности за счет эритроидных клеток, повышение концентрации КОЕ-С, в наибольшей степени растет способность клеток включать in vitro ^{3}H-тимидин, 1^{14}C-глицин. Особый интерес представляют опыты, в которых сопоставляется интенсивность эритропоэза в экстремальных условиях с эритропоэтической активностью сыворотки крови. Например, у мышей с экспериментальной анемией, вызванной кровопотерей, фактор эритропоэза через 72 ч возрастает в 2,2 раза при неизменных величинах потребления кислорода, pO_2 в венозной крови, активности эритропоэтина в плазме. При помещении мышей в условиях с 40 %-ным разряженным воздухом фактор эритропоэза возрастает к 72 ч в 1,6 раза, а активность эритропоэтина в плазме мышей равняется 19,9 (в контроле 4,2), 12,0 и 7,0 ед., по Ходсону, через 8, 24 и 48 ч соответственно, и при этом снижаются потребление кислорода и величина pO_2 в венозной крови [751]. Действие эритропоэтина in vitro на костный мозг с сохранением структуры ткани более выражено, чем на суспензию того же количества клеток [667]. У нормальных и нефрэктомированных крыс, до введения гемопоэтина получавших эритролизат, активация эритропоэза в ответ на фильтрат эритропоэтической сыворотки больше, чем у неподготовленных животных [216]. При однократных инъекциях эритропоэтина происходит «всплеск» эритропоэза, величина которого зависит от дозы и способа введения препарата. При последовательном введении двух одинаковых доз гормона ответ на вторую превышает ответ на суммарную. «След» первой инъекции сохраняется около 36 ч [491]. Это может быть связано как с перестройкой популяции гемопоэтических клеток, так и с некроветворными элементами ГИМ. При длительном введении гормона уровень эритропоэза за 4—5 дней стабилизируется [795, 796].

Увеличение в организме числа зрелых клеток приводит к выделению ими большего количества кейлонов и большему образованию в организме ингибиторов кроветворения, в конечном счете ограничивающих реакцию гемопоэтической ткани. Продукция ингибиторов пролиферации клетками крови зависит от вида животного: у крыс гранулоциты синтезируют их в большем количестве, у свиней — в меньшем. В гранулоцитах человека они не выявлены [380].

Таким образом, не вызывает сомнения, что при экстремальных воздействиях на организм регуляция кроветворения осуществляется двумя весьма динамичными, взаимосвязанными и дополняющими друг друга системами: дальноранговыми механизмами и ГИМ. Если первые играют важную роль в индукции регенераторных процессов, то второе определяет условия, в которых осуществляются пролиферация и дифференцировка клеток, и величину плацдарма кроветворения. Повреждение одной системы повышает значимость другой. Это положение можно проиллюстрировать на примере подострой бензольной интоксикации. В основе специфического гематотропного влияния бензола в диапазоне доз от сублетального до порога хронического действия лежат угнетение пролиферации дифференцированных гемопоэтических клеток, а также качественные нарушения в пролиферирующих клетках, обусловленные угнетением дыхания и окислительного фосфорилирования в митохондриях и связанным с этим нарушением биосинтетических процессов в кроветворных органах — угнетением синтеза ДНК и белка. Развитие бензольной гипоплазии сопровождается компенсаторным увеличением титра таких гемопоэтинов, как нейтрофилопоэтины и тромбопоэтины, но в результате поражения почек нет повышения выработки эритропоэтина [300]. На стволовые клетки бензол прямого действия не оказывает, так как после 45-минутной инкубации в гомологичной сыворотке крови, содержащей бензол в концентрации 100 мг %, или 1,0 г/л (доза, близкая к максимально возможной концентрации в органах темопоэза у людей и животных in vivo), костный мозг на селезенках облученных реципиентов образует меньше колоний ($7{,}3 \pm 1{,}0$ на 10^5 введенных кариоцитов, $P < 0{,}001$), чем в норме ($14{,}6 \pm 0{,}5$ на 10^5 кариоцитов), но столько же, как при инкубации в сыворотке без добавления бензола ($7{,}8 \pm 0{,}5$ на 10^5 кариоцитов). Исследования кроветворной ткани свидетельствуют о формировании нового типа ГИМ, для которого характерны повышенное содержание кислых ГАГов (в костном мозгу $76{,}0 \pm 3{,}74$ мг/г сухой массы, $P < 0{,}001$ при $4{,}9 \pm 0{,}49$ мг/г в контроле, а в селезенке $22{,}8 \pm 4{,}9$ мг/г, $P < 0{,}001$ при $1{,}98 \pm 0{,}2$ мг/г в контроле) и рост процента ретикулярных клеток, отличающихся большей, по сравнению с кроветворными клетками, резистентностью к бензолу. Абсолютное количество последних у мышей СВА возрастает в костном мозгу ($3{,}1 \pm 0{,}5 \cdot 10^5$ во всей бедрен-

ной кости у «бензольных» животных, $P < 0{,}01$, при $1{,}0 \pm \pm 0{,}3 \cdot 10^5$ у интактных), а в селезенке не изменяется, но за счет снижения клеточностей органа их процент в спленограмме возрастает ($16{,}6 \pm 1{,}2$ у «бензольных» животных при $9{,}0 \pm 1{,}0$ у контрольных, $P < 0{,}05$). Такие показатели характеризуют эритроидный тип ГИМ), так как на селезенках мышей с бензольной интоксикацией эритроидные колонии образуются в большей степени, а гранулоцитарные и мегакариоцитарные — в меньшей, чем в норме. То, что данный тип ГИМ поддерживает эритропоэз в условиях нарушенной выработки эритропоэтина при действии определенного экстремального фактора, подтверждается анализом миелограмм кроликов с различной реакцией кроветворной системы на одинаковую дозу бензола. Оказалось, что можно выделить две группы животных: кроликов с повышенной долей эритробластов в миелограмме, что свидетельствует о большей сохранности эритропоэза, и кроликов с пониженной долей эритробластов в миелограмме. У первых процент ретикулярных клеток выше ($9{,}0 \pm 1{,}0$), чем у вторых ($6{,}0 \pm 0{,}6$, $P < < 0{,}01$), но и у тех, и у других их больше, чем у интактных животных ($3{,}7 \pm 0{,}4\,\%$, $P < 0{,}001$). Бóльшую резистентность к бензолу эритропоэза по сравнению с гранулоцитопоэзом [361] можно объяснить особенностями ГИМ.

Так как и в норме доля ретикулярных клеток в селезенке выше, чем в костном мозгу, то, вероятно, с этим можно связать и хорошо известный факт преимущественного образования в селезенке эритроидных колоний, а в костном мозгу — гранулоцитарных при трансплантации КОЕ-С облученным реципиентам, бóльшую, чем в костном мозгу, активацию эритропоэза в селезенке при кровопотере [386].

До настоящего времени совершенно не изучен вопрос о связи между регуляцией кроветворения и продолжительностью экстремального воздействия на организм. Обусловлено это тем, что большинство исследований выполняется в лабораторных условиях, где чрезвычайно сложно создать экстремальные условия на длительный период (недели, месяцы, годы). Вместе с тем можно предположить, что едва ли механизмы аварийного регулирования окажутся достаточно эффективными при постоянном продолжительном действии того или иного фактора. Для решения этого вопроса весьма перспективными представляются исследования, выполняемые в условиях высокогорья. При длительном (2—2,5 мес) постоянном пребывании человека в условиях гипоксии (3200 м над ур. м) отмечаются фазовые изменения кроветворения. В первой декаде увеличивается содержание гемоглобина и количества эритроцитов в крови. В течение последующих дней эти показатели продолжают нарастать, достигая максимума на 20-й день. В следующие дни пребывания в условиях высокогорья они снижаются, но все же остаются на высоком уровне, а к 50-му дню адаптации достигают

фоновых величин, характерных для равнины [345]. На высотах до 3200 м преобладает прирост количества гемоглобина по сравнению с числом эритроцитов. Преимущественное увеличение гемоглобина — весьма полезная адаптивная реакция, вследствие которой увеличивается дыхательная поверхность крови без заметного нарастания количества эритроцитов. Увеличение гематокрита и вязкости крови создает дополнительную нагрузку на аппарат кровообращения [183, 184]. Любопытными оказались результаты определения фетального гемоглобина, показавшие, что на высоте 3200 м у людей отмечается явное увеличение его уровня [183]. Дополнительную информацию дают обследования аборигенов высокогорья Тянь-Шаня и Памира при подъеме их на большую высоту. У аборигенов, проживающих на высоте 1650 м, гематологические показатели не превышают нормы жителей равнины. На высоте 3200 м у них происходит увеличение содержания минорных фракций гемоглобина (A_2 и F). На высоте 3600 м резко увеличивается содержание фракций фетального гемоглобина, превышающего степень нарастания гемоглобина A_2 на данной высоте, что, очевидно, связано с появлением новых эритроидных клонов с дерепрессированным структурным геном фетального гемоглобина [184]. У адаптированных к гипоксии в течение 4—6 нед крыс наблюдаются ускорение сроков созревания ретикулоцитов, укорочение длительности жизни эритроцитов, снижение активности ацетилхолинэстеразы (АХЭ-азы), высокая скорость гликолиза и активность гликолитических ферментов, возрастание осмотической резистентности эритроцитов и повышенная устойчивость гемоглобина к щелочам [20]. Лейкоцитарная реакция также имеет фазовое течение. В первые дни адаптации животных содержание лейкоцитов в крови значительно повышается. Однако в дальнейшем, начиная с 15-го дня, их число уменьшается и достигает исходного уровня. Изменение лейкоцитарной формулы характеризуется повышением количества гранулоцитов в начальные сроки, нормализацией показателя к 20-му дню и снижением его ниже исходного уровня к 60-му дню [269]. Число тромбоцитов в крови также возрастает, достигая максимума на 20-й день, позднее прирост тромбоцитов уменьшается, и с 40-го дня пребывания на высоте их содержание полностью нормализуется [114].

При оценке костномозгового кроветворения в первые дни пребывания животных в горах обнаруживаются некоторое угнетение эритропоэза и усиление лейкопоэза. С 15-го дня развиваются эритроцитарная гиперплазия и некоторое торможение лейкопоэза [269]. До 48-го дня высокогорной адаптации количество мегакариоцитов в костном мозгу крыс увеличено, причем максимум увеличения приходится на 33-й день воздействия горного климата. В последующие более поздние сроки количество элементов мегакариоцитарного ряда уменьшается и к

60-му дню доходит до величин, характерных для равнинных условий. Через 4 и 7 мес наблюдается резкое уменьшение по сравнению с исходным количеством мегакариоцитарных элементов [249]. С 30-го дня пребывания в горах адаптивные изменения гематологических показателей приобретают относительную стабильность.

Изучение содержания гемопоэтинов в крови подопытных животных и людей показало, что под влиянием высокогорной гипоксии уровень эритропоэтина повышается и на 60-й день в 9 раз превышает исходные показатели. Концентрация лейкопоэтинов повышена на 5—10-й дни, а через 30—60 дней сыворотка приобретает лейкоцитозингибирующие свойства [269].

Приведенные данные свидетельствуют, что при продолжительном непрерывном действии экстремального фактора как сам гемопоэз, так и механизмы его регуляции имеют характерные черты, отличные от таковых при адаптации к кратковременному экстремуму. Это подтверждается особенностями реакции кроветворной ткани животных, адаптированных к хронической гипоксии на различные воздействия. При кровопотере в условиях высокогорья у адаптированных собак реакция костного мозга не столь интенсивна, а полное восстановление клеточного состава крови заканчивается гораздо раньше (на 5—6-й день), чем у неадаптированных животных (9—11-й день). При потере крови у адаптированных животных на фоне высокого титра эритропоэтина и гемопоэтическая активность сыворотки крови возрастает в меньшей степени (почти в 2 раза), чем у контрольных собак (в 6—7 раз по сравнению с исходным уровнем). У животных, находившихся в условиях высокогорья, повышенное содержание гемопоэтинов сохраняется 7—9 дней и после возвращения в прежние условия обитания. Однако в этот период они тяжелее переносят кровопотерю, и сроки восстановления клеточного состава крови затягиваются до 56 дней вместо 18 в контроле [270].

Изучение поражения кроветворения у мелких лабораторных животных и собак при их облучении в горных условиях на 3-, 15-, 25- и 33-и сутки адаптации показало, что уменьшение радиационного поражения гемопоэза обусловлено в начальный период увеличением интенсивности регенераторных процессов, а в поздний (30—35-е сутки) — возрастанием числа стволовых клеток в 2—4 раза [287].

Немногочисленные и отрывочные данные о регуляции кроветворения при продолжительном действии экстремального фактора на организм говорят о том, что для ее изучения необходимо использовать особые методические подходы.

Широкие перспективы для познания роли того или иного механизма в поддержании кроветворения открывают эксперименты с целенаправленным воздействием на различные звенья регулирующих гемопоэз систем. В экспериментальной и клини-

ческой гематологии уже давно применяется изменение титров гемопоэтинов путем введения препаратов (в частности, эритропоэтина) или определенными воздействиями на организм (гипоксией, гипербарической оксигенацией и т. д.). Допустимо, что такой путь возможен и для изменения ГИМ. Достигнуть эффекта можно введением животным как веществ, формирующих биохимическую основу ГИМ (нейраминовой кислоты и ее производных, уроновых кислот и их производных), так и препаратов, изменяющих их выработку в кроветворной ткани (диметилсульфоксида). Под влиянием последнего (в дозе 5 г/кг) у мышей содержание кислых ГАГов уже через 3 ч после его введения резко увеличивается в костном мозгу ($27{,}8 \pm 5{,}2$ мг/г, $P < 0{,}001$), селезенке ($24{,}5 \pm 5{,}00$ мг/г, $P < 0{,}001$) и сыворотке крови ($1{,}33 \pm 0{,}13$ г/л, $P < 0{,}05$). Нейтральные же увеличиваются только в селезенке ($10{,}1 \pm 0{,}47$ мг/г, $P < 0{,}001$) и сыворотке ($1{,}45 \pm 0{,}08$ г/л, $P < 0{,}01$). Таким образом, инъекция препарата экспериментальным животным довольно быстро вызывает у них изменение ГИМ, но возникает вопрос, как оно отражается на кроветворении. У мышей и крыс препарат стимулирует гранулоцитопоэз. В костном мозгу отмечаются снижение скорости эндогенного дыхания и критической концентрации кислорода, что указывает на определенные адаптивные сдвиги, обеспечивающие понижение чувствительности к экстремальным воздействиям при изменении кинетики дыхательной цепи по отношению к кислороду, а также гиперплазия гранулоцитарного роста и повышение митотической активности миелоидных клеток. Отсутствие эффекта в действии препарата на клетки костного мозга in vitro (по показателям энергетического обмена) указывает на связь гематологических сдвигов с гемопоэзиндуцирующим микроокружением.

Среди воздействий, изменяющих ГИМ, особое место занимает облучение организма. Объясняется это тем, что широко применяемая в экспериментальной гематологии методика Тилла и Маккулоха по колониеобразованию предполагает оседание КОЕ-С в облученную, т. е. измененную селезенку, но ничего не известно о характере этих изменений и их влиянии на дифференцировку клеток. Ведь преимущественная дифференцировка стволовых клеток в сторону эритропоэза в селезенке и гранулоцитопоэза в костном мозгу отражает различия в состоянии облученных, а не интактных органов. У мышей СВА, облученных дозой 4,5 Гр, в костном мозгу концентрация кислых ГАГов не изменяется до 4-х суток и остается такой же, как у необлученных животных, затем постепенно нарастает к 8-м суткам (в 5—6 раз превосходит исходный уровень). Содержание нейтральных вдвое возрастает к 4-м суткам, а на 8-е достигает величин меньших, чем в контроле. В селезенке количество кислых ГАГов постепенно нарастает с первых до 8-х суток при неизменных, характерных для интактных животных показателях

нейтральных ГАГов. Таким образом, в формировании ГИМ селезенки и костного мозга имеются явные различия.

С помощью определенных воздействий можно создавать заданный тип ГИМ. Для формирования гранулоцитопоэтического ГИМ весьма эффективным оказалось вызванное скипидаром асептическое воспаление. В динамике воспалительного процесса в костном мозгу концентрация кислых ГАГов постепенно увеличивается до конца 2-х суток с последующей стабилизацией показателя (на уровне $15{,}7 \pm 0{,}83$ мг/г), а концентрация нейтральных после незначительного возрастания на первые сутки прогрессивно падает. В селезенке отмечаются сходные процессы, но выражены они менее значительно. Эти изменения способствуют поддержанию гранулоцитопоэза. На селезенках мышей, использованных в качестве реципиентов костного мозга, на 4-е сутки асептического воспаления, когда в кроветворной ткани содержание кислых ГАГов повышено, образуется больше колоний, чем на селезенках неподготовленных животных ($20{,}3 \pm 0{,}97$ на 10^5 кариоцитов при $14{,}6 \pm 0{,}5$ на 10^5 клеток, $P < 0{,}001$). При гистологическом определении типов образующихся колоний выявляются увеличение процента гранулоцитарных ($41{,}7 \pm 1{,}3$ при $22{,}0 \pm 2{,}7$ у контрольных животных, $P < 0{,}001$) и уменьшение процента эритроидных ($46{,}4 \pm 1{,}75$ при $63{,}0 \pm 7{,}0$ в контроле, $P < 0{,}05$) без достоверных изменений мегакариоцитарных и смешанных колоний. При изучении структур, ответственных за изменение ГАГов в кроветворных органах, в опытах на кроликах установлено, что при воспалении в костном мозгу увеличение количества кислых ГАГов обусловлено жировыми клетками.

Формирование гранулоцитарного ГИМ может иметь свои особенности у различных видов животных. И у мышей, и у кроликов изменение ГАГов в селезенке приводит к одинаковым сдвигам в соотношении между различными группами. Коэффициент соотношения кислых и нейтральных увеличивается у мышей до 1,5 (при 0,37 у интактных животных), а у кроликов до 1,7 (при 0,54 в контроле). Однако если у мышей этот результат достигается увеличением в органе содержания кислых ГАГов без существенных отклонений показателей нейтральных, то у кроликов он определяется уменьшением количества нейтральных форм при неизменной величине кислых.

Для целенаправленного влияния на ГИМ можно использовать и другие упоминавшиеся ранее воздействия: кровопотерю, гипоксическую гипоксию, гипербарическую оксигенацию, бензольную интоксикацию.

Признание взаимодействия дальноранговых и короткоранговых механизмов в регуляции кроветворения при действии на организм экстремальных факторов ставит еще один вопрос: как это взаимодействие осуществляется? Очевидно, на него в значительной мере влияет природа экстремального фактора.

При воспалении формируется гранулоцитопоэтическое ГИМ. Одновременно в крови накапливаются гуморальные стимуляторы и ингибиторы лейкопоэза, отличные от КСФ и ингибитора роста КОЕ-К [780]. Их можно определить как при введении сыворотки интактным животным [81, 82], так и с помощью методики диффузионных камер [780, 781]. В данном случае ГИМ и гемопоэтины дополняют друг друга.

При экспериментальном инфаркте миокарда у кроликов, который первые 2 сут после перевязки венечной артерии характеризуется активацией гранулоцитопоэза (в периферической крови развивается нейтрофильный лейкоцитоз, в костном мозгу увеличивается число способных к делению клеток миелоидного ряда, повышается их статмокинетический индекс, активируются процессы дыхания и анаэробного гликолиза), также создается гранулоцитопоэтическое ГИМ (увеличена концентрация кислых ГАГов, обусловленная жировыми клетками, при незначительных изменениях нейтральных). Сыворотка же имеет ярко выраженные лейкоингибирующие свойства, и в результате к концу 3-х суток развивается гипоплазия гранулоцитарного ростка [346]. Следовательно, ГИМ и гуморальные регуляторы оказывают на кроветворение разнонаправленное действие.

При бензольной интоксикации выработка эритропоэтина нарушена и в кроветворной ткани образуется благоприятное для эритропоэза ГИМ, т. е. существует замещающий эффект.

Естественно, что взаимодействие дальноранговой и короткоранговой систем регуляции кроветворения не ограничивается перечисленными вариантами. Оно более сложно и многообразно. Однако пока не представляется возможным охарактеризовать все стороны проблемы, поскольку она находится на самых начальных этапах изучения. Можно лишь прийти к выводу, что при действии на организм экстремальных факторов включается целый каскад регулирующих кроветворение реакций, имеющих определенную последовательность, которая определяется особенностями экстремальных условий.

Глава 6

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ НОРМА КРОВЕТВОРЕНИЯ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОПОЭЗА ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ НА ОРГАНИЗМ

При изучении действия на организм экстремальных факторов норма морфофункциональных констант организма становится особенно актуальной. Прежде всего это касается гематологических показателей, отличающихся чрезвычайно высокой вариабельностью. Для объяснения последней уже достаточно давно сформулированы положения о возрастной и половой нормах. Относительно недавно в научную литературу вошли представления о сезонной и географической нормах, о суточных колебаниях состава крови. Все это позволило стандартизировать условия определения нормы гематологических параметров организма, однако не объяснило причин их различий, которые обращают на себя внимание даже при беглом знакомстве с литературой по экспериментальной и клинической гематологии. Более того, все перечисленные понятия не могут объяснить того факта, что лаборатории, получающие животных из одного и того же питомника, дают свои нормы, даже если находятся в одном географическом регионе. Последнее нашло отражение в понятии «лабораторная норма», или «норма данной лаборатории», которое также лишь констатирует различия, но не расшифровывает их причины. Выраженная вариабельность в содержании форменных элементов крови у здоровых людей послужила основанием для утверждения об индивидуальности физиологической нормы гематологических показателей [124]. И все-таки приведенных представлений явно недостаточно для понимания различий в гематологических константах, определяемых в разных лабораториях.

Многое становится объяснимым, если учесть, что исследователям и врачам приходится иметь дело с животными и людьми, находящимися в определенных экологических нишах. Последние могут быть как естественными, образованными в природных условиях обитания животных, так и искусственными, созданными в лабораторном виварии, и отличаются по температурному и радиационному фонам, по влажности, инсоляции, продолжительности светового дня, численности стада и многим другим трудно стандартизируемым показателям. Это позволяет выделить понятие экологической нормы физиологических функ-

ций организма, т. е. нормы, характерной для данной экологической ниши. Оно базируется на следующих положениях.

Особенности экологии животного и человека определяют характер физиологических функций организма и его морфологические характеристики, перемещение животного из одной экологической ниши в другую, отличную от первой, сопровождается изменением физиологических констант организма. В пользу выдвигаемого положения могут быть приведены данные по оценке морфофункциональных показателей различных популяций одного и того же вида животных. Например, даже такой простой морфологический показатель, как относительные размеры внутренних органов (весовой индекс, ‰), у рыжей полевки заметно колеблется в различных пунктах ареала обитания животного: для сердца он составляет от 5,0 ± 0,1 на юге Свердловской области [28] до 8,3 ± 0,2 в Удмуртии [91], для печени — от 50,8 ± 2,3 в Башкирии [352] до 82,9 ± 5,2 в Кузнецком Алатау [24], для почки — от 6,6 ± 0,4 в Оренбургской области [28] до 9,9 ± 0,3 в Удмуртии [91]. Эти колебания отмечаются даже у животных, обитающих в пределах одной области. Так, у той же рыжей полевки, обитающей в северной части Свердловской области, относительные размеры сердца, печени и почек составляют соответственно, ‰: 6,9 ± 0,2; 60,4 ± 2,2 и 7,0 ± 0,3, а у обитателей южной части 5,0 ± 0,1; 69,2 ± 1,7 и 7,0 ± 0,2 [28].

Морфофункциональные параметры рыжей полевки зависят и от общего репродуктивного состояния популяции. В годы интенсивного размножения средняя величина индекса селезенки характеризуется более высокими цифрами (6,4—12,3 ‰), чем при низком уровне репродукции (2,1—6,6 ‰). Важно подчеркнуть, что эта зависимость не связана с годовой динамикой массы тела и, следовательно, отражает реальные процессы, протекающие в организме грызунов как реакция на изменения состояния популяции, и общую экологическую обстановку [107]. Наименьшие значения индексов сердца, печени и почек у рыжей полевки и обыкновенной бурозубки обычно совпадают с годами, благоприятными по экологическим условиям, характеризующимися интенсивной репродукцией, ростом численности и сравнительно высокими показателями массы тела. В то же время Э. В. Ивантер с соавторами [107] отметили максимальные индексы в неблагоприятные годы, отличающиеся слабыми темпами размножения зверьков, низкой их численностью и соответственно минимальными размерами тела. Эти наблюдения позволили авторам сделать вывод об обратном соотношении между численностью зверьков и относительной величиной некоторых внутренних органов и предложить использовать определение указанных индексов и массы тела животного в качестве индикаторов состояния популяции.

Зависимость морфофункциональных показателей от числа

Таблица 16

Гематологические показатели некоторых видов полевок

Показатель	Туркестанская форма	Каракульская форма
Масса тела, г	28	27
Гемоглобин, г/л	153	157
Эритроциты, Т/л	5,317	5,770
Лейкоциты, Г/л	4,200	3,367
Содержание кариоцитов во всей бедренной кости	$21{,}93 \pm 0{,}36 \cdot 10^6$	$20{,}35 \pm 1{,}86 \cdot 10^6$
Клетки		
эритроидные	$5{,}26 \pm 0{,}17 \cdot 10^6$	$3{,}50 \pm 0{,}40 \cdot 10^6$
миелоидные	$14{,}80 \pm 0{,}16 \cdot 10^6$	$15{,}20 \pm 0{,}50 \cdot 10^6$
лимфоидные	$1{,}80 \pm 0{,}10 \cdot 10^6$	$1{,}65 \pm 0{,}05 \cdot 10^6$

животных в популяции или стаде подтверждается и в условиях лабораторного вивария. При нарушении сообщества крыс изъятием отдельных особей из клетки наблюдается ослабление процесса пролиферации эпителия роговицы экспериментальных животных [77, 283, 286].

Вполне понятно, что такие же закономерности имеют место и в системе крови, играющей важную роль в механизмах адаптации организма к условиям внешней среды и чутко реагирующей на различные воздействия, которым в течение жизни подвергается организм. Показатели крови существенно различны у большой песчанки, обитающей в северной и южной частях пустыни Кызылкум. У животных северной популяции содержание гемоглобина (141 г/л весной и 150 осенью), эритроцитов (4,9 Т/л весной и 5,6 осенью) и гематокрит (45,5 весной и 52,3 осенью) выше, чем у южных (гемоглобин: 136 весной, 133 г/л осенью; эритроциты: 2,5 весной и 3,3 Т/л осенью; гематокрит: 15,4 весной и 28,1 осенью). Из-за большой насыщенности гемоглобином каждого эритроцита у песчанок южной популяции содержание гемоглобина в крови представителей обеих зон мало различается. Не отличаются животные и по количеству лейкоцитов и лейкоцитарной формуле [200].

Для степных популяций малого суслика характерны сниженные показатели гематокрита, более низкое содержание лейкоцитов и гемоглобина, уменьшение концентрации гемоглобина в одном эритроците, а также в единице объема эритроцитов по сравнению с лесостепными популяциями [45].

Желтогорлые мыши, отловленные в Ленинградской области, имеют более высокие показатели содержания эритроцитов в крови (8,0—13,6 Т/л) по сравнению с мышами того же вида, отловленными в те же сроки под Киевом (7,2—13,2 Т/л), что свидетельствует о более высоком уровне дыхательной функции крови у северных форм [107].

По данным В. Н. Большакова с соавторами [29], имеются различия в гематологических показателях туркестанской и каракульской форм полевок (табл. 16). Обе относятся к горным видам. У каракульской формы в крови больше эритроцитов и меньше лейкоцитов, а в костном мозгу клеток эритроидного ряда, наоборот, меньше. Скорость отдачи кислорода кровью у каракульской полевки выше (13,6 мл $O_2 \cdot см^2/с$) по сравнению с туркестанской (12,3 мл $O_2 \cdot см^2/с$).

При исследовании синтетических процессов в костном мозгу найдено, что включение меченого тимидина выше у туркестанской формы как на миллион клеток ($3{,}15 \pm 0{,}51$ распадов в секунду при $1{,}85 \pm 0{,}01$ у каракульской полевки), так и на все клетки бедренной кости (64,02 распада в секунду у первой формы и 40,46 у второй). Общее время митотического цикла лимфоцитов тимуса у обеих форм одинаково, а цикла лимфоцитов селезенки продолжительнее у каракульской полевки ($36{,}0 \pm \pm 0{,}3$ ч при $28 \pm 0{,}2$ ч у туркестанской).

Таким образом, выделение экологической нормы для животных имеет достаточно оснований. Это понятие применимо и к человеку. Картина крови у людей в различных климатических условиях существенно различна. На юге у людей в возрасте 19—30 лет обнаружено большее количество эритроцитов, чем у живущих в других регионах [115].

Накоплен большой фактический материал и по изучению влияния высокогорья на эритроидный росток у человека [182, 558, 559, 671, 672]. У постоянных жителей, обитающих на высоте свыше 3500—4000 м, увеличены все основные показатели красной крови: гемоглобин, гематокрит, число эритроцитов, а также общий объем крови и плазмы. Между тем В. Б. Малкин и Е. Б. Гиппенрейтер [165], систематизируя литературные данные по показателям красной крови в различных горных районах мира, подчеркнули их неоднородность. Так, у людей и животных в горах Тянь-Шаня отмечаются весьма умеренные гематологические сдвиги по сравнению с живущими на Кавказе и Памире, причем наблюдается относительно бóльший прирост гемоглобина по сравнению с эритроцитами [4, 62, 182, 276]. Несходство гематологических показателей на одинаковых высотах в различных географических регионах обусловлено комплексным влиянием особенностей климата той или иной горной местности.

Эритроцитоз с повышением титра эритропоэтина и HbF, изменением метаболизма, а также гиперплазией костного мозга наблюдается и у северян [70, 150, 168—173]; при этом у жителей Севера в мембранах эритроцитов увеличено содержание общих липидов, фосфолипидов, неэстерифицированных жирных кислот, что создает предпосылки для усиления перекисного окисления липидов [172]. Повышены содержание гемоглобина и количество эритроцитов у эвенков по сравнению с жителями

средней полосы СССР [277]. У жителей Севера чаще встречаются железодефицитные состояния [30].

В холодных географических регионах также отмечается значительная вариабельность гематологических показателей: в Антарктиде у полярников станции «Восток» выявлено повышенное количество гемоглобина и эритроцитов [237, 273—275], а на станции «Мирный» у зимовщиков обнаружено отчетливое его снижение [78, 244]. У полярников обсерватории «Молодежная» также отмечено снижение показателей красной крови на протяжении зимовки [37], в то время как на станции «Модхейм» больших гематологических сдвигов не найдено [822]. У полярников Антарктиды уменьшается количество лейкоцитов на станциях «Модхейм» [822], «Молодежная» [37], «Мирный» [78], «Плато» [684], «Сайова» [685].

Даже в условиях Сибири (г. Ялуторовск) гематологические показатели — содержание гемоглобина, эритроцитов, лейкоцитов, лимфоцитов, моноцитов — у акклиматизирующихся лиц более низкие, чем у жителей европейской части СССР [296]. Лейкопения развивается и у жителей Крайнего Севера [31].

Еще более убедительный довод в пользу существования экологической нормы представляют определения гематологических показателей у людей в одном и том же географическом регионе. Так, в зимовочных коллективах обсерваторий «Мирный» и «Молодежная» наряду с отмеченным выше уменьшением количества гемоглобина и эритроцитов в другие периоды наблюдался, наоборот, эритроцитоз без заметного изменения гемоглобина [46].

Чрезвычайно важным представляется тот факт, что при перемещении животного или человека из одной экологической ниши в другую изменяется экологическая норма гематологических показателей. У северных оленей, перемещенных из мест естественного обитания (Кольский полуостров) в зону с умеренным климатом (Прибалтика), масса тела увеличивается на 12 %, при этом количество гемоглобина снижается на 40—50 %, объем циркулирующей крови уменьшается на 22,5 % [174]. При попадании животных одного вида из разных географических регионов в данную экологическую нишу у всех них должна установиться характерная для последней гематологическая норма. В этом плане представляет определенный интерес работа М. И. Куксовой [152], изучившей гематологические показатели у макак резусов, поступавших в питомник г. Сухуми из Китая, Индии и Вьетнама. У них отмечены низкие цифры общего количества эритроцитов в 1 мм^3 крови и гемоглобина по сравнению с животными основного стада. Цветовой показатель колебался от 0,6 до 0,9. В периферической крови обезьян из Вьетнама и Китая обычно содержались незрелые эритроциты (эритробласты, нормобласты, эритроциты с тельцами Жолли и базофильной зернистостью, полихроматофилы), установлен

анизопойкилоцитоз их. У индийских макак эти изменения менее выражены и ограничены наличием полихроматофилов и незначительным анизопойкилоцитозом эритроцитов. СОЭ у клинически здоровых обезьян колебалась от 1 до 9 мм/ч. У привозных обезъян отмечался лейкоцитоз со сдвигом формулы влево (до метамиелоцитов) и нейтрофилез. При завершении периода акклиматизации у 64 % обезьян гематологические показатели соответствовали таковым у животных основного стада.

Систематизируя в своей работе литературные данные о клеточном составе костного мозга обезьян, М. И. Куксова обращает внимание на большой размах в содержании клеток белого и красного ряда, однако вряд ли можно согласиться с объяснением этого факта методическими погрешностями, тем более, что, по собственным данным автора, поступающих в питомник обезьян следует разделить на три группы с учетом состояния красного ростка: животные с угнетенным эритропоэзом, с гиперплазией красного ростка и с «нормальной» миелограммой. Нельзя удовлетворительно объяснить этот факт только условиями транспортировки, питания, болезнями животных, поскольку отсутствуют данные о гематологических показателях у них в условиях среды их естественного обитания. Кроме того, против предлагаемого автором объяснения свидетельствует довольно большая продолжительность срока «нормализации» периферической крови и миелограммы, значительно превышающая время транспортировки животных. Уровень гемоглобина и эритроцитов достигал показателей, характерных для основного стада, лишь через 4 мес, сезонные колебания состава периферической крови появлялись через 2 года пребывания животных в питомнике, так что использовать их в эксперименте можно было только через 2—2,5 года после привоза. Таким образом, автор имела дело, скорее всего, не с восстановлением гемопоэза, а с установлением у животных новой для них экологической нормы, характерной для питомника г. Сухуми.

Это положение подтверждается наблюдениями над людьми [76, 175, 368]. По данным Г. Н. Наумова [204], у мужчин, переехавших в течение 5 сут из южных районов европейской части СССР в район юго-восточного Средиземноморья, содержание гемоглобина не изменилось в течение трехмесячного срока пребывания в условиях субтропиков. Заметное падение числа лейкоцитов на 3-й месяц пребывания там в основном произошло за счет снижения нейтрофилов (и особенно сегментоядерных форм) при отчетливом сдвиге формулы влево; уменьшалось также число лимфоцитов и моноцитов, а количество эозинофилов удваивалось. Нельзя не заметить, что в данном случае срок установления новой экологической нормы у человека близок к таковому у обезьян. Аналогичные данные получены Ю. М. Захаровым с соавторами [100].

Возвращение человека или животного в исходную экологи-

ческую нишу сопровождается возвратом гематологических показателей к прежним значениям. Н. Р. Деряпа и И. Ф. Рябинин [78] провели исследования крови полярников станции «Мирный» перед отъездом в экспедицию, в ходе зимовки (середина и конец), а также после экспедиции и отметили в период зимовки снижение числа эритроцитов и содержания гемоглобина, а после возвращения из экспедиции — нормализацию состава красной крови. Развивающаяся в условиях Антарктиды в обсерватории «Мирный» [78] и на станции «Плато» [684] нейтропения исчезает по возвращении полярников к привычным условиям жизни.

Таким образом, в настоящее время накоплен достаточно обширный фактический материал, который позволяет поставить вопрос о выделении понятия «экологическая норма кроветворения». Последнюю необходимо учитывать как экспериментаторам при стандартизации условий опыта, так и практическим врачам при оценке гематологических показателей здоровых и больных людей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ современной медико-биологической литературы показывает, что с конца 50-х гг. отмечается лавинообразное нарастание числа ежегодных публикаций, посвященных регуляции кроветворения. Этот процесс обусловлен прогрессом гематологии в области изучения стволовых кроветворных клеток, базирующимся на разработке методов клонирования стволовых клеток животных и человека. Развитие данного направления позволило достаточно обоснованно продемонстрировать участие некоторых гуморальных регуляторов в механизмах индукции и ингибиции гемопоэза и выделить точку их приложения к определенным классам кроветворных клеток. Однако эти исследования, как правило, касаются изучения какого-либо одного механизма регуляции или повреждения кроветворения и ограничены отдельными ростками гемопоэза или определенными классами клеток. При этом экстремальные воздействия рассматриваются как повреждающие. Между тем не вызывает сомнения, что некоторые понятия о регуляции гемопоэза, хорошо зарекомендовавшие себя в условиях нормы, мало приемлемы для объяснения механизмов регуляции системы крови при воздействии на организм экстремальных факторов. Можно, однако, утверждать, что такая регуляция должна быть многофакторной.

В настоящей книге предпринята попытка оценить кроветворную ткань как единую функциональную систему и выявить особенности ее функционирования в экстремальных условиях. С этих позиций регуляция кроветворения представляет собой каскад тесно связанных между собой, хорошо сбалансирован-

ных механизмов, как дальноранговых (гемопоэтины, ингибиторы кроветворения, продукты распада клеток крови, гормоны, нервная система и др.), так и локальных, которые следует рассматривать лишь в совокупности. Вычленение же одного или нескольких из общей системы неизбежно приводит к ошибочным заключениям.

Изменение гемодинамики в кроветворной ткани занимает существенное место в этом каскаде, о чем свидетельствует значительное увеличение числа функционирующих капилляров в костном мозгу при попадании организма в гипоксические условия. Однако в исследованиях регуляции гемопоэза этот механизм практически не учитывается.

Используя собственный опыт изучения патофизиологии экстремальных состояний и механизмов регенерации крови, мы пришли к заключению о важной роли в регуляции гемопоэза при экстремальных воздействиях на организм иммунологических механизмов, действие которых не ограничивается только разрушением клеток крови и взаимодействием с клетками-предшественниками (как при стрессе). Об этом, в частности, свидетельствует тот факт, что при воздействиях, создающих в тканях организма гипоксию, лимфоциты приобретают способность стимулировать эритропоэз. Данное свойство характерно только для живых лимфоцитов.

Представляется чрезвычайно важным и изменение состава межклеточной среды гемопоэтической ткани, который обусловлен как веществами, поступающими в нее с кровью, так и образуемыми клетками самой ткани. Среди них наибольший интерес представляют гликозаминогликаны, входящие в состав гемокаликса клеток и влияющие на функциональное состояние последних. Их содержание в кроветворной ткани заметно меняется при многих экстремальных воздействиях. Они образуются в самой этой ткани, но могут поступать в костный мозг и с кровью. При этом кислые ГАГы поддерживают гранулоцитопоэз, а нейтральные — эритропоэз. Данное направление может оказаться весьма перспективным как в плане выявления наиболее гемопоэтически активных веществ в каждой группе ГАГов, так и в поиске препаратов для коррекции нарушенного кроветворения. Определенный вклад в изменение состава межклеточной среды вносит и перекисное окисление липидов, также изменяющееся при экстремальных воздействиях на организм. Среди физиологически активных веществ следует назвать циклические нуклеотиды, простагландины, целый ряд метаболитов (например, сукцинат натрия, инозин и др.). Многие же составляющие экстрацеллюлярной жидкости кроветворной ткани (ферменты, ионы и др.) при экстремальных воздействиях вообще не изучались, а они должны существенно влиять на состояние гемопоэтических клеток и их чувствительность к индукторам.

Отличительная особенность большинства экстремальных факторов — их влияние на метаболизм тканей организма. Кроветворная ткань не составляет исключения. В то же время доказана тесная взаимосвязь между энергетическими и пластическими процессами. Это позволяет выделить еще один механизм регуляции гемопоэза — метаболический, в который следует включить все факторы, первично воздействующие на метаболизм клеток, что изменяет пролиферативную активность последних. Изменение метаболизма клеток осуществляется не только путем прямого действия на метаболические пути в клетке, но и за счет адекватной микроциркуляции ткани, обеспечения пластических процессов необходимыми предшественниками синтеза нуклеиновых кислот и белка. Возможно, метаболиты занимают важное место в механизмах взаимодействия между самими гемопоэтическими клетками, между кроветворными клетками и стромальными механоцитами, а также другими клетками кроветворных органов. Они освобождаются и из разрушающихся клеток.

Таким образом, регуляция кроветворения в экстремальных условиях представляет сложную многоступенчатую систему. Последовательность включения отдельных механизмов, их значимость в адаптации и компенсации определяется как видом экстремального воздействия, так и его продолжительностью.

При изучении действия на организм экстремальных факторов особенно актуальной становится проблема нормальных морфофункциональных констант организма. Существующие в настоящее время понятия видовой, половой, возрастной, географической норм гематологических показателей при проведении такого рода исследований оказываются недостаточными при оценке получаемых результатов. В связи с этим на основании литературных и собственных данных нами сформулировано понятие экологической нормы. Последнюю необходимо учитывать как экспериментаторам при стандартизации условий опыта, так и практическим врачам при оценке гематологических показателей здоровых и больных людей.

В расшифровке механизмов регуляции системы крови при экстремальных состояниях мы коснулись лишь небольшой части проблем, многие из которых еще ждут своего решения. Значительный прогресс в современной гематологии позволяет надеяться, что в ближайшем будущем появятся новые работы, способные значительно приблизить нас к раскрытию механизмов гемопоэза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов М. Г. Гематологический атлас. М.: Медицина, 1979. 280 с.
2. Абрамов М. Г. Гематологический атлас. М.: Медицина, 1985. 344 с.
3. Абрамов М. Г., Баранов Е. А., Суворова Л. А., Селидовкин Г. Д. Костный мозг.— В кн.: Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева и Ю. И. Лорие. М., 1979, с. 36—51.
4. Авазбакиева М. Ф. Влияние климата Казахстана и Киргизии на организм человека. Алма-Ата: Изд-во АН КазССР, 1958. 206 с.
5. Алесенко А. В. Изменение антиокислительной активности липидов в процессах клеточной пролиферации: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Черноголовка: МГУ им. М. В. Ломоносова, 1972. 19 с.
6. Алмазов В. А., Афанасьев Б. В., Зарицкий А. Ю. и др. Физиология лейкоцитов человека. Л.: Наука, 1979. 232 с.
7. Алмазов В. А., Афанасьев Б. В., Зарицкий А. Ю., Шишков А. Л. Лейкопении. Л.: Медицина, 1981. 240 с.
8. Алмазов В. А., Рябов С. И. Методы функционального исследования системы крови. Л.: Медгиз, 1963. 132 с.
9. Андриасян Э. С., Степанян Р. М., Григорьян Л. Г. Влияние удаления мозжечка на регенерацию кроветворения.— В кн.: Центральные механизмы компенсаторного восстановления функций. Ереван, 1983, с. 25—29.
10. Арипов У. А., Арустамов Д. Л., Хаитов Р. М. Клеточные основы иммунного ответа и иммунодепрессия. Ташкент: Медицина, 1976. 198 с.
11. Арутюнян Р. А., Маркосян В. С. Изучение лейкопоэтической активности плазмы методикой культуры костного мозга.— Биол. журн. Армении, 1968, т. 21, № 1, с. 107—110.
12. Афанасьев Б. В., Алмазов В. А. Родоначальные кроветворные клетки человека: физиология и патология. Л.: Наука, 1985. 204 с.
13. Ашкинази И. Я. Разрушение эритроцитов.— В кн.: Физиология системы крови. Физиология эритропоэза. Л., 1979, с. 274—334.
14. Бабаева А. Г. Регенерация и система иммуногенеза. М.: Медицина, 1985. 256 с.
15. Бала Ю. М., Ковалевская Н. П. Гранулоцитарный кейлон в норме, при остром, хроническом миелоидном лейкозах.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1981, т. 26, № 11, с. 14—18.
16. Бала Ю. М., Ковалевская Н. П. Значение кейлонов в терапии лейкозов.— Там же, № 12, с. 12—16.
17. Бала Ю. М., Лифшиц В. М., Немых В. Н. Кейлоны и антикейлоны в гематологии.— Там же, 1980, т. 25, № 8, с. 50—54.
18. Балаж А., Блажек И. Эндогенные ингибиторы клеточной пролиферации. М.: Мир, 1982. 304 с.
19. Баранов Е. А., Смирнов А. Н., Суворова Л. А. Методика трепанобиопсии подвздошной кости и грудины и ее значение в диагностике очаговых и генерализованных поражений костного мозга.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1973, т. 18, № 3, с. 55—58.
20. Барбашова З. И. Изменение свойств красных клеток крови в организмах, адаптированных к гипоксии разной длительности.— В кн.: Механизмы регуляции в системе крови. Красноярск, 1978, ч. 1, с. 155—156.
21. Баркова Э. Н. О механизме действия эритропоэтина на энергетический обмен костного мозга.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1972, т. 73, № 6, с. 15—18.

22. Баркова Э. Н. Влияние эритропоэтина на метаболизм эритробластических элементов костного мозга.— В кн.: Материалы симпозиума гуморальной регуляции кроветворения. Ереван, 1972, с. 15—16.

23. Баркова Э. Н. Субклеточные механизмы регуляции биоэнергетики в клетках-мишенях при стимуляции эритропоэза.— В кн.: Механизмы регуляции в системе крови. Красноярск, 1978, ч. 1, с. 48—49.

24. Башенина Н. В. Энергетический обмен и терморегуляция.— В кн.: Европейская рыжая полевка. М., 1981, с. 118—133.

25. Безин Г. И., Ромашко О. О. Изменение пролиферативной активности гемопоэтических стволовых клеток после адреналэктомии.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1980, т. 89, № 3, с. 326—327.

26. Безин Г. И., Хаитов Р. М., Мороз Б. Б. и др. Факторы, контролирующие рециркуляцию стволовых клеток. Сообщ. 2. Влияние АКТГ на миграцию стволовых кроветворных клеток из экранированного участка костного мозга у облученных мышей.— Радиобиология, 1975, вып. 15, № 2, с. 193—196.

27. Биоантиоксиданты в лучевом поражении и злокачественном росте / Е. Б. Бурлакова, А. В. Алесенко, Е. М. Молочкина и др. М.: Наука, 1975, 211 с.

28. Большаков В. Н. Материалы по сравнительному изучению географической изменчивости интерьерных признаков близких видов полевок.— Тр. Ин-та биологии УФАН СССР, Свердловск, 1965, вып. 38, с. 53—60.

29. Большаков В. Н., Ковальчук Л. А., Ястребов А. П. Энергетический обмен у полевок и его изменения в экстремальных условиях. Свердловск: УНЦ АН СССР, 1984. 116 с.

30. Брусованик Е. П., Марачев А. Г. Медицинская география железодефицитных состояний в условиях Севера СССР.— В кн.: Методологические основы медицинской географии: Тез. докл. VI Всесоюз. конф. Ленинград, октябрь, 1983. Л., 1983, с. 149—150.

31. Булыгин Г. В., Захарова Л. Б. Влияние климато-географических факторов Крайнего Севера на энзиматический статус лейкоцитов крови.— В кн.: Природа и хозяйство Севера. Мурманск, 1985, № 13, с. 57—62.

32. Бурлакова Е. Б., Джалябова М. И., Гвахария В. О. и др. Влияние липидов мембран на активность ферментов.—В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982, с. 113—141.

33. Бурлакова Е. Б., Пальмина Н. П. Регуляторная функция мембран при злокачественном росте.— Вестн. АМН СССР, 1982, № 3, с. 74—85.

34. Бутенко З. А. Стволовые кроветворные клетки и лейкоз. Киев: Наук. думка, 1978. 182 с.

35. Бутенко З. А., Глузман Д. Ф., Зак К. П. и др. Цитохимия и электронная микроскопия клеток крови и кроветворных органов. Киев: Наук. думка, 1974. 248 с.

36. Василенко А. М., Захарова Л. А., Белоусова О. И. Влияние аурикулярной электростимуляции на продукцию миелопептидов и ранние реакции клеточных популяций системы крови при иммобилизационном стрессе.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1985, № 5, с. 26—30.

37. Венценосцев Б. Б. Состояние системы крови у полярников во время зимовки на станции Молодежной.— В кн.: Медицинские исследования в арктических и антарктических экспедициях. Л., 1971, с. 177—181.

38. Вогралик В. Г. Работы русских ученых по нервной регуляции системы крови. Горький, 1953. 63 с.

39. Войткевич В. И., Волжская А. М., Мясников А. П. Об ингибиторе эритропоэза при гипероксии.— В кн.: Материалы симпозиума гуморальной регуляции кроветворения. Ереван, 1972, с. 22—23.

40. Волжская А. М. К вопросу об ингибиторе эритропоэза при экспериментальной посттрансфузионной полицитемии.— Там же, с. 23.

41. Волжская А. М., Клястова О. В., Сильченко Н. Н. Влияние ингибитора эритропоэза на образование селезеночных колоний у мышей.— В кн.: Механизмы регуляции в системе крови. Красноярск, 1978, ч. 1, с. 120—121.

42. Воробьев А. И., Бриллиант М. Д. Патогенез и терапия лейкозов. М.: Медицина, 1976. 343 с.
43. Воробьев А. И., Бриллиант М. Д., Чертков И. Л. Современная схема кроветворения и возможные мишени гемобластозов.— Терапевт. арх., 1981, т. 53, № 9, с. 3—14.
44. Гаврилов О. К., Козинец Г. И., Черняк Н. Б. Клетки костного мозга и периферической крови. М.: Медицина, 1985. 288 с.
45. Гайченко В. А., Филипчук Н. С. Некоторые закономерности географической изменчивости гематологических показателей и кариотип малого суслика Украины.— В кн.: Эколого-физиологические исследования в природе и эксперименте. Фрунзе, 1977, с. 102—104.
46. Гаршенин В. Ф. О состоянии красной крови в организме полярников в прибрежных антарктических станциях.— В кн.: Акклиматизация человека в условиях полярных районов. Л., 1969, с. 74—75.
47. Глузман Д. Ф. Диагностическая цитохимия гемобластозов. Киев: Наук. думка, 1978. 216 с.
48. Голованов С. А. Липидный состав миелокариоцитов при стимуляции и угнетении эритропоэза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л.: НИИ экспериментальной медицины АМН СССР, 1978. 17 с.
49. Головистиков И. Н., Бляхер М. С., Зыков Ю. В. Влияние антилимфоцитарной сыворотки на передифференцировку кроветворных стволовых клеток сингенными лимфоцитами.— Докл. АН СССР, 1972, т. 204, № 4, с. 980—982.
50. Головистиков И. Н., Петров Р. В., Хаитов Р. М. Роль лимфоцитов в передифференцировке стволовых кроветворных клеток.— Там же, 1970, т. 194, № 5, с. 1208—1210.
51. Гольдберг Д. И. Очерки гематологии (Кроветворение и нервная система). Томск, 1952. 231 с.
52. Гольдберг Д. И., Запускалов В. И. Механизмы острой лейкоцитарной реакции. Томск, 1957. 149 с.
53. Гольдберг Е. Д. Материалы о биологической роли ретикулярных клеток костного мозга при острой лучевой болезни. Томск, 1967. 95 с.
54. Гольдберг Е. Д., Дыгай А. М., Карпова Г. В. Роль лимфоцитов в регуляции гемопоэза. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1983. 159 с.
55. Горбунова Н. А. Постгеморрагический эритродиерез, его механизмы и значение для регенерации крови (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: Ин-т нормальной и патологической физиологии АМН СССР, 1971. 30 с.
56. Горизонтов П. Д. Роль лимфоидной ткани в процессах восстановления.— В кн.: Механизмы нарушения и восстановления функций организма при некоторых патологических процессах. Тбилиси, 1972, с. 60—62.
57. Горизонтов П. Д. Лимфоидная ткань и неспецифическая резистентность организма.— Арх. патологии, 1976, т. 38, № 3, с. 3—13.
58. Горизонтов П. Д. Стресс. Система крови в механизме гомеостаза. Стресс и болезни.— В кн.: Гомеостаз. М., 1976, с. 428—458.
59. Горизонтов П. Д., Белоусова О. И., Федотова М. И. Стресс и система крови. М.: Медицина, 1983. 240 с.
60. Горизонтов П. Д., Федотова М. И. Роль лимфоидных клеток в постлучевой регенерации кроветворения у крыс.— В кн.: Стимуляция и нормализация кроветворения при лучевой болезни. Душанбе, 1974, с. 6—7.
61. Горизонтов П. Д., Федотова М. И., Гудим В. И., Белоусова О. И. Сопоставление ранних реакций системы крови у крыс на иммобилизацию, воздействие гипоксической гипоксии и введение эритропоэтина.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1977, № 3, с. 44—49.
62. Гринштейн Б. Я. О динамике изменения периферической крови при адаптации человека к высокогорью Памира.— Учен. зап. Кабардино-Балкар. ун-та, Нальчик, 1966, № 33, с. 92—93.
63. Громыхина Н. Ю., Козлов В. А. Взаимоотношения между клетками РЭС и стволовыми кроветворными элементами.— В кн.: Механизмы регуляции в системе крови. Красноярск, 1978, ч. 1, с. 7—8.

64. Груздев Г. П., Вялова Н. А., Суворова Л. А., Щербова Е. Н. Проблема пространственного распределения созревающих кроветворных клеточных элементов.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1982, т. 27, № 9, с. 54—57.
65. Груздев Г. П., Гордеева А. А., Иванова Г. А., Щербова Е. Н. О функциональной мозаичности костного мозга.— Там же, 1980, т. 25, № 5, с. 36—39.
66. Груздев Г. П., Иванова Т. А., Гордеева А. А., Щербова Е. Н. К проблеме функциональной мозаичности костного мозга («пульсирующий» клон).— В кн.: Механизмы регуляции в системе крови. Красноярск, 1978, ч. 1, с. 19.
67. Груздев Г. П., Щербова Е. Н., Гордеева А. А., Иванова Т. А. К проблеме «функциональной мозаичности» костного мозга.— Цитология, 1982, т. 24, № 10, с. 1244—1248.
68. Гудим В. И. Эритропоэтин и тормозящие эритропоэз факторы в норме, при гипопластической и нефрогенной анемии (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: ЦНИИ гематол. и перелив. крови МЗ СССР, 1983. 35 с.
69. Гудим В. И. Роль гуморальных регуляторов в регуляции эритропоэза.— Гематология и трансфузиология, 1984, № 1, с. 42—48.
70. Гудим В. И., Марачев А. Г., Иванова В. С., Москалева Г. П. Уровень эритропоэтина у жителей Севера.— В кн.: II Всесоюзный съезд гематологов и трансфузиологов: Тез. докл. (15—18 октября 1985 г., Львов). М., 1985, с. 144.
71. Гудим В. И., Москалева Г. П. Ингибитор эритропоэза в условиях посттрансфузионной полицитемии у крыс.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1976, № 2, с. 47—51.
72. Гудим В. И., Москалева Г. П., Корецкая Т. И. и др. Получение стандарта эритропоэтина С и изучение его активности.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1971, т. 16, № 10, с. 48—49.
73. Гудим В. И., Сигалла П., Дево З. и др. Клиническое значение средних молекул в патогенезе нефрогенной анемии.— Терапевт. арх., 1983, № 6, с. 78—82.
74. Гудим В. И., Сукиасова Т. Г., Москалева Г. П. и др. Влияние средних молекул уремической сыворотки на пролиферативную активность эритроидных клеток.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1982, т. 27, № 2, с. 37—39.
75. Гусенова Ф. М. Действие ядерной фракции гранулоцитов и лимфоцитов на гемопоэз интактных крыс.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1976, № 4, с. 50—53.
76. Девойно Л. В., Елисеева Л. С., Чейдо М. А. и др. Т- и В-лимфоциты крови у людей в процессе адаптации к новым климато-географическим условиям.— Изв. СО АН СССР. Сер. биол. наук, 1979, № 15/3, с. 135—141.
77. Денисов А. Б. Влияние изменений численности стада на пролиферацию эпителия роговицы у крыс.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1984, № 1, с. 66—67.
78. Деряпа Н. П., Рябинин И. Ф. Адаптация человека в полярных районах земли. Л.: Медицина, 1977. 294 с.
79. Дешевой Ю. Б. Влияние ацетилхолина на миграцию зрелых эозинофилов из костного мозга в циркулирующую кровь.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1985, № 5, с. 48—50.
80. Дешевой Ю. Б., Горизонтов П. Д. Влияние препаратов, действующих преимущественно в области периферических М-холинореактивных систем, на эозинофилы костного мозга.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1982, т. 94, № 11, с. 61—63.
81. Долгина З. М. Изменение лейкопоэтической активности сыворотки крови собак при асептическом воспалении.— В кн.: Современные проблемы гематологии и переливания крови. М., 1970, вып. 41, с. 189—193.
82. Долгина З. М. Лейкопоэтические свойства крови при асептиче-

ском воспалении: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: ЦНИИ гематол. и перелив. крови МЗ СССР, 1972. 16 с.
83. Долгина З. М., Кахетелидзе М. Г. К механизму усиления лейкопоэза при асептическом воспалении.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1972, № 1, с. 36—39.
84. Дубынин В. Н., Нефедов В. П. Изменение некоторых показателей энергетического метаболизма костного мозга при стимуляции эритропоэза.— Там же, 1977, № 2, с. 52—56.
85. Дыгай А. М. Роль лимфоидной ткани в регуляции миелопоэза при экстремальных воздействиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск: Томск. гос. мед. ин-т, 1985. 33 с.
86. Дыгай А. М., Гольдберг Е. Д. О роли лимфоцитов в регуляции эритропоэза.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1982, т. 27, № 2, с. 39—42.
87. Дыгай А. М., Гольдберг Е. Д., Агафонов В. И. Регенерация гемопоэза в условиях облученного организма.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1983, т. 96, № 11, с. 102—103.
88. Дыгай А. М., Гольдберг Е. Д., Козлов Ю. А. и др. О некоторых механизмах стимуляции Т-лимфоцитами эритропоэза в условиях локального облучения организма.— Там же, 1984, т. 97, № 8, с. 234—236.
89. Дыгай А. М., Гольдберг Е. Д., Колмогорова Л. А. К механизму регенерации эритропоэза в условиях локального облучения костного мозга.— Радиобиология, 1983, т. 23, № 3, с. 349—353.
90. Дыгай А. М., Гольдберг Е. Д., Мелик-Гайказян Е. В. К природе и биологической роли лимфоцитоза, развивающегося в кроветворной ткани костного мозга при его локальном облучении.— Там же, 1981, т. 21, № 6, с. 873—878.
91. Евдокимов Г. Н. Исследования механизмов восстановления численности искусственно разреженной популяции грызунов лесного биоценоза.— В кн.: Популяционная экология и изменчивость животных. Свердловск, 1979, с. 84—95.
92. Епифанова О. И., Терских В. В., Полуновский В. А. Активные метаболические процессы в покоящихся клетках.— Цитология, 1982, т. 24, № 11, с. 1259—1273.
93. Епифанова О. И., Терских В. В., Полуновский В. А. Покоящиеся клетки. М.: Наука, 1983. 176 с.
94. Журавкин И. Н. Эритропоэтин как регулирующий фактор антителогенеза.— В кн.: Регуляция иммунного гомеостаза. Л., 1982, с. 141—143.
95. Журавлев А. И. Развитие идей Б. Н. Тарусова о роли цепных процессов в биологии.— В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982, с. 3—36.
96. Журавлева Н. В. Антителообразование и ингибиция антител при кровопусканиях. М.: Медицина, 1979. 104 с.
97. Захаров Ю. М. Экспериментальные исследования авторегуляции эритрона: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Свердловск: Свердл. гос. мед. ин-т, 1974. 31 с.
98. Захаров Ю. М. О роли центрального макрофага эритробластического островка в регуляции эритропоэза.— В кн.: Кроветворные клетки-предшественники в механизмах повреждения и компенсации системы крови при действии на организм экстремальных факторов: Тез. докл. к симпозиуму. Челябинск, 1986, с. 21.
99. Захаров Ю. М., Мельников И. Ю. О роли межклеточных взаимодействий в регуляции эритропоэза.— Успехи соврем. биологии, 1984, вып. 98, № 1, с. 60—72.
100. Захаров Ю. М., Яцковский А. Н., Панкратова Л. и др. Об изменении состава белой крови у лиц, длительно пребывающих в жарком влажном климате.— В кн.: Факторы естественного иммунитета при различных физиологических и патологических состояниях. Челябинск, 1979, вып. 6, с. 80—83.
101. Зимин Ю. И. Увеличение количества гемопоэтических родоначаль-

ных клеток у мышей в начальный период стресс-реакции.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1974, т. 78, № 12, с. 17—19.
102. Зимин Ю. И., Федотова М. И. Количественная характеристика феномена ускорения регенерации крови при трансплантации тимоцитов.— Там же, 1975, т. 80, № 7, с. 28—30.
103. Зимин Ю. И., Хаитов Р. С. Миграция Т-лимфоцитов в костный мозг в начальный период стресс-реакции.— Там же, № 12, с. 68—70.
104. Зиновьев Ю. В. Изучение механизма действия эритропоэтина на энергетический обмен костного мозга.— Вопр. мед. химии, 1976, № 1, с. 14—16.
105. Зудин В. С., Балдин Ю. П., Баркова Э. Н., Колпаков В. В. О нейрогуморальных звеньях регуляции гемопоэза.— В кн.: Материалы I Всесоюзного съезда патофизиологов. М., 1970, с. 396—397.
106. Зяблицкий В. М., Масленникова Р. Л., Романовская В. Н. Влияние кровопотери на миграцию стволовых кроветворных клеток у мышей.— Радиобиология, 1982, т. 22, № 5, с. 680—682.
107. Ивантер Э. В., Ивантер Т. В., Туманов И. Л. Адаптивные особенности мелких млекопитающих. Л.: Наука, 1985. 318 с.
108. Игнатьева Г. А., Манько В. М., Руднева Т. Б. Инактивация стволовых клеток аллогенными лимфоцитами: конкуренция между T_1- и T_2-субпопуляциями.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1977, т. 83, № 6, с. 709—711.
109. Идельсон Л. И. Аутоиммунные гемолитические анемии.— В кн.: Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева и Ю. И. Лорие. М., 1979, с. 436—437.
110. Идельсон Л. И. Парциальная красноклеточная аплазия (Аутоиммунная гемолитическая анемия с антителами к эритроцитам костного мозга).— В кн.: Руководство по гематологии. В 2-х т. / Под ред. А. И. Воробьева. М., 1985, т. 2, с. 111—115.
111. Идельсон Л. И., Дидковский Н. А., Ермильченко Г. В. Гемолитические анемии. М.: Медицина, 1975. 288 с.
112. Идельсон Л. И., Жуковская Е. Д., Радзивиловская Э. Г. К вопросу о механизме эритропоэтического действия кобальта при анемии.— В кн.: Патофизиология эритропоэза (симпозиум по эритропоэтинам): Тр. VII конф. Урал. межобластного общества патофизиологов 1—3 июля 1964 г. Свердловск, 1965, с. 115—120.
113. Илюхин А. В., Зубенкова Э. С., Кахетелидзе М. Г. Лейкопоэз.— В кн.: Нормальное кроветворение и его регуляция / Под ред. Н. А. Федорова. М., 1976, с. 458—488.
114. Исабаева В. А., Пономарева Т. А. Система свертывания крови в процессе горной адаптации и реадаптации.— В кн.: Сборник научных работ Киргизского медицинского института. Фрунзе, 1976, вып. 110, с. 77—87.
115. Исабаева В. А., Пономарева Т. А. Кровь и ее функция в адаптации.— В кн.: Экологическая физиология животных. Ч. II. Физиологические системы в процессе адаптации и факторы среды обитания. Л., 1981, с. 5—67.
116. Истаманова Т. С. Очерки по функциональной гематологии. Л.: Медгиз, 1963. 231 с.
117. Истаманова Т. С., Алмазов В. А., Канаев С. В. Функциональная гематология. Л.: Медицина, 1973. 312 с.
118. Кабаков Е. Н., Коноплянников А. Г. Влияние адреналэктомии на колониеобразование в селезенке облученных мышей.— Радиобиология, 1972, т. 12, № 2, с. 205—209.
119. Казначеев В. П., Пестовская Л. Г., Скальская Е. А. Изучение гемолиза эритроцитов в связи с влиянием гепарина.— В кн.: Вопросы биофизики, биохимии и патологии эритроцитов. Красноярск, 1960, с. 251—256.
120. Кан Е. Л. Нервная регуляция эритроцитарного равновесия (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л.: Ин-т физиологии им. И. П. Павлова АН СССР, 1971. 40 с.
121. Каримова Г. Г., Плоткин В. Я. Эритропоэз и синтез ДНК

эритроидными клетками костного мозга больных хроническим диффузным гломерулонефритом.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1972, т. 17, № 10, с. 22—25.

122. Касавина Б. С., Зенкевич Г. Д. Теоретическое (экспериментальное) обоснование клинического использования мукополисахаридных и мукополисахаридазных препаратов в качестве стимуляторов регенерации.— Эксперим. хирургия и анестезиология, 1966, № 5, с. 62—63.

123. Кассирский И. А., Алексеев Г. А. Клиническая гематология. 4-е изд. М.: Медицина, 1970. 800 с.

124. Кассирский И. А., Денщикова Д. И. Физиологические нормы лейкоцитов и проблема *Leucopenia innocens*. М.: Медицина, 1974. 143 с.

125. Каулен Д. Р., Голованова Т. А. Влияние антиселезеночной сыворотки на стволовые клетки гемопоэтической ткани.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1970, т. 69, № 4, с. 85—88.

126. Каулен Д. Р., Голованова Т. А., Пятыхина Д. П., Хоробрых В. В. Угнетение стволовых гемопоэтических клеток сингенными лимфоцитами.— Там же, 1974, т. 77, № 2, с. 64—67.

127. Кахетелидзе М. Г. Гемопоэтины в условиях нормы и патологии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: ЦНИИ гематол. и перелив. крови МЗ СССР, 1965. 28 с.

128. Кахетелидзе М. Г. Лейкопоэтины (обзор литературы).— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1970, № 5, с. 83—91.

129. Кахетелидзе М. Г., Долгина З. М. Метод определения лейкопоэтинов (гранулоцитопоэтинов).— Пробл. гематологии и переливания крови, 1971, т. 16, № 2, с. 53—55.

130. Кахетелидзе М. Г., Долгина З. М. О месте образования лейкопоэтинов у собак при асептическом воспалении.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1972, т. 73, № 3, с. 23—26.

131. Кахетелидзе М. Г., Долгина З. М., Шлыгин А. Н., Дубровская Р. М. Лейкопоэтины при асептическом воспалении.— В кн.: Материалы I Всесоюзного съезда патофизиологов. Баку, 1970, с. 398—399.

132. Кахетелидзе М. Г., Осеченская Г. В., Полякова М. П. и др. Гуморальные факторы в регуляции лейкопоэза в условиях нормы и патологии.— В кн.: Материалы симпозиума гуморальной регуляции кроветворения. Ереван, 1972, с. 42—43.

133. Кахетелидзе М. Г., Пригожина Т. А., Гусенова Ф. М. и др. Гуморальная регуляция лейкопоэза.— В кн.: Механизмы повреждения резистентности, адаптации и компенсации: Тез. докл. II Всесоюз. съезда патофизиологов. Ташкент, 1976, т. I, с. 371—372.

134. Кахетелидзе М. Г., Федоров Н. А., Курбанова Г. Н., Пригожина Т. А. Действие продуктов распада гранулоцитов на гранулоцитопоэз.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1980, т. 25, № 8, с. 31—36.

135. Кинетические аспекты гемопоэза / Под ред. Г. И. Козинца и Е. Д. Гольдберга. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1982. 311 с.

136. Кисляк Н. С., Ленская Р. В. Клетки крови у детей в норме и патологии. М.: Медицина, 1978. 256 с.

137. Козинец Г. И., Быкова И. А. Эффективный и неэффективный эритропоэз и его клиническое значение.— Сов. медицина, 1980, № 11, с. 76—78.

138. Козлов В. А., Журавкин И. Н., Цырлова И. Г. Стволовая кроветворная клетка и иммунный ответ. Новосибирск: Наука, 1982. 220 с.

139. Козлов В. А., Колесникова С. М., Коковихина Л. В. и др. Влияние тимэктомии на образование эндогенных колоний кроветворных клеток в селезенке мышей разных линий.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1973, т. 73, № 5, с. 76—78.

140. Козлов В. А., Колесников С. М., Михайлов А. М. Влияние клеток тимуса на пролиферацию стволовых кроветворных клеток мышей родительской линии в селезенке реципиентов — гибридов первого поколения.— Там же, 1974, т. 77, № 6, с. 98—99.

141. Козлов В. А., Лозовой В. П., Журавкин И. Н. Антите-

логенез и миграция В-клеток костного мозга в селезенку у мышей в условиях стимуляций и подавления эритропоэза.— Там же, 1977, т. 83, № 3, с. 303—305.
142. Козлов Ю. П. Структурно-функциональные аспекты перекисного окисления липидов в биологических мембранах.— В кн.: Липиды. Структура, биосинтез, превращения и функции. М., 1977, с. 80—93.
143. Колпаков В. В. Влияние хлористого бария на продукцию гуморальных факторов, стимулирующих лейкопоэз.— Патол. физиология и экспериментальная терапия, 1970, № 6, с. 64—66.
144. Колпаков В. В. Влияние лейкопоэтинов на миелопоэз и функциональную активность лейкоцитов.— В кн.: Вопросы реактивности физиологических систем организма. Свердловск, 1972, с. 73—76.
145. Колпаков В. В., Дыба В. Н. Влияние лейкопоэтинов на миелопоэз и функциональную способность лейкоцитов у интактных животных и у животных с экспериментальной лейкопенией.— В кн.: Материалы симпозиума гуморальной регуляции кроветворения. Ереван, 1972, с. 46—47.
146. Кольс О. Р., Ревин В. В., Свердлова Е. А., Федоров Г. Е. Участие антиоксидантов в регуляции процесса распространения возбуждения.— В кн.: Биоантиокислители в регуляции метаболизма в норме и патологии. М., 1982, с. 100—113.
147. Кондрашова М. Н. Выяснение и наметившиеся вопросы на пути исследования регуляции физиологического состояния янтарной кислоты.— В кн.: Терапевтическое действие янтарной кислоты. Пущино, 1976, с. 8—31.
148. Конышев В. А. Стимуляторы и ингибиторы роста органов и тканей животных. М.: Медицина, 1974. 192 с.
149. Крупчатникова Т. Е. О стимулирующем действии лейкопоэтинов сыворотки на пролиферативную активность клеток костного мозга.— В кн.: Современные проблемы гематологии и переливания крови. М., 1970, вып. 41, с. 109—110.
150. Кузнецова В. М., Добродеева Л. К. Влияние климато-географических особенностей Севера на гематологические показатели у больных гепатитом.— Тр. Ленингр. сан.-гигиен. мед. ин-та, 1981, вып. 141, с. 50—53.
151. Кузник Б. И., Скипетров В. П. Форменные элементы крови, сосудистая стенка, гемостаз и тромбоз. М.: Медицина, 1974. 308 с.
152. Куксова М. И. Кроветворная система обезьян в норме и патологии. М.: Медицина, 1972. 126 с.
153. Куратовская З. Гемопоэтические препараты, выделяемые из плазмы крови при ее фракционировании.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1966, т. 11, № 7, с. 46—53.
154. Кусень С. И., Стойка Р. С. Молекулярные механизмы в действии полипептидных факторов роста. М.: Наука, 1985. 240 с.
155. Левин Г. Я., Шереметьев Ю. А. Роль N-ацетилнейраминовой кислоты и отрицательного заряда эритроцитов в их агрегации.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1981, т. 26, № 6, с. 6—8.
156. Лесков В. П., Чередеев А. Н., Соловьев В. В. Выделение супрессорных факторов лимфоцитами мышей при контакте с сингенными и ксеногенными эритроцитами.— Бюл. эксперим, биологии и медицины, 1977, т. 83, № 3, с. 308—310.
157. Лесников В. А., Исаева Е. Н. Взаимосвязь ЦНС и костного мозга: влияние повреждения гипоталамуса на колониеобразование у мышей.— В кн.: Нейрогуморальная регуляция иммунного гомеостаза: Тез. докл. IV Всесоюз. симпоз. «Регуляция иммунного гомеостаза» 5—7 мая 1986 г., г. Суздаль. Л., 1986, с. 12—13.
158. Линг Н. Р. Стимуляция лимфоцитов. М.: Медицина, 1971. 268 с.
159. Лиховецкая З. М., Федоров Н. А., Львович А. И. и др. Гемопоэз животных при разрушении ядер заднего отдела гипоталамуса.— В кн.: Повреждение и регуляторные процессы организма. М., 1982, с. 183.
160. Лузанов В. М. Влияние экзогенной ДНК на эритропоэтинчувствительные клетки.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1974, т. 78, № 10, с. 94—96.

161. Лузанов В. М. Влияние высокомолекулярной ДНК на стволовые кроветворные клетки здоровых и облученных животных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск: Челяб. гос. мед. ин-т, 1977. 20 с.

162. Лысенко Н. К., Бушкович В. И., Привес М. Г. Учебник нормальной анатомии человека. Л.: Медгиз, 1958. 784 с.

163. Мажуга П. М. Кровеносные капилляры и ретикуло-эндотелиальная система костного мозга. Киев: Наук. думка, 1978. 192 с.

164. Макеев О. Г. Влияние метаболитов на гемопоэз при экстремальных воздействиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск: Челяб. гос. мед. ин-т, 1981. 22 с.

165. Малкин В. Б., Гиппенрейтер Е. Б. Острая и хроническая гипоксия. М: Наука, 1977. 315 с. (Проблемы космической биологии; Т. 35).

166. Манько В. М., Петров Р. В., Сидорович И. Г., Краскина Н. А. Использование антилимфоцитарной сыворотки с целью определения времени, необходимого для инактивации лимфоцитами аллогенных стволовых клеток.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1973, т. 76, № 9, с. 81—83.

167. Манько В. М., Швец В. Н. Учет колониеобразующей способности стволовых клеток и их инактивации аллогенными лимфоцитами методом гистологических срезов селезенки облученных реципиентов.— Радиобиология, 1972, т. 12, № 2, с. 199—204.

168. Марачев А. Г. Эритропоэз и его регуляция у жителей Севера.— Физиология человека, 1977, т. 3, № 6, с. 1046—1049.

169. Марачев А. Г. Географическая патология и некоторые вопросы медицинской географии аномалий кроветворения на Севере СССР.— В кн.: Методологические основы медицинской географии: Тез. докл. VI Всесоюз. конф., Ленинград, октябрь 1983 г. Л., 1983, с. 95.

170. Марачев А. Г. Морфофункциональная характеристика эритрона у жителей Крайнего Севера.— В кн.: II Всесоюзный съезд гематологов и трансфузиологов: Тез. докл. (15—18 октября 1985 г., Львов). М., 1985, с. 144—145.

171. Марачев А. Г., Корнев А. В. Морфологические изменения эритроцитов при воздействии холода на организм.— Арх. патологии, 1983, т. 45, № 9, с. 11—18.

172. Марачев А. Г., Корнев А. В., Дегтева Г. Н. и др. Взаимосвязь процессов эритропоэза, эритродиереза и перекисного окисления липидов мембран эритроцитов.— Вестн. АМН СССР, 1983, № 11, с. 65—73.

173. Марачев А. Г., Матвеев Л. Н., Корнев А. В. и др. Структура и функция эритрона у жителей Крайнего Севера.— В кн.: Медико-санитарное обеспечение населения Крайнего Севера. Красноярск, 1982, с. 47—55.

174. Марма Б. М. Экологические влияния на гематологические показатели у северных оленей в условиях зоосада Прибалтики (по материалам исследований, проведенных в Каунасском зоосаду).— В кн.: Видовые и природно-климатические адаптации организма животных. Физиолого-генетические исследования. Новосибирск, 1967, с. 189—192.

175. Матюхин В. А. Вопросы экологии здорового человека в условиях муссонов.— В кн.: Физиологические механизмы природных адаптаций. Новосибирск, 1979, с. 22—27.

176. Машковский М. Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1972. Ч. II. 647 с.

177. Медуницын Н. В., Литванов В. И., Мороз Б. Б. Медиаторы клеточного взаимодействия. М.: Медицина, 1980. 256 с.

178. Меерсон Ф. З. Адаптация, стресс и профилактика. М.: Наука, 1981. 287 с.

179. Меерсон Ф. З. Основные закономерности индивидуальной адаптации.— В кн.: Физиология адаптационных процессов. Л., 1986, с. 10—76.

180. Меринг Л. Г. Сравнительная оценка пунктатов костного мозга грудины и подвздошной кости.— Лаб. дело, 1965, № 5, с. 266—270.

181. Мещанинов В. Н. Исследование перекисного окисления липидов

кроветворной ткани в условиях изменения гемопоэза при экстремальных воздействиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск: Челяб. гос. мед. ин-т, 1983. 12 с.

182. Миррахимов М. М. О картине периферической крови в условиях высокогорья Тянь-Шаня и Памира. Фрунзе, 1964. 128 с.

183. Миррахимов М. М., Юсупова Н. Я., Раимжанов А. Р. Итоги изучения адаптивных изменений системы крови в условиях высокогорья Тянь-Шаня и Памира.— В кн.: Сборник научных работ Киргизского медицинского института, Фрунзе, 1971, т. 68, с. 57—73. (Докл. симпоз. «Горы и система крови» 9—12 июня 1969 г.).

184. Миррахимов М. М., Юсупова Н. Я., Сон Ю. А., Маркович М. С. Адаптивные сдвиги эритропоэза при кратковременной и хронической высокогорной гипоксии.— В кн.: Механизмы регуляции в системе крови. Красноярск, 1978, ч. 1, с. 152—153.

185. Моисеева О. И. Почки и эритропоэз. Л.: Наука, 1970. 122 с.

186. Моисеева О. И. Эритропоэтинобразующая функция почек.— В кн.: Физиология системы крови. Физиология эритропоэза. Л., 1979, с. 118—158.

187. Моисеева О. И. Влияние ингибитора эритропоэза на эритрон.— Там же, с. 159—171.

188. Моисеева О. И. Физиологические механизмы регуляции эритропоэза. Л.: Наука, 1985. 183 с.

189. Моисеева О. И., Клемина И. К., Алексеев В. М. О некоторых физиологических механизмах влияния гипоталамуса на эритрон.— Физиол. журн. СССР, 1982, т. 68, № 1, с. 39—44.

190. Моничев А. Я. Динамика кроветворения. М.: Медицина, 1984. 176 с.

191. Мороз Б. Б., Безин Г. И., Ромашко О. О. и др. Роль Т-клеток в механизме действия глюкокортикоидов на кроветворные стволовые клетки.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1984, № 4, с. 24—28.

192. Мороз Б. Б., Безин Г. И., Ромашко О. О. и др. Эффекты глюкокортикоидов на рециркуляцию и дифференцировку КОЕ-С у тимэктомированных мышей.— В кн.: Стволовые клетки и опухолевый рост. Киев, 1985, с. 175—180.

193. Мороз Б. Б., Петров Р. В., Безин Г. И. и др. О роли эндогенных глюкокортикоидов в регуляции миграции и рециркуляции стволовых кроветворных элементов.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1978, № 5, с. 9—15.

194. Мороз Б. Б., Ромашко О. О., Адюшкин А. И. и др. Глюкокортикоиды, процессы рециркуляции и дифференцировки стволовых кроветворных клеток.— В кн.: Повреждение и регуляторные процессы организма. М., 1982, с. 185.

195. Москалева Г. П., Гудим В. И., Иванова В. С. Изменения эритропоэза при экспериментальной посттрансфузионной полицитемии.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1976, № 5, с. 69—72.

196. Москалева Г. П., Иванова В. С., Сигалла П., Гудим В. И. Влияние средних молекул уремической сыворотки на кроветворение интактных мышей.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1981, т. 92, № 11, с. 542—543.

197. Мосягина Е. Н., Владимирская Е. Б., Торубанова Н. А., Мызина Н. В. Кинетика форменных элементов крови. М.: Медицина, 1976. 272 с.

198. Мосягина Е. Н., Кахетелидзе М. Г. Тромбоцитопоэз.— В кн.: Нормальное кроветворение и его регуляция / Под ред. Н. А. Федорова. М., 1976, с. 489—510.

199. Мосягина Е. Н., Торубанова Н. А., Владимирская Е. Б. Болезни крови у детей: Атлас АМН СССР. М.: Медицина, 1981. 180 с.

200. Муминов Я. М. Некоторые гематологические показатели большой песчанки — обитателя пустыни Кызылкум.— Узб. биол. журн., 1976, № 1, с. 40—44.

201. Мясников А. Л., Чазов Е. И., Шхвацабая И. К., Кипшидзе Н. Н. Экспериментальные некрозы миокарда. М.: Медгиз, 1963. 204 с.

202. Наливайко А. М. Изменения в лимфоидных органах у крыс при острой гипоксии.— Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии, 1982, т. 82, № 6, с. 87—91.

203. Наливайко А. М. Морфологическая и цитохимическая характеристика лимфоидных органов при гипоксии и гипербарической оксигенации (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Новосибирск: Новосиб. гос. мед. ин-т, 1985. 16 с.

204. Наумов Г. Н. Изменение периферической крови у людей в первые месяцы пребывания в условиях субтропического климата.— В кн.: Проблемы биоклиматологии и климатофизиологии. Новосибирск, 1970, с. 270—274.

205. Неустроев Г. В. Действие гемолизата полицитемических животных на пролиферацию клеток костного мозга.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1977, т. 83, № 3, с. 337—339.

206. Неустроев Г. В. К вопросу о механизме анемии, вызванной длительным введением эритроцитарного кейлона.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1980, т. 25, № 2, с. 32—35.

207. Неустроев Г. В. Попытка экспериментального обоснования лечения эритремии с помощью кейлонов.— Там же, 1981, т. 26, № 2, с. 28—32.

208. Неустроев Г. В. Действие кейлонов на эритропоэз (количественная оценка).— Успехи соврем. биологии, 1983, т. 95, № 1, с. 84—89.

209. Новиков И. И. О синусоидах красного костного мозга человека и некоторых животных по данным световой и электронной микроскопии.— В кн.: Морфологические основы микроокружения. М., 1967, вып. 2, с. 100—107.

210. Новиков И. И. К морфологии кровеносных сосудов костного мозга некоторых длинных трубчатых и плоских костей скелета в норме и в эксперименте.— Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии, 1969, т. 69, № 8, с. 3—7.

211. Новиков И. И. Кровеносные сосуды костного мозга (экспериментально-морфологическое исследование). М.: Медицина, 1983. 174 с.

212. Новиков Н. М. К вопросу о роли продуктов распада эритроцитов в механизмах регуляции крови: Дис. ... канд. мед. наук. Свердловск: Свердл. гос. мед. ин-т, 1966. 210 с.

213. Новиков Н. М. К механизму эритропоэтического действия продуктов распада эритроцитов.— В кн.: Молекулярные аспекты регуляции эритропоэза. Рязань, 1974, с. 139—150.

214. Новиков Н. М. О влиянии продуктов распада эритроцитов на активность почечного эритропоэтического фактора — эритрогенина.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1976, № 5, с. 82—83.

215. Новиков Н. М. Механизмы влияния продуктов деструкции эритроцитов на образование почечного эритропоэтического фактора — эритрогенина.— В кн.: Патологическая физиология экстремальных состояний. Патологические аспекты гематологии и иммунологии. Пермь, 1986, с. 87—88.

216. Новиков Н. М., Юшков Б. Г., Фраш В. Н. О потенцировании действия эритропоэтина эритроцитарными факторами.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1980, № 6, с. 53—56.

217. Нормальное кроветворение и его регуляция / Под ред. Н. А. Федорова. М.: Медицина, 1976. 543 с.

218. Осипенко А. В. Изучение роли продуктов распада лейкоцитов в механизме лейкопоэза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Свердловск: Свердл. гос. мед. ин-т, 1971. 18 с.

219. Осипенко А. В., Скуратов В. Л. К вопросу о синтезе ДНК и пролиферативной активности клеток миелоидного ростка костного мозга при действии лейкопоэтина.— В кн.: Механизмы управления размножением и дифференцировкой клеток животных тканей. Красноярск, 1973, с. 212—213.

220. Павлов А. Д. Изучение синтеза рибонуклеиновых кислот и белка в костном мозгу, почках и печени при экспериментальных изменениях эритропоэза: Дис. ... д-ра мед. наук. Свердловск: Свердл. гос. мед. ин-т, 1970. 392 с.

221. Павлов А. Д. Современные концепции о механизмах образования и действия эритропоэтина— В кн.: Проблемы патофизиологии гемопоэза и циркуляции крови. Рязань, 1978, с. 6—9.
222. Пашуков Е. Н. Изучение фосфорилирования гистонов в клетках костного мозга кроликов под влиянием эритропоэтина.— В кн.: Проблемы патофизиологии гемопоэза и циркуляции крови. Рязань, 1978, с. 87—91.
223. Пашуков Е. Н., Павлов А. Д. Влияние эритропоэтина на ацетилирование и фосфорилирование гистонов.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1981, т. 26, № 6, с. 23—26.
224. Переверзев А. Е. Кроветворные колониеобразующие клетки и физические стресс-факторы. Л.: Наука, 1986. 172 с.
225. Петрищев Н. Н., Назаров Г. Ф., Станкевич А. Н. К механизму противогипоксического действия гепарина.— В кн.: Кровообращение в условиях высокогорной и экспериментальной гипоксии. Фрунзе, 1982, с. 104.
226. Петров Р. В. Иммунология и иммуногенетика. М.: Медицина, 1976. 338 с.
227. Петров Р. В., Зарецкая Ю. М. Радиационная иммунология и трансплантация. М.: Атомиздат, 1970. 554 с.
228. Петров Р. В., Манько В. М. Т-лимфоцитарная зависимость процессов пролиферации и дифференцировки стволовых кроветворных клеток.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1983, № 4, с. 3—9.
229. Петров Р. В., Михайлова А. А., Захарова Л. А. Полифункциональность пептидов костного мозга.— Там же, 1986, № 1, с. 7—12.
230. Петров Р. В., Сеславина Л. С. Инактивация стволовых клеток при контакте генетически несовместимых клеточных взвесей из лимфоидных тканей.— Докл. АН СССР, 1967, № 5, с. 1170—1173.
231. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Манько В. М., Михайлова А. А. Контроль и регуляция иммунного ответа. М.: Медицина, 1981.
232. Петров Р. В., Хаитов Р. М., Сеславина Л. С. Подавление эндоколонизации селезенки у сублетально облученных мышей при трансплантации аллогенных лимфоидных клеток.— Радиобиология, 1970, т. 10, № 4, с. 532—535.
233. Петров Р. В., Чередеев А. Н. Взаимодействие лимфоцитов с сингенными стволовыми клетками от облученных доноров: учет антителообразующей и колониеобразующей способности.— Там же, 1971, т. 11, № 5, с. 701—705.
234. Петров Р. В., Швец В. Н. Взаимодействие стволовых кроветворных клеток с лимфоцитами.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1973, № 10, с. 48—55.
235. Петров Р. В., Швец В. Н., Манько В. М. Изменение эритроидного типа дифференцировки стволовых клеток на миелоидный под влиянием сингенных лимфоцитов.— Докл. АН СССР, 1972, т. 204, № 2, с. 489—492.
236. Петров Р. В., Швец В. Н., Манько В. М. Отмена аллогенного ингибирования и изменения дифференцировки колониеобразующих клеток костного мозга мышей под влиянием сингенных лимфоцитов.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1975, т. 80, № 12, с. 53—55.
237. Поггенполь В. С. Характеристика некоторых гематологических показателей в течение многомесячного пребывания человека в условиях гипоксической гипоксии.— Информ. бюл. Советской антарктической экспедиции. Л., 1969, т. 74, с. 62—66.
238. Подгорный Ю. К. Перекисное окисление липидов при острой циркуляторной гипоксии: Дис. ... канд. биол. наук. Алма-Ата: Алма-Атинский гос. мед. ин-т, 1982. 200 с.
239. Поликар А. Молекулярная цитология мембран живой клетки и ее микроокружение. Новосибирск: Наука, 1975. 184 с.
240. Поликар А. Элементы физиологии клетки. Л.: Наука, 1976. 300 с.
241. Поликар А., Бесси М. Элементы патологии клетки. М.: Мир, 1970. 348 с.
242. Попов Г. К. Гипоталамус и эритропоэз.— В кн.: Вопросы регуляции кроветворения и кроворазрушения. Челябинск, 1966, с. 64—100.

243. Попов Г. К., Крупицкая Л. И. Влияние эритропоэтина на синтез гема.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1974, № 4, с. 77—78.
244. Попов С. К. Динамика некоторых показателей периферической крови у полярников обсерватории «Мирный» в период зимовки 13-й Советской антарктической экспедиции.— В кн.: Акклиматизация человека в условиях полярных районов. Л., 1969, с. 84—88.
245. Попугайло М. В. Изучение роли лимфоидных клеток в регуляции гемопоэза при экстремальных воздействиях на организм: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск: Челяб. гос. мед. ин-т, 1979. 26 с.
246. Пригожина Т. А., Курбанова Г. Н., Лиховецкая З. М. и др. Участие в гуморальной регуляции гранулоцитопоэза биологически активных веществ лейкоцитарного происхождения.— Гематология и трансфузиология, 1984, т. 29, № 1, с. 39—42.
247. Прусевич Т. О., Лурия Е. А. Поддержание кроветворения в костном мозгу, высаженном на предварительно выращенную костную строму.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1969, т. 59, № 8, с. 96—98.
248. Пухова Я. И. Аутоиммунный клеточный механизм физиологического разрушения эритроцитов. Новосибирск: Наука, 1979. 136 с.
249. Рачков А. Г., Рачкова Л. Г. Влияние длительной высокогорной адаптации на мегакариоциты в эксперименте.— В кн.: Адаптация организма к высокогорью. Фрунзе, 1982, с. 45—50. (Сб. науч. тр. Кирг. мед. ин-та. Т. 148).
250. Ригвава С. А., Голованова Т. А., Мысякин Е. Б. и др. Изучение влияния гуморальных факторов лимфоидной ткани на стволовые гемопоэтические клетки.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1977, № 2, с. 35—39.
251. Робинсон М. В., Груфакин В. А., Козлов В. А. Влияние блокады ретикулоэндотелиальной системы углем на рост эндогенных кроветворчых колоний в селезенке мышей разных генотипов.— В кн.: Роль стволовых клеток в лейкозо- и канцерогенезе: Тез. докл. симпозиума. Киев, 1977, с. 73—74.
252. Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева, Ю. И. Лорие. М.: Медицина, 1979. 584 с.
253. Руководство по гематологии / Под ред. А. И. Воробьева, М.: Медицина, 1985. Т. 1. 448 с.; Т. II. 368 с.
254. Русаков А. В. Патологическая анатомия болезней костной системы. Введение в физиологию и патологию костной ткани. М.: Медицина, 1959. 536 с.
255. Рябов С. И. Основы физиологии и патологии эритропоэза. Л.: Медицина, 1971. 256 с.
256. Рябов С. И., Шостка Г. Д. Молекулярно-генетические аспекты эритропоэза. Л.: Медицина, 1973. 280 с.
257. Рябов С. И., Шостка Г. Д. Эритрон и почка. Л.: Наука, 1985. 222 с.
258. Савина Л. С., Москалева Г. П., Альперович В. В. и др. Участие холинергических факторов в процессах кроветворения.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1980, № 6, с. 50—52.
259. Сейц И. Ф., Луганова И. С. Биохимия клеток крови и костного мозга в норме и при лейкозах. Л.: Медицина, 1967. 332 с.
260. Сеславина Л. С., Хаитов Р. М. Факторы, влияющие на инактивацию лимфоцитами несингенных стволовых клеток в облученном организме.— Радиобиология, 1972, т. 12, № 4, с. 535—540.
261. Сибиряков А. Г. Влияние лейкафереза на лейкопоэз.— В кн.: Вопросы патофизиологии регенерации крови. Свердловск, 1968, с. 121—123.
262. Сибиряков А. Г. Исследование лейкопоэтических свойств плазмы крови животных после лейкафереза.— В кн.: Экспериментальное исследование механизмов гемопоэза. Свердловск, 1971, с. 89—95.
263. Сибиряков А. Г. К вопросу о роли лейкопоэтинов в регуляции лейкоцитоза и лейкопоэза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Свердловск: Свердл. гос. мед. ин-т, 1971. 18 с.

264. Сибиряков А. Г. Изучение лейкопоэтинов при лейкаферезе.— В кн.: Материалы симпозиума гуморальной регуляции кроветворения. Ереван, 1972, с. 79—80.
265. Синельников Р. Д. Атлас анатомии человека. М.: Медицина, 1967. Т. 1. 460 с.
266. Скуратов В. Л. Изучение действия лейкопоэтинов при экспериментальных изменениях лейкопоэза и в клинике (при лейкозах и инфаркте миокарда): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Свердловск: 1974. 36 с.
267. Скуратов В. Л., Юшков Б. Г. Влияние нейтрофило- и лимфоцитотоксических сывороток на лейкопоэз.— В кн.: Цитотоксины в современной медицине. Киев, 1972, вып. 6, с. 120—124.
268. Терентьева Э. И., Файнштейн Ф. Э., Козинец Г. И. Некоторые аспекты нормального кроветворения.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1974, т. 19, № 1, с. 3—11.
269. Тилис А. Ю., Кыдырмаев Б. К. Влияние высокогорной адаптации на взаимодействие эритро- и лейкопоэза.— В кн.: Механизмы регуляции в системе крови. Красноярск, 1978, ч. 1, с. 157—158.
270. Тилис А. Ю., Усенбаев А. У., Тилис Г. И. Особенности кроветворения у животных после кровопотери в условиях высокогорья.— В кн.: Сборник научных работ Киргизского медицинского института. Фрунзе, 1971, т. 68, с. 81—87.
271. Тимофеев-Ресовский Н. В., Ромпе Р. Р. О статистичности и принципе усиления в биологии.— В кн.: Проблемы кибернетики / Под ред. А. А. Ляпунова. М., 1959, вып. 2, с. 213—227.
272. Тихачек Е. С. О связи регенерации крови с аутоиммунными процессами в организме.— В кн.: Вопросы реактивности физиологических систем организма. Свердловск, 1972, с. 34—36.
273. Тихомиров И. И. Очерки по физиологии человека в экстремальных условиях. М.: Медицина, 1965. 192 с.
274. Тихомиров И. И. Материалы и характеристика некоторых функциональных систем организма человека при акклиматизации на Крайнем Севере.— В кн.: Климат и сердечно-сосудистая патология: Матер. науч. сессии. М., 1966, с. 28—30.
275. Тихомиров И. И. Биоклиматология Центральной Антарктиды и акклиматизация человека. М.: Наука, 1968. 198 с.
276. Токтосунов А. Т. Экологические основы высотной адаптации позвоночных Тянь-Шаня. Л.: Наука, 1984. 196 с.
277. Торгашин И. М., Работько А. Я., Шумаков А. Г. и др. Морфологический и антигенный состав крови населения некоторых городов северной, средней и южной полосы Красноярского края.— В кн.: Вопросы экспериментальной и клинической медицины. Красноярск, 1973, с. 7—10.
278. Ужанский Я. Г. Значение эритродиереза в механизме новообразования эритроцитов: Дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1941.
279. Ужанский Я. Г. Роль разрушения эритроцитов в механизме регенерации крови. Л.: Медгиз, 1949. 223 с.
280. Ужанский Я. Г. Физиологические механизмы регенерации крови. М.: Медицина, 1968. 264 с.
281. Ужанский Я. Г. Наши исследования и перспективы дальнейшего изучения механизмов регуляции кроветворения.— В кн.: Механизмы повреждения и адаптации функциональных систем организма. Свердловск, 1978, с. 5—10.
282. Ужанский Я. Г., Новиков Н. М., Юшков Б. Г. и др. Влияние продуктов распада эритроцитов на стволовые клетки и образование эритропоэтина.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1977, т. 84, № 8, с. 143—145.
283. Уждавини Э. Р. Групповые отношения животных (некоторые вопросы популяционной физиологии в фармакологии и токсикологии). Л.: Наука, 1980. 145 с.
284. Уиллоуби М. Детская гематология. М.: Медицина, 1981. 672 с.
285. Ульянов М. И. Нервная система и кроветворение.— В кн.: Нор-

мальное кроветворение и его регуляция / Под ред. Н. А. Федорова. М., 1976, с. 511—538.
286. Уткин И. А., Косиченко Л. П. Роль среды в регуляции митотического режима организма. Сообщ. III. Влияние изменений состава стада мышей на клеточное деление в эпителии роговицы.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1956, т. 41, № 4, с. 62—66.
287. Фарбер Ю. В., Григорьев Ю. Г., Шафиркин А. В. Лучевое поражение гемопоэза в условиях высокогорья в зависимости от длительности адаптации.— Радиобиология, 1984, т. 24, № 5, с. 624—629.
288. Федоров Н. А. Эритропоэтин — гормон эритропоэза.— Вестн. АМН СССР, 1976, № 9, с. 50—54.
289. Федоров Н. А. Молекулярные механизмы регуляции пролиферации и дифференцировки кроветворных клеток.— В кн.: Нормальное кроветворение и его регуляция / Под ред. Н. А. Федорова. М., 1976, с. 296—337.
290. Федоров Н. А. Регуляция пролиферации кроветворных клеток. М.: Медицина, 1977. 158 с.
291. Федоров Н. А. Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов. М.: Медицина, 1979. 184 с.
292. Федоров Н. А., Кахетелидзе М. Г. Эритропоэтин. М.: Медицина, 1973. 190 с.
293. Федоров Н. А., Лиховецкая З. М., Курбанова Г. Н. и др. Влияние сыворотки крови крыс с разрушенными ядрами заднего гипоталамуса на образование гемопоэтических колоний в селезенке смертельно облученных мышей при трансплантации им клеток костного мозга.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1982, т. 27, № 2, с. 28—30.
294. Федоров Н. А., Лиховецкая З. М., Львович А. И. Гемопоэз крыс с разрушенными ядрами заднего отдела гипоталамуса по показателям абсолютного числа клеток костного мозга.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1980, т. 89, № 3, с. 349—351.
295. Федотова М. И., Зимин Ю. И. Влияние аутотрансплантации тимоцитов на постлучевую регенерацию кроветворения.— Там же, 1975, т. 79, № 6, с. 32—34.
296. Филатова Л. Г., Воронина В. П. Сезонные изменения картины крови у человека в условиях Сибири.— В кн.: Проблемы биоклиматологии и климатофизиологии. Новосибирск, 1970. с. 159—160.
297. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М.: Медицина, 1976. 463 с.
298. Фраш В. Н. Изучение эритропоэтического действия различных продуктов эритродиэреза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Свердловск: Сверд. гос. мед. ин-т, 1968. 23 с.
299. Фраш В. Н. О пролиферативной активности костного мозга крыс в норме и при угнетении кроветворения бензолом.— Физиол. журн., СССР, 1975, т. 21, № 5, с. 618—623.
300. Фраш В. Н. Механизмы действия бензола на систему крови (экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.: НИИ гигиены труда и профзаболеваний АМН СССР, 1980. 44 с.
301. Фраш В. Н., Фокина Г. Н. К патогенезу бензольной гемопатии. Сообщ. 1. Функциональное состояние костного мозга при экспериментальной бензольной интоксикации.— В кн.: Экспериментальные исследования механизмов гемопоэза. Свердловск, 1971, с. 125—130.
302. Фраш В. Н., Фокина Г. Н. К патогенезу бензольной гемопатии. Сообщ. 2. Гемопоэтины при экспериментальной бензольной интоксикации.— Там же, с. 131—136.
303. Фрейфельд Е. Д. Гематология. М.: Медгиз, 1947. 442 с.
304. Фриденштейн А. Я. Стромальные клетки костного мозга и кроветворное микроокружение.— Арх. патологии, 1982, т. 44, № 10, с. 3—11.
305. Фриденштейн А. Я., Лалыкина К. С. Индукция костной ткани и остеогенные клетки-предшественники. М.: Медицина, 1973. 224 с.
306. Фриденштейн А. Я., Лурия Е. А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. М.: Медицина, 1980. 216 с.
307. Фриденштейн А. Я., Чертков И. Л. Клеточные основы иммунитета. М.: Медицина, 1969. 256 с.

308. Фридман Д. Л. Биохимия. М., 1962. 616 с.
309. Фролов В. М., Рычнев В. Е. Клинические аспекты изучения лейкопоэтинов: Обзор.— Сов. медицина, 1981, № 8, с. 74—77.
310. Хаитов Р. М. Хромосомный анализ инактивации стволовых клеток при трансплантации смеси костного мозга от генетически различающихся доноров.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1970, т. 60, № 6, с. 88—91.
311. Хаитов Р. М. Циркуляция гемопоэтических стволовых клеток в организме.— Успехи соврем. биологии, 1973, т. 75, № 1, с. 86—103.
312. Хаитов Р. М., Петров Р. В., Мороз Б. Б., Безин Г. И. Факторы, контролирующие рециркуляцию стволовых клеток. Сообщ. 1. Влияние адреналэктомии на миграцию кроветворных стволовых клеток из экранированного при облучении костного мозга.— Радиобиология, 1974, т. 14, с. 516—521.
313. Хватов В. Б. Влияние гомологичных нейтральных тканевых мукополисахаридов (гликопротеидов) на процесс роста и дифференцировки некоторых органов куриных эмбрионов.— В кн.: Конференция молодых ученых Института экспериментальной биологии АМН СССР: Тез. докл. М., 1968, с. 186—195.
314. Хватов В. Б. Особенности роста печени и селезенки куриных эмбрионов, обусловленные действием тканевых гликопротеидов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: Академия мед. наук СССР, 1969. 25 с.
315. Цвиренко С. В. О связи пластических и энергетических процессов при повышенной регенерации ткани: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск: Челяб. гос. мед. ин-т, 1979. 26 с.
316. Цвиренко С. В., Макеев О. Г., Мещанинов В. Н., Савельев Л. И. Некоторые механизмы регуляции регенерации тканей при экстремальных состояниях.— В кн.: Механизмы аварийного регулирования и адаптации при действии на организм экстремальных факторов / Под ред. А. П. Ястребова. Свердловск, 1984, с. 12—20.
317. Цомая И. С. Выявление стимулирующего лейкопоэз гуморального фактора в плазме крыс, подвергнутых лейкофорезу.— В кн.: Сборник трудов НИИ гематологии и переливания крови ГССР. Тбилиси, 1966—1967, т. 10—11, с. 295—298.
318. Цомая И. С. Лейкопоэтическая активность плазмы крови больных с различными лейкоцитарными реакциями при системном поражении лейкопоэза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тбилиси: 1970. 28 с.
319. Цыганков А. П., Рудаков И. А., Цыганкова В. А. Влияние стимуляции тромбоцитопоэза у здоровых и облученных мышей-доноров на образование экзогенных колоний в селезенке реципиентов.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1972, т. 73, № 3, с. 95—98.
320. Цырлова И. Г., Лозовой В. П., Козлов В. А. Кинетика колониеобразующей и миграционной способности клеток костного мозга у мышей (CBA×C57BL) F_1-гибридов после введения дезоксикортикостерона.— Радиобиология, 1977, т. 17, № 1, с. 108—110.
321. Чеботарев Е. Е., Рябова Э. З., Индык В. М. Защитное и лечебное действие экзогенной ДНК при облучении быстрыми нейтронами. Киев: Наук. думка, 1974. 144 с.
322. Черниговский В. Н., Шехтер С. Ю., Ярошевский А. Я. Регуляция эритропоэза. Л.: Наука, 1967. 102 с.
323. Черниговский В. Н., Ярошевский А. Я. Вопросы нервной регуляции системы крови. М.: Медгиз, 1953. 223 с.
324. Черняк Н. Б. Биохимия тромбоцитов.— В кн.: Нормальное кроветворение и его регуляция / Под ред. Н. А. Федорова. М., 1976, с. 275—295.
325. Черняк Н. Б. Биохимические аспекты функциональных свойств тромбоцитов в системе РАСК.— В кн.: Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови / Под ред. О. К. Гаврилова. М., 1981, с. 36—63.
326. Чертков И. Л. О гуморальной регуляции лейкопоэза: Обзор литературы.— МРЖ, 1975, раздел 18, № 2, с. 124.
327. Чертков И. Л., Гуревич О. А. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение. М.: Медицина, 1984. 240 с.

328. Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я. Клеточные основы кроветворения. М.: Медицина, 1977. 274 с.
329. Чиркова А. М., Ястребов А. П. Влияние хронической гипоксической гипоксии на состояние капиллярной сети костного мозга.— В кн.: Вопросы реактивности физиологических систем организма. Свердловск, 1972, с. 107—110.
330. Шахов В. П., Дыгай А. М., Михленко А. В. и др. Роль тимуса в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки различных типов клеток-предшественников миелопоэза при стрессе.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1986, № 5, с. 24—27.
331. Шашкин А. В., Терсков И. А. Продукция и деструкция эритроцитов в организме. Новосибирск; Наука, 1986. 89 с.
332. Швец В. Н. Влияние лимфоцитов на направление дифференцировки стволовой кроветворной клетки в облученном организме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.: Ин-т эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи МЗ СССР, 1972, 23 с.
333. Швец В. Н., Сеславина Л. С., Шиходырова В. В. Влияние несингенных лимфоцитов на дифференцировку стволовых клеток в селезенке облученных мышей.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1972, т. 73, № 6, с. 89—91.
334. Шешина Э. Я. Обмен липидов и белка в костном мозгу при экспериментальных анемиях.— В кн.: Вопросы патофизиологии регенерации крови. Свердловск, 1968, с. 104—111.
335. Шитикова А. С. Биологическое действие нейтральных мукополисахаридных комплексов.— Тр. Ленингр. НИИ переливания крови, 1963, вып. 14, с. 362.
336. Шитикова А. С. Влияние нейтрального мукополисахаридного препарата из селезенки крупного рогатого скота на процессы кроветворения и радиорезистентность экспериментальных животных: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. Л.: Центр. науч.-исслед. рентгено-радиологический ин-т, 1965. 20 с.
337. Шитикова А. С. Влияние мукополисахаридного препарата из селезенки крупного рогатого скота на кроветворение у кроликов.— Пробл. гематологии и переливания крови, 1965, т. 10, № 4, с. 42—46.
338. Шитикова А. С. Влияние профилактического введения мукополисахаридного препарата на кроветворение животных после рентгеновского облучения.— Мед. радиология, 1965, т. 10, № 12, с. 44—46.
339. Шубникова Е. А. Функциональная морфология тканей. М.: Изд-во Моск. ун-та, 1981. 326 с.
340. Эберт Л. Я., Кидрей Е. Г., Недоспасов В. О., Табарчук А. Д. Влияние ацетилхолина на образование антител и эритропоэз.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1974, № 1, с. 80—81.
341. Эйдус Л. Х. Неспецифическая реакция клеток и радиочувствительность. М.: Атомиздат, 1977. 152 с.
342. Эйдус Л. Х., Ермакова В. М., Левитман М. Х. Влияние радиации на синтез ДНК и проницаемость клеточных мембран.— Радиобиология, 1978, т. 18, № 2, с. 163—167.
343. Эмануэль Н. М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов. М.: Наука, 1977. 419 с.
344. Эпштейн И. М. Электрод для полярографических исследований.— Мед. техника, 1967, № 5, с. 56—57.
345. Юсупова Н. Я., Алмерекова А. А., Раимжанов А. Р. Следовые реакции со стороны красной крови у горцев.— В кн.: Сборник научных работ Киргизского медицинского института. Фрунзе, 1976, вып. 110, с. 65—77.
346. Юшков Б. Г. О лейкопоэтических и лейкоингибирующих свойствах сыворотки крови при инфаркте миокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Свердловск: Свердл. гос. мед. ин-т, 1974, 20 с.
347. Юшков Б. Г., Фраш В. Н., Новиков Н. М. и др. Гипотеза местной регуляции кроветворения.— В кн.: Механизмы повреждения и адаптации функциональных систем организма. Свердловск, 1978, с. 15—23.

348. Яновский Д. Н. Картина крови и ее клиническое значение. Киев: Госмедиздат, 1957. 544 с.
349. Яновский Д. Н. Клиническая гематология. Киев: Госмедиздат, 1960. 540 с.
350. Ярошевский А. Я. Эндогенные стимуляторы кроветворения (эритропоэтины). М.; Л.: Изд-во АН СССР, 1963. 102 с.
351. Ярошевский А. Я. Роль почек в регуляции эритропоэза и свертывания крови.— В кн.: Физиология почки. Л., 1972, с. 286—301.
352. Яскин В. А., Лобанова Н. А. Сезонные изменения головного мозга и основных морфофизиологических показателей у рыжей полевки.— В кн.: Популяционные механизмы динамики численности животных. Свердловск, 1979, с. 33—48.
353. Ястребов А. П. К вопросу о механизме действия кобальта на эритропоэз: Дис. ... канд мед. наук. Свердловск: Свердл. гос. мед. ин-т, 1965. 240 с.
354. Ястребов А. П. О роли гипоксии в механизмах регенерации крови: Дис. ... д-ра мед. наук. Свердловск: Свердл. гос. мед. ин-т, 1972. 488 с.
355. Ястребов А. П. Исследование окислительного обмена костного мозга при экспериментальном изменении эритропоэза.— В кн.: Современные проблемы биохимии дыхания и клиника: Материалы Второй Всесоюз. конф., Иваново, 17—22 мая 1971 г. Иваново, 1972, т. 1, с. 396—397.
356. Ястребов А. П. Некоторые итоги и перспективы изучения роли метаболитов в регуляции регенерации тканей при экстремальных воздействиях на организм.— В кн.: Патологическая физиология экстремальных состояний. Патофизиологические аспекты гематологии и иммунологии. Пермь, 1986, с. 121—122.
357. Ястребов А. П., Макеев О. Г. К регуляции регенераторных процессов при воздействии на организм экстремальных факторов.— В кн.: Патологическая физиология экстремальных состояний. Томск, 1980, с. 52—56.
358. Ястребов А. П., Макеев О. Г. Об участии циклических нуклеотидов в механизмах гемопоэза.— В кн.: Механизмы патологических реакций. Томск, 1981, с. 18—19.
359. Ястребов А. П., Попугайло М. В., Макеев О. Г. Механизмы адаптации кроветворной ткани к гипоксии.— В кн.: Специальная и клиническая физиология гипоксических состояний. Киев, 1979, ч. 1, с. 185—188.
360. Ястребов А. П., Попугайло М. В., Сегаль Н. К., Киппер С. Н. Механизмы регенерации кроветворной ткани при гипоксии.— В кн.: Механизмы повреждения и адаптации функциональных систем организма. Свердловск, 1978, с. 10—15.
361. Ястребов А. П., Фраш В. Н. Состояние окислительных процессов в кроветворных органах при экспериментальном угнетении гемопоэза бензолом.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1975, № 2, с. 76—77.
362. Ястребов А. П., Яценко Е. А. О механизме повышения липолитической активности костного мозга при усиленном эритропоэзе.— В кн.: Экспериментальные исследования механизмов гемопоэза. Свердловск, 1971, с. 63—66.
363. Яценко Е. А., Ястребов А. П. Жировой обмен костного мозга и его связь с эритропоэзом.— Патол. физиология и эксперим. терапия, 1971, № 2, с. 77—78.
364. Adams W. H., Liu K., Sullivan L. W. Humoral regulation of thrombopoiesis in man.— J. Lab. Clin. Med., 1978, v. 91, N 1, p. 141—147.
365. Alexander P. S., Mouette F. C., Lobue J. et al. Mechanisms of leukocyte production and release. X. Eosinophil proliferation in rats of different ages.— Scand. J. Haematol., 1969, v. 6, N 5, p. 319—326.
366. Allen T. D. Haemopoietic microenvironments in vitro: ultrastructural aspects.— In: Microenvironments in haemopoietic and lymphoid differentiation/Proc. of symp. on microenvironments a. cell differentiation, held at Ciba found, London, 11—13 Nov., 1980/Ed. R. Porter a. J. Whelan. London, 1981, p. 38—60.

367. Aminoff D., Anderson J., Dabich L., Gathmann W. D. Sialic acid content of erythrocytes in normal individuals and patients with certain hematologic disorders.— Amer. J. Haematol., 1980, v. 9, N 4, p. 381—389.

368. Arnaud J., Gutierrez N., Tellez W., Vergnes H. Haematology and erythrocyte metabolism in man at high altitude: An Aymara — Quechua Comparison.— Amer. J. Phys. Anthropol., 1985, v. 67, N 3, p. 279—284.

369. Aymard J. P., Lederlin P., Witz F., Thibaut G. L'erythropoietine: notions classiques et rècentes.— Rev. Med. (France), 1977, t. 18, N 19, p. 909—913.

370. Bacigalupo A., Podesta M., Mingari M. et al. Generation of CFU-C suppressor T cells in vitro: an experimental model for immune-mediated marrow failure.— Blood, 1981, v. 57, N 3, p. 491—496.

371. Bagby G., Bennett R. M., Wilkinson B., Davis J. Feedback regulation of granulopoiesis: polymerization of lactoferrin abrogates its ability to inhibit CSA production.— Ibid., 1982, v. 60, N 1, p. 108—112.

372. Balduini C., Brovelli A., Pallavicini G. et al. Reversible and irreversible structural modifications of erythrocyte membrane.— Acta biol. et med. germ., 1981, v. 40, N 4—5, p. 401—408.

373. Balduini C., Sixigaglia F., Ascari E., Balduini C. Ageing of rabbit red cells in vitro: membrane modifications and their possible role in red celle survival in vivo.— Acta haematol., 1981, v. 65, N 4, p. 263—269.

374. Barker J. E., Anderson W. F., Neinhuis A. W. Regulation of hemoglobin switching in goat and sheep erythroid colonies in vitro.— Blood, 1974, v. 44, N 6, p. 945.

375. Barker J. E., Anderson W. F., Nienhuis A. W. Hemoglobin switching in sheep and goats. Effects of erythropoietin concentration on in vitro erythroid colony growth and globin synthesis.— J. Cell. Biol., 1975, v. 64, N 3, p. 515—527.

376. Barr C. F., Taylor G., Collins G. Y. et al. Platelet sialyltransferase activity in hemostatic disorders.— Circulation, 1980, v. 62, N 4, pt. 2, p. 205.

377. Bartelmez S. H., Dodge W. H., Bass D. A. Differential regulation of spleen cell — mediated eosinophil and neutrophil — macrophage production.— Blood, 1980, v. 55, N 3, p. 489—493.

378. Bateman A., Pollock K. Effects of erythrocyte lysate and erythrocyte — conditioned medium on erythroid cells in vitro.— Virchow Arch. B Cell Path., 1977, v. 25, p. 171—177.

379. Begum N., Singh M. Effect of atherogenesis on erythrocyte membrane glycoproteins.— Indian. J. Exp. Biol., 1979, v. 17, N 8, p. 778—779.

380. Benestad H. B., Herleth I. B. Production of proliferation inhibitors by mature granulocytes.— Blut, 1984, v. 48, N 4, p. 201—211.

381. Ben-Ishay Z. Reticulum cells, stem cells and lymphocytes.— Isr. J. Med. Sci., 1974, v. 10, N 11, p. 1379—1392.

382. Ben-Ishay Z. Sinus repair in bone marrow of hypoxic mice Possible relationship to cellular migration.— Scand. J. Haematol., 1974, v. 12 N 1, p. 37—45.

383. Ben-Ishay Z., Sharon S. Macrophages and/or fibroblasts i hematopoietic diffusion chamber cultures.— Isr. J. Med. Sci., 1977, v. 1 N 4, p. 385—393.

384. Bentley S. A., Alabaster O., Foidart J. M. Collagen heterogeneity in normal human bone marrow.— Brit. J. Haematol., 1981, v. 4 N 1, p. 287—291.

385. Beran M. Serum inhibitors of in vitro colony formation; relatic of haemopoietic tissue in vivo.— Exp. Haematol., 1974, v. 2, N 2, p. 58—6

386. Berger J. A quantitative study on recovery from acute haemor hage in adult laboratory rats. II. Bone marrow, spleen and liver morphology.- Folia haematol. (DDR), 1982, v. 109, N 4, p. 581—589.

387. Bertomello I., Bradley T. R. The physicochemical properties of erythrocyte derived activity which enhances murine bone marrow colony growth in agar culture.— Austral. J. Exp. Biol. and Med. Sci., 1977, v. 55, N 3, p. 281—292.
388. Bessis M. L'ilôt érythroblastique, unité fonctionnelle de la moelle osseuse.— Rev. hématol., 1958, v. 13, p. 8—12.
389. Bessis M., Breton-Gorius J. Iron metabolism in bone marrow as seen by electron microscopy: a critical review.— Blood, 1962, v. 19, N 6, p. 635—663.
390. Bessis M., Mize C., Prenant M. Erythropoiesis: comparison of in vitro amplification.— Blood Cells, 1978, v. 4, N 1—2, p. 155—174.
391. Bierman H. R., Kelly K. H., Byron R. H., Marshall G. J. Leucapheresis in man. I. Haematological observations following leucocyte withdrawal in patients with non-haematological disorders.— Brit. J. Haematol., 1961, v. 7, N 1, p. 51—63.
392. Bierman H. R., Marshall G. J., Kelly K. H. Leucapheresis in man.— Blood, 1963, v. 21, N 2, p. 164—182.
393. Bierman H. R., Marshall G. J., Kelly K. H., Byron R. L. Leucapheresis of leukemic patients.— Ibid., 1961, v. 18, N 6, p. 792—793.
394. Bierman H. R., Marshall G. J., Kelly K. H., Byron R. L. Leucapheresis in man. II. Changes in circulating granulocytes, lymphocytes and platelets in blood.— Brit. J. Haematol., 1962, v. 8, N 1, p. 77—85.
395. Bierman H. R., Marshall G. J., Maekawa T., Kelly K. H. Granulocytic activity of human plasma.— Acta Haematol., 1962, v. 27, N 4, p. 217—228.
396. Blackburn M. J., Goldman J. M. Inhibitor of CFU-GM produced by human marrow fibroblasts.— Brit. J. Haematol., 1982, v. 52, N 1, p. 144—145.
397. Blair O. C., Sartorelli A. C. Incorporation of ^{35}S-sulfate and ^{3}H-glucosamine into heparan and chondroitin sulfates during the cell cycle of B16-F10 cells.— Cytometry, 1984, v. 5, N 3, p. 281—288.
398. Bleiberg I., Perah G. Sex hormones and regulation of erythroid spleen colonies development of fetal liver origin.— Blood, 1975, v. 45, N 4, p. 511—515.
399. Blood and its disorders/Ed. R. M. Hardisty, D. J. Weatherall. Oxford e. a., 1982. 1529 p.
400. Bodenstein H., Kalden J. R., Friedrichs W. et al. Kolonie-stimulierende Aktivität (CSA) in urine and serum bei einem kind mit zyklischer Neutropexie.— Blut, 1976, Bd 32, N 4, p. 285—288.
401. Boggs D. R., Athens J. W., Cartwright G. E., Wintrobe M. M. Leukokinetic studies. IX. Experimental evaluation of a model of granulopoiesis.— J. Clinn. Invest., 1965, v. 44, N 4, p. 643—656.
402. Boggs D. R., Athens J. W., Haab O. P. et al. Leucokinetic studies. VII. Morphology of bone marrow vinblastine sulfate.— Blood, 1964, v. 23, N 1, p. 53—67.
403. Boggs D. R., Cartwright G. E., Wintrobe M. M. Neutrophilia-inducing activity of plasma of dogs recovering from drug-induced-myelotoxicity.— Am. J. Physiol., 1966, v. 211, N 1, p. 51—60.
404. Boggs D. R., Marsh I. C., Cartwright G. E. Humoral regulation of neutrophil release from bonen marrow.— J. Clin. Invest., 1966, v. 45, p. 988—989.
405. Bone Circulation/Ed. J. Arlet, R. P. Ficat, D. S. Hungerford, Williams & Wilkins. Baltimore; London, 1984. 428 p.
406. Bottomley S. S., Smithee G. A. Effect of erythropoietin on bone marrow delta — aminolevulinic acid synthetase and heme synthetase.— Lab. Clin. Med., 1969, v. 74, p. 445—452.
407. Bradley T. R., Metcalf D. The growth of mouse bone marrow cells in vitro.— Austral. J. Exptl. Biol. and Med. Sci., 1966, v. 44, N 3, p. 287—299.
408. Bradley T. R., Stanely E. R., Sammer M. A. Factors from

mouse tissues stimulating colony growth of mouse bone marrow cells in vitro.— Ibid., 1971, v. 49, N 6, p. 595—603.
409. Branemark P. I. Vital microscopy of bone marrow in rabbits.— Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1959, v. 11, suppl. 38, p. 1—82.
410. Brecher C., Stohlman F. Jr. Humoral factors in erythropoiesis.— Progr. Hemat./Ed. L. M. Tocantins. N. Y.: Grune & Stratton, 1959, v. 2, p. 110—132.
411. Breuer M., Hirsch H. Knochenmarkdurchlutung und markqualität bein kanischen.— Z. ges. exp. Med., 1964, Bd 138, N 5, S. 435—438.
412. Breuer M., Hirsch H., Sachweh D. Bestimmung des knochenmark durchflusses mit der 4-amonoantipyrinmethode bei gleichzeitiger messung des abflusses aus der vena nutritia.— Pflugers. Arch. ges Physiol., 1964, Bd 278, N 5, S. 532—540.
413. Brown J. E., Adamson J. W. Modulation of in vitro erythropoiesis: enhancement of erythroid colony growth by cyclic nucleotides.— Cell. Tissue Kinet., 1977, v. 10, N 3, p. 289—298.
414. Brown J. E., Adamson J. W. Modulation of in vitro erythropoiesis. The influence of β-adrenergic agonists on erythroid colony formation.— J. Clin. Invest., 1977, v. 60, N 1, p. 70—77.
415. Broxmeyer H. E. Inhibition in vivo mouse granulopoiesis by cell-free activity derived from polymorphonuclear neutrophils.— Blood, 1978, v. 51, N 5, p. 889—901.
416. Broxmeyer H. E., Moore M. A., Ralph P. Cell-free granulocyte colony inhibiting activity derived from human polymorphonuclear neutrophils.— Exp. Hematol., 1977, v. 5, N 2, p. 87—102.
417. Broxmeyer H. E., Van Zant G., Zucali J. R. et al. Mechanisms of leukocyte production and release. XII. A comparative assay of leukocytosis inducing factor (LIF) and colony-stimulating factor (CSF) (137993).— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1974, v. 145, N 4, p. 1262—1267.
418. Bullough W. S., Laurence E. B. The control of mitotic activity in the mouse.— Proc. Roy. Soc. B., 1960, v. 151, N 945, p. 517—536.
419. Burgess A. W., Metcalf D. Colony — Stimulating Factor and the differentiation of granulocytes and macrophages.— In: Experimental hematology today. N. Y., 1977, p. 135—146.
420. Byron J. W. Evidence for β-adrenergic receptor initiating DNA synthesis in haemopoietic stem cells.— Exp. Cell. Research, 1972, v. 71, N 1, p. 228—232.
421. Byron J. W. Comparison of the action of ^{3}H-thymidine and hydroxyurea on testosterone-treated hemopoietic stem cells.— Blood, 1972, v. 40, N 2, p. 198—203.
422. Byron J. W. Drug receptors and haemopoetic stem cell.— Nature, 1973, v. 241, N 31, p. 152—154.
423. Byron J. W. Cholinergic mechanism and hemopoietic stem cell.— In: Erythropoiesis. Proc. of the fourth intern. conf. on erythropoiesis/Ed. K. Nakao. J. W. Fisher, E. Takaku. Baltimore; London; Tokyo, 1975.
424. Calvo W. The nerve supply of bone marrow of chicken and pigeon.— J. Morphol., 1967, v. 123, N 3, p. 445—490.
425. Calvo W. The nerve supply of bone marrow in different laboratory animals.— In: Effects of ionising radiation on haematopoietic tissue. Vienna, 1967, p. 29—32.
426. Calvo W. The innervation of bone marrow in laboratory animals.— Amer. J. Anat., 1968, v. 123, N 2, p. 315—328.
427. Calvo W., Forteza-Vila J. On the development of bone marrow innervation in newborn rats, as studied with silver impregnation and electron miscroscopy.— Ibid., 1969, v. 126, N 3, p. 355—371.
428. Calvo W., Haas R. J. Die Histogenese des Knochenmarks der Ratte Nervale Versorgung Knochenmarkstroma und ihre Benziehung zur Beutzellbildung.— Z. Zellforsch., 1969, v. 95, N 3, p. 377—395.
429. Carli D. H., Brachet J. Action de l'heparine sur la morphogenese.— Bul. clin. Sci. Acad. Roy. Belg., 1968, v. 54, p. 1158.

430. Carnot P., Deflundre C. Sur l'activité hemopoetique du serum au cours de la regeneration du sang.— C. R. Acad. Sci. (Paris), 1906, v. 143, p. 384—386.
431. Carter R. E., Fleishacker B., Jackson W. L. The intercellular substances of bone marrow. I. Preliminary studies of physical and chemical character of intercellular bone marrow substances in normal rabbits.— Blood, 1961, v. 17, N 5, p. 650—656.
432. Carter R. E., Jackson W. L. The intercellular substances of bone marrow. II. Variations in granulocytic and in erythrocytic hyperplasia.— Ibid., 1962, v. 20, N 3, p. 322—329.
433. Catini C., Gheri G., Miliani A. Les glycosaminoglycanes dans la rate humaine normale et dans la rate de sujestes atteints de leucémie myéloide chronique.— Nouv. Rev. Fr. Hematol., 1984, v. 26, N 5, p. 309—315.
434. Chamberlain J. K., Leblond P. F., Weed R. I. Reduction of advential cell cover: an early direct effect of erythropoietin on bone marrow ultrastructure.— Blood Cells, 1975, v. 1, N 3, p. 655—669.
435. Chamberlain J. K., Weiss L., Weed R. I. Bone marrow sinus cell packing: a determinant of cell release.— Blood, 1975, v. 46, N 1, p. 91—102.
436. Chan H. S. I., Saunders F. Fred, Freeman M. H. Modulation of human hematopoiesis by prostaglandins and lithium.— J. Lab. and Clin. Med., 1980, v. 95, N 1, p. 125—132.
437. Chan S. H. Influence of serum inhibitors on colony development in vitro by bone marrow cells.— Austral. J. Exp. Biol. and Med. Sci., 1971, v. 49, N 6, p. 553—564.
438. Chan S. H. Bone marrow colony stimulating factor (CSF) and inhibitor levels in renal disease.— Rev. eur. étud. clin. et biol., 1972, v. 17, N 7, p. 686—690.
439. Chan S. H., Metcalf D. Inhibition of bone marrow colony formation by normal and leukaemic human serum.— Nature, 1970, v. 227, N 5260, p. 845—846.
440. Chan S. H., Metcalf D. Local production of colony — stimulating factor within the bone marrow: role of nonhematopoietic cells.— Blood, 1972, v. 40, N 5, p. 646—653.
441. Chan S. H., Metcalf D., Stanley E. R. Stimulation and inhibition by normal human serum of colony formation in vitro by bone marrow cells.— Brit. J. Haematol., 1971, v. 20, N 3, p. 329—341.
442. Chen Dien-Ming, Lin Hsiu-San. Enhancement of the growth of blood monocytes in agar cultures by haemolysates.— Ibid., 1980, v. 45, N 1, p. 23—27.
443. Chernoff A., Levine R. F., Goodman De Witt S. Origin of platelet — derived growth factor in megakaryocytes in guinea pigs.— J. Clin. Invest., 1980, v. 65, N 4, p. 926—930.
444. Chervenick P. A. Effect of endotoxin and postendotoxin plasma on in vitro granulopoiesis.— J. Lab. and Clin. Med., 1972, v. 79, N 6, p. 1014—1020.
445. Chiarugi V. P., Vanucchi S. Surface heparan sulphate as a control element in eukaryotic cells: a working model.— J. Theor. Biol., 1976, v. 61, N 2, p. 459—475.
446. Chung A. C., Hufnagel C. A. Some in vivo effects of Chalone (Mitotic inhibitor) obtained from lymphoid tissues.— In: Natl. Cancer Inst. Monogr., 1973, v. 38, p. 131—134.
447. Chury Z., Tovarek I.— Folia Haematol., 1961, v. 78, p. 71—73.
448. Cittadini G., Lanfredini L., Mancini G. Factori che influenzano la formazione di colonie ematopoietiche endogene nella milza del topo panirradiazione. II. Effecti dello stress de freddo e dell'ormone adrenocorticotropo.—Boll. Soc. ital. biol. sper., 1970, v. 46, N 2, p. 91—94.
449. Clarke B. J., Brickenden A. M., Ives R. A., Chui D. N. K. Effect of modulators of erythropoiesis on hemoglobinization of human erythroid cell cultures.— Blood, 1982, v. 60, N 2, p. 346—351.

450. Cline M. Y., Golde D. W. Production of colony — stimulating activity by human lymphocytes.— Nature, 1974, v. 248, N 5450, p. 703.
451. Cohn R. H., Cassiman J. J., Bernfield M. R. Relationship of transformation, cell density and growth control to cellular distribution of newly synthesized glycosaminoglycan.— J. Cell. Biol., 1976, v. 71, N 1, p. 280—294.
452. Cooperland S. R. Humoral factors in the stimulation and inhibition of lymphopoiesis.— Regulat. Organ and Tissue Growth, N. Y.; L., 1972, p. 159—186.
453. Craddock C. G. Production and distribution of granulocytes and the control of granulocyte release.— In: Ciba Foundation Symposium on Haemopoiesis. L., 1960, p. 237—261.
454. Craddock C. G. The physiology of granulocytic cells in normal and leukemic states.— Amer. J. Med., 1960, v. 28, N 5, p. 711—725.
455. Craddock C. G., Adams W. S., Perry S. et al. Studies of leukopoiesis. The technique of leukophoresis and response of myeloid tissue in normal and irradiated dogs.— J. Lab. Clin. Med., 1955, v. 45, p. 881—915.
456. Craddock C. G., Perry S., Lawrence I. S. The dynamics of leukocytosis and leukopoiesis as studied by leukophoresis and isotopic techniques.— J. Clin. Invest., 1956, v. 35, p. 285—296.
457. Cronkite E. P. Properties of hemopoietic stem cells: can its bone marrow rapopulating ability be dissociated from immunological competence? — In: Effect of various types of ionizing radiation from different sources on haematopoietic tissue. Vienna, 1966, p. 1—12.
458. Cronkite E. P., Harigaya K., Garnett H., Miller M. E. et al. Production of colony — stimulating factor by murine bone marrow cell line derived from Dexter adherent layer and other properties of this cell line.— In: Experimental hematology today/Ed Baum S. J. et al. Basel et al, 1982, p. 11—18.
459. Cumming J. D. A study of blood flow through bone marrow by a method of venous effluent collection.— J. Physiol (L), 1962, v. 162, N 1, p. 13—20.
460. Curry J. L., Trentin J. J. Hemopoietic spleen colony studies. I. Growth and differentiation.— Developmental Biol., 1967, v. 15, N 5, p. 395—413.
461. Curry J. L., Trentin J. J. Hemopoietic spleen colony studies. IV. Phytohemaagglutinin and haemopoietic regeneration.— J. Exptl. Med., 1967, v. 126, N 5, p. 819—832.
462. Curry J. L., Trentin J. J., Wolf N. S. Hemopoietic spleen colony studies. II. Erythropoiesis.— Ibid., v. 125, N 4, p. 203—219.
463. Dahlgren C., Björkstén B. Effect of hyaberonic acid on polymorphonuclear leucocyte cell surface properties.— Scand. J. Haematol., 1982, v. 28, N 5, p. 376—380.
464. Das S. K., Stanley E. R., Guilbert L. J., Forman L. W. Human colony-stimulating factor (CSF—1) radioimmunoassay: Resolution of three subclasses of human colony — stimulatory factors.— Blood, 1981, v. 58, N 3, p. 630—641.
465. Davis C., Conolly M. E., Lireenacre J. K. β-adrenoceptors in human lung bronchus and lymphocytes.— Brit. J. Clin. Pharm., 1980, v. 10, N 5, p. 425—432.
466. De Gowin R. L. Inhibition of erythropoiesis during stem cell proliferation.— Clin. Res., 1967, v. 15, N 2, p. 275.
467. Del Rosso M., Cappelletti R., Dini G. et al. Involvement of glycosaminoglycans in detachment of early myeloid precursors from bone marrow stromal cells.— Biochim. et biophys. acta., 1981, v. 676, N 2, p. 129—136.
468. Dexter T. M. Blood cell development. The message in medium.— Nature, 1984, v. 309, N 5971, p. 113—122.
469. Dornfest B. S., Gordon A. S., Gottlieb N. Leucocyte release from isolated perfused hind limbs of rats.— Fed. Proc., 1958, v. 17.

470. Dornfest B. S., Lo Bue J., Handler E. S., Gordon A. S. Bone marrow function in perfused isolated femurs of rats.— Anat. Rec., 1960, v. 137, p. 350.
471. Dornfest B. S., Lo Bue J., Handler E. et al. Mechanisms of leukocyte release from isolated perfused rat femur.— Acta Haematol., 1962, v. 28, N 1, p. 42—60.
472. Dornfest B. S., Lo Bue J., Handler E. S. et al. Mechanisms of leukocyte production and release. II. Factor influencing leukocyte release from isolated perfused rat leg.— J. Lab. Clin. Med., 1962, v. 6, N 60, p. 777—787.
473. Duhamel G. Les nodules lymphoides de la moelle osseuse. Aspect physiologique et pathologique. Essai d'interpretation.— Presse Med., 1968, v. 76, N 41, p. 1947—1950.
474. Dunn C. D., Jarvis J. H., Greenman J. M. A quantitative bioassay for erythropoietin using mouse fetal liver cells.— Exp. Hematol., 1975, v. 3, N 1, p. 65—78.
475. Ebbe S. Thrombopoietin.— Blood, 1974, v. 44, N 4, p. 605—608.
476. Ecoffier J., Prot D., Griffié R., Catach D. Étude du réseau veineux dans les os long du lapin.— Rev. Chir. Orthop., 1957, v. 43, p. 29.
477. Eidinger D., Garrett T. J. Studies of regulatory effect of sex hormones on antibody formation and stem cell differentiation.— J. Exp. Med., 1972, v. 136, N 1, p. 1098—1116.
478. Ellis R. E. The distribution of active bone marrow in the adult.— Phys. in Med. Biol., 1961, v. 5, N 3, p. 255—258.
479. Erslev A. J. Clinical manifistation of erythrocyte disorders.— In: Hematology/Ed. W. J. Williams et al. N. Y., 1983, p. 58—72.
480. Erslev A. J., Caro J., Kansu E., Silver R. Renal and extrarenal erythropoietin production in anaemic rats.— Brit. J. Haematol., 1980, v. 45, N 1, p. 65—72.
481. Erslev A. J., Gabuzda T. Y. Pathophysiology of blood. Philadelpdia: Saunders, 1979. 207 p.
482. Evangelisti R., Stabellini G., Venturoli A., Carinci P. Glycosaminoglycan synthesis by embryonic fibroblasts is age-dependent and modulated by environmental factors.— Experientia, 1982, v. 38, N 5, p. 616—618.
483. Feher I., Antal S., Gidali Y. Correlation between circulating stem cell count and stem cell regeneration in locally irradiated bone marrow.— Radiat. Res., 1974, v. 58, N 3, p. 516—523.
484. Feher I., Ludany G., Toth E., Wesz P. Die Wirkung des LPF — entzundungsfaktors auf die Zahl der Thrombokyten.— Arch. Int. Pharmacol., 1955, N 100, S. 350—356.
485. Feldman S., Rachmilewitz E. A., Izak G. The effect of central nervous system stimulation on erythropoiesis in rats with chronically implanted electrodes.— J. Lab. Clin. Med., 1966, v. 67, N 5, p. 713—725.
486. Fisher J. W. Erythropoietin; pharmacology, biogenesis and control of production.— Pharmacol. Rev., 1972, v. 24, N 3, p. 459—508.
487. Fisher J. W., Moriyama Y., Lertora J. L. Mechanisms of androgen stimulated erythropoiesis and inhibitors of heme synthesis in eremia.— Blood Cells, 1975, v. 1, N 3, p. 573—593.
488. Fishman D. R., Leonard R. A., Gorshein D. et al. Stem cell damage induced by hyperoxia.— Biomed. Express, 1973, v. 19, N 7, p. 291—295.
489. Fitchen J. H., Cline M. J. Serum inhibitors of myelopoiesis.— Brit. J. Haematol., 1980, v. 44, N 1, p. 7—16.
490. Fliedner T. M., Stodtmeister R., Sandkühler S. Untersuchungen über die Gefassarchitectonik des knockenmarkes der ratte.— Z. Zellforsch. mikrosk. Anat., 1956, v. 45, p. 328.
491. Fogh J. Studies on mechanism of the increased doserespon ce of erythropoiesis after stimulation with erythropoietin.— Blood, 1970, v. 45, N 4.

492. Foleppa A. E., Meineke H. A., McCuskey R. S. Studies of transplanted haematopoietic tissue utilizing a modified Algire back chamber. I. Vasoproliferation following erythropoietin stimulation.— Scand. J. Haematol., 1971, v. 8, N 2, p. 86—91.
493. Fontagne J., Adolphe M., Semichon M., Zizine L. et al. Effect of in vivo treatment with indomethacin on mouse granulocyte — macrophage colony — forming cells in culture (CFUc): Possible role of prostaglandins.— Exp. Hematol., 1980, v. 8, N 9, p. 1157—1164.
494. Foster R. S. Bone marrow colony — stimulating factor: renal influence of serum titers.— J. Surg. Oncol., 1970, v. 2, N 1, p. 1—8.
495. Francis G. E., Berney J. J., Murray V. S. G. et al. Adherent cell dependent colony — stimulating activity in human serum: a granulopoietic regulator? — Scand. J. Haematol., 1980, v. 24, N 1, p. 13—21.
496. Francis G. E., Guimaraes J. E., Granger S. et al. Differentiation and proliferation of granulocyte — macrophage progenitor cells.— Brit. J. Haematol., 1982, v. 52, N 1, p. 144.
497. Francis G. E., Rhodes E. G. H., Berney J. J. et al. Endogenous bone marrow colony stimulating activity.— Ibid., 1980, v. 46, N 2, p. 323—324.
498. Frassoni F., Testa N. G., Lord B. I. The relative spatial distribution of erythroid progenitor cells (BFUe and CFUe) in normal mouse femur.— Cell and Tissue Kinet., 1982, v. 15, N 4, p. 447—455.
499. Fried W. Erythropoietin.— Arch. Intern. Med., 1973, v. 131, N 6, p. 929—938.
500. Friendel E., Leachars E., Davies A. J. S. Thymus dependency of bone marrow stem cell proliferation in response to certain antigens.— Exp. Hematol., 1976, v. 4, N 5, p. 275—284.
501. Galant S. P., Underwood S. B., Lundak T. C., Groncy C. C. et al. Heterogeneity of human lymphocyte subpopulations to pharmacologic stimulation. I. Lymphocyte responsiveness to beta adrenergic agents.— J. Allergy Clin. Immunol., 1978, v. 62, N 6, p. 349—356.
502. Gallagher J., Spooncer E., Dexter M. Glycosaminoglycans and B-D-xylosides in regulation of haemopoiesis in mouse bone marrow cell cultures.— Eur. J. Cell Biol., 1983, Suppl. 1, p. 19.
503. Gallagher J., Spooncer E., Dexter T. Role of the cellular matrix in haemopoiesis. I. Synthesis of glycosaminoglycans by mouse bone marrow cell cultures.— J. Cell. Sci., 1983, v. 63, p. 155—171.
504. Gallicchio V. S., Murphy M. J. Erythropoiesis in vitro. III. The role of potassium ions in erythroid colony formation.— Exp. Hematol., 1979, N 7, p. 225—231.
505. Garnett H. M., Cronkite E. P., Harigaya K. Regulation of the colony — stimulating activity produced by murine marrow — derived cell line (H-1).— Proc. Natl. Acad. Sci USA, 1982, v. 79, N 5, p. 1545—1548.
506. Gauwerky C. E., Lusis A. J., Golde D. W. Erythroid — potentiating activity: characterization and target cell.— In: Erythropoietin in regulation of erythropoiesis: 5th intern. conf Knoxville, Tenessee, Oct. 6—8, 1980/Ed. R. D. Lange et al. Oak Ridge, 1980, v. XVI, p. 117—127.
507. Gidali Y., Feher I. Some data on mechanism of leucopenia and leucocytosis following irradiation.— Blood, 1964, v. 23, N 1, p. 27—38.
508. Golde D. W., Bersch N., Chopra I. J., Cline M. J. Thyroid hormones stimulate erythropoiesis in vitro.— Brit. J. Haematol., 1977, v. 37, N 2, p. 173—177.
509. Golde D. W., Bersch N., Cline M. J. Potentiation of erythropoiesis in vitro by dexametasone.— J. Clin. Invest., 1976, v. 57, N 1.
510. Golde D. W., Bersch N., Li C. H. Growth hormone: species — specific stimulation of erythropoiesis in vitro.— Science, 1977, v. 196, N 4294, p. 1112—1113.
511. Golde D. W., Bersch N., Quan S. G., Cline M. J. Inhibition of murine granulopoiesis in vitro by dexametasone.— Amer. J. Hematol. 1976, v. 1, N 4, p. 369—373.

512. Golde D. W., Cline M. J. Regulation of human bone marrow leucopoiesis.— Brit. J. Haematol., 1974, v. 26, N 2, p. 235—241.
513. Goldman J. M., Th'ng K. H., Catovky D., Galton D. A. G. Production of colony — stimulating factor by leukemic leukocytes.— Blood, 1976, v. 47, N 3, p. 381—388.
514. Goldwasser E. The making of red blood cell.— New Sci., 1972, v. 54, N 799, p. 588—590.
515. Goldwasser E. Erythropoietin.— Blut, 1976, v. 33, N 5, p. 135—140.
516. Goldwasser E., Gross M. Erythropoietin: assay and study of its mode of action.— Meth. Enzymol., 1975, v. 37, Pt B, N. Y., p. 109—121.
517. Goldwasser E., Kung C. K. H. Molecular weight of sheep plasma erythropoietin.— J. Biol. Chem., 1972, v. 247, N 16, p. 5159—5160.
518. Goldwasser E., White W. Purification of sheep erythropoietin.— Federation Proceed., 1959, v. 18, N 1, p. 236.
519. Goldwasser E., White W. F., Taylor K. B. Further purification of sheep plasma erythropoietin.— Biochim. Biophys. Acta, 1962, v. 64, N 3, p. 487—496.
520. Gordon A. S. Hemopoietine.— Physiol. Rev., 1959, v. 39, N 1.
521. Gordon A. S. Humoral factors in blood cells formation. Evidence for circulating leucocytosis — inducing factor (LIF).— In: Ciba Found. Symp. on Haematopoiesis. L., 1960, p. 325—362.
522. Gordon A. S., Dornfest B. S., Lo Bue J., Handler E. S., Quastler H. Mechanisms regulating leucocyte release from perfused femurs.— Blood, 1961, v. 18, N 6, p. 792.
523. Gordon A. S., Neri R. O., Siegel C. D. et al. Evidence for a circulating leucocytosis — inducing factor (LIF).— Acta Haematol. (Basel), 1960, v. 23, N 6, p. 323—341.
524. Gordon A. S., Siegel C. D., Dornfest B. S. et al. Humoral regulation of leucocyte numbers.— Trans. N. Y. Acad. Sci., 1960, v. 23, N 1, p. 39—50.
525. Gordon M. Y., Gordon-Smith E. C. Regulation of granulocyte and macrophage colony — stimulating factor production by phytohaemagglutinin — treated blood mononuclear cells.— Leuk. Res., 1982, v. 6, N 1, p. 71—79.
526. Gordon M. Y., Gordon-Smith E. C. Bone marrow fibroblast function in relation to granulopoiesis in aplastic anaemia.— Brit. J. Haematol., 1983, v. 53, N 3, p. 483—489.
527. Gordon M. Y., Kearney L., Hibbin J. A. Effects of human marrow stromal cells on proliferation by human granulocytic colony — forming cells.— Ibid., N 2, p. 317—325.
528. Gordon M. Y., King J. A., Gordon-Smith E. C. Bone marrow fibroblasts, fat cells and colony stimulating activity.— Ibid., 1980, v. 46, N 1, p. 151—152.
529. Gordon M. Y., Okell S. F., Blacket N. M. Comparative studies of humoral factors stimulating granulopoiesis in agar in vitro and in diffusion chambers.— J. Lab. and Clin. Med., 1977, v. 90, N 5, p. 883—890.
530. Gorshein Dov, Hait W. N., Besa E. C., Jepson J. H. et al. Increased stem cell response to erythropoietin induced by androgens.— Endocrinology, 1973, v. 93, N 4, p. 777—780.
531. Graddock C. G., Hays E. F., Forsen N. R., Rodensky D. Granulocyte — monocyte colony — forming capacity of human marrow: a clinical study.— Blood, 1973, v. 42, N 5, p. 711—720.
532. Graham J. D., Earney W. W., Hilton P. K. Serum macroglobulin stimulation of proliferation and differentiation of granulocytic precursors.— Trans. Amer. Microsc. Soc., 1975, v. 94, N 3, p. 375—383.
533. Grammens C. L., Brennan J. K., Lichtman M. A. Inhibitory activity in human marrow plasma directed against mouse marrow cell proliferation: reduced in subjects with decreased granulopoiesis.— Nouv. rev. franc. hematol., 1976, v. 16, N 1, p. 37—45.

534. Greenberg M. L., Alkins H. L., Schiffer L. M. Erythropoietic and reticuloendothelial function in bone marrow in dogs.— Science, 1966, v. 152, N 3721, p. 526—528.
535. Gregory C. J., Eaves A. C. Human marrow cells capable of erythropoietic differentiation in vitro: differentiation three erythroid colony responses.— Blood, 1977, v. 49, N 6, p. 855—864.
536. Gross M., Goldwasser E. On the mechanism of erythropoietin — induced differentiation. VII. The relationship between stimulated deoxyribonucleic acid sinthesis and rybonucleic acid synthesis.— J. Biol. Chem., 1970, v. 245, N 10, p. 1632—1636.
537. Gross M., Goldwasser E. On the mechanism of erythropoietin — induced differentiation. IX. Induced synthesis of 9S ribonucleic acid and hemoglobin.— Ibid., 1971, v. 246, N 25, p. 2480—2486.
538. Cuerry Du Pont, Adamson J. W., Dale D. C., Wolff S. M. Human cyclic neutropenia: urinary colony — stimulating factor and erythropoitin levels.— Blood, 1974, v. 44, N 2, p. 257—262.
539. Hajdukovic S., Stojanovic N., Jovcic Y. Studies on effect of leukocyte and erythrocyte extracts on the hemopoietic regeneration of sublethally X — irradiated mice.— Strahlentherapie, 1977, v. 153, N 8, p. 572—576.
540. Hall B. M. The effects of whole body irradiation on the serum colony stimulating factor and in vitro — colony forming cells in the bone marrow.— Brit. J. Haematol., 1969, v. 17, N 6, p. 553—561.
541. Hall R., Malia R. G. Medical laboratory haematology.— Butterworth, 1984. 669 p.
542. Hara H., Kitamura Y., Kawata T. et al. Synergism between lymph node and bone marrow cells for production of granulocytes. II. Enhanced colony — stimulating activity of sera of mice with graft — versus — host reaction.— Exp. Hemat., 1974, v. 2, N 1, p. 43—49.
543. Hara M., Inoue T., Akiyama K. et al. Species — specific glycoproteins of human red cell membrane.— VOX Sang., 1982, v. 42, N 3, p. 151—156.
544. Harigaya K., Cronkite E. P., Miller M. E., Moccia G. Further evidence of the in vivo role of erythropoietin or companion molecules induced by hypoxia on proliferation and continuing differentiation of BFU — E in PCDC.— Blood, 1981, v. 57, N 2, p. 298—304.
545. Harris J. W., Kellermeyer R. W. The red cell. Production, metabolism, destruction: normal and abnormal. Cambridge: Massachusetts: Harvard university press, 1970. 795 p.
546. Hazelton B. J., Tupper J. T. Calcium transport and exchange in mouse 3T3 and Sv 40—3T3 cells.— J. Cell. Biol., 1979, v. 81, N 3, p. 538—542.
547. Heaney-Kieras J., Kieras F. J. Glycosaminoglycans synthesized by tumorigenic and nontumorigenic mouse melanoma cells in culture.— J. Nat. Cancer Inst. (Wash.), 1980, v. 65, N 6, p. 1345—1350.
548. Heidemann E. Humorale Regulatoren der Zellproliferation in der Hämatopoese. 1. Granulopoese und Lymphopoese.— Kim. Wochenschr., 1980, Bd 58, N 20, S. 1117—1133.
549. Hematology/Ed. W. S. Beck. Cambridge: Massachusetts; London: The MIT Press, 1978. 589 p.
550. Hines D. L. Lipid accumulation and production of colony — stimulating activity by the 266 AD cell line derived from mouse bone marrow.— Blood, 1983, v. 61, N 2, p. 397—402.
551. Hinterberger W., Mittermayer K., Pankovits W., Singer J. Different types of endotoxin — induced release of colony stimulating factors by adherent leucocytes in presence of fresh and heat — inactivated autologous serum.— Scand. J. Haematol., 1980, v. 25, N 3, p. 221—225.
552. Hoffman R., Lanjant E. D., Vila I. et al. Diamond — Black fan syndrome: lymphocyte — mediated suppression of erythropoiesis.— Science, 1976, v. 193, N 4256, p. 899—900.

553. Horland A. A., Wolman S. R., Murphy M. J. Jr., Moore M. A. S. Proliferation of erythroid colonies in semi — solid agar.— Brit. J. Haematol., 1977, v. 36, N 4, p. 495—499.
554. Houck J., Hilfje. Chalones: concepts and current researches.— Natl. Cancer Inst. Monogr., 1973, v. 38, p. 117—122.
555. Houck J. C., Irausquin H. Some properties of lymphocyte chalone.— Ibid., p. 117—122.
556. Hulth A., Semb H. Experimental acid-base status and oxygen tension in marrow blood from diaphysis and methaphysis of the tibia.— Surg. Genec. Obstet., 1966, v. 122, N 5, p. 1071—1075.
557. Humburger A. W. Enhancement of human erythroid progenitor cell growth by media conditioned by a human T-lymphocyte line.— Blood, 1980, v. 56, N 4, p. 633—639.
558. Hurtado A. Chronic mountain sickness.— J. Amer. Med. Assoc., 1942, v. 120, p. 1278—1282.
559. Hurtado A. Animals in high altitude: resident man.— In: Handbook of physiology. Sect. 4. Adaptation to environment. Washington, 1964, p. 843—861.
560. Inatomi T. Supplementary experiments on the mutual relation between the cell regulation nerve and pituitary adrenal system. Report I. Regarding monocytes. Tokyo: Idai Z., 1957, N 15, p. 979—982.
561. Io S., Yamasaki, Tanone M., Kamakita I. Action of the neutrophilia causing factors produced after bleeding.— In: Proc. VIII Congr. Haemat. Tokyo, 1962, p. 3.
562. Iscove N. N., Sieber F. Erythroid progenitors in mouse bone marrow detected by macroscopic colony formation in culture.— Exp. Hematol., 1975, v. 3, p. 32—43.
563. Iscove N. N., Sieber F., Winterhalter K. H. Erythroid colony formation in cultures of mouse and human bone marrow: analysis of the requierement for erythropoietin by gel filtration and affinity chromatography on agarose — concavalin A.— J. Cell. Physiol., 1974, v. 83, N 2, p. 309—320.
564. Ito Y., Weinstein F. B. A factor in serum of irradiated rats stimulating limphoid tissue mitosis.— J. Nat. Cancer Inst., 1962, v. 29, p. 229—237.
565. Jacobson L., Goldwasser E., Fried W., Plzak L. The role of the kidney in erythropoiesis.— Nature, 1957, v. 179, N 4560, p. 633—634.
566. Jenkins V. K., Upton A. C., Odell T. T. Jr. Effect of estradiol on splenic repopulation by endogenous and exogenous hemopoietic cells in irradiated mice.— J. Cell. Physicol., 1969, v. 73, N 2, p. 149—157.
567. Kanamaru A., Kitamura Y., Kawata T., Okano K. Synergism between lymph node and bone marrow cells for production of granulocytes. I. Requirement of immunocompetent cells.— Exp. Hematol., 1974, v. 2, N 1, p. 35—42.
568. Kato Kenjiti.— Fukuoka acta med., 1962, v. 53, N 10, p. 764—773.
569. Kawashima N.— J. Tokyo Med. Coll., 1961, v. 19, p. 1615.
570. Kemona H., Prokopowicz J. Trombopoetyna — czynnik regulujacy produkcje plytek krwi.— Prz. lek., 1977, v. 34, N 11, p. 813—818.
571. Kerby G. P. The occurence of acid mucopolysaccharides in human leukocytes and urine.— J. Clin. Invest., 1955, v. 34, N 11—12, p. 1738—1743.
572. Kerby G., Langley N. M. Human thrombocytes and leukocytes as a source of some of acid mucopolysaccharides of serum.— J. Lab. and Clin. Med., 1959, v. 53, N 5, p. 708—713.
573. Kidney hormones/Ed. J. M. Fisher. L., 1977, v. 2. 356 p.
574. Kiss C., Vittay P. A. A lepenyi sexual — steroidhormonok hatása a vérkepzésre.— Kisérl. orvostud., 1975, v. 27, N 1, p. 20—24.
575. Kittlick P. D. Hypoxia fibroblast cultures. 3. ^{35}S-sulfate incorporation into acid mucopolysaccharides as influenced by 5 % O_2 hypoxia with

simultaneous changes in the lactate and H — ion concentration.— Exp. Pathol., 1977, v. 13, N 4—5, p. 213—216.
576. Kittlick P. D. Hypoxia in fibroblast cultures. 4. Cell density, glucose utilization and acid mucopolysaccharides in 1 % O_2 concentration.— Ibid., p. 217—225.
577. Kittlick P. D., Neupert G., Bolk F. Acid mucopolysaccharides in fibroblast cultures: 4 ^{35}S-sulfate incorporation in dependence on pH — value, cell density and lactate.— Ibid., N 2—3, p. 130—138.
578. Kivilaakso E., Rytömaa T. The effect of polycythaemic serum on proliferation of rat bone marrow cells in vitro.— Cell Tissue Kinet., 1970, v. 3, N 4, p. 385—392.
579. Kivilaakso E., Rytömaa T. Erythrocytic chalone, a tissue specific inhibitor of cell proliferation in erythron.— Ibid., 1971, v. 4, N 1, p. 1—9.
580. Knudtzon S., Hertz W. Human tissues as a source of colony — stimulating factor in human bone marrow cultures.— Scand. J. Haematol., 1977, v. 19, N 5, p. 482—486.
581. Knudtzon S., Mortensen B. T. Growth stimulation of human bone marrow cells in agar culture by vascular cells.— Blood, 1975, v. 46, N 6, p. 937—943.
582. Komiya E. Die nervöse Regulation der Blutbilchen.— In: Fünften Kongress der Europäischen Geselschaft für Hämatologie, 1956, p. 179—195.
583. Komiya E. Die Zentralnervose Regulation der Blutbildes. Stuttgart, 1956. 72 p.
584. Komiya E., Katsunuma H., Shibamoto Y., Kawakubo R. et al. Extraktion der neurohumoralen blutregulierenden Wirksstoffe Mitteilung. II. Extraktion von Monopoietin, Trombopoietin und Erythropoietin.— Folia Haematol., 1961, v. 3, N 3—4, p. 328—348.
585. Komiya E., Takito T., Yamaguti H. Experimental studies of the maturation time of erythroblasts.— Acta Haematol. Jap., 1961, v. 24, N 5, p. 560—563.
586. Krantz S. B., Jacobson L. O. Erythropoietin and regulation of erythropiesis. Chicago; London: Univ. of Chicago Press, 1970, 330 p.
587. Krizsa F., Kelemen E., Czerháti Y., Lajtha L. Kárositott törzazonos thermobocytak thrombocytopoesist gáteo fajlagos hatása egérkiserletben.— Kiserl. orvostud, 1977, v. 29, N 5, p. 512—517.
588. Krzymowska H. Erythropiesis inhibition. The effect of plasma filtrates from rats injected with hemolysates on erythropoiesis inhibition in mice.— Pol. Arch. Weterynaryjne, 1966, v. 10, N 1, p. 63—77.
589. Krzymowski T. The erythropoiesis — inhibiting factor and erythropietin in regulation of red cell production.— In: Symp. on the physiology of hemopoietic system. Olstin (Poland), 1968, p. 11—13.
590. Krzymowski T., Krzymowska H. Stwierdzenie obecnosci zwierzat z doswiadczalna policytemia.— Acta Physiol. Polon., 1960, v. 11, N 1, p. 1—14.
591. Krzymowski T., Krzymowska H. Studies on the erythropoiesis inhibiting factor in the plasma of animals with transfusion policythemia.— Blood, 1962, v. 19, N 1, p. 38—44.
592. Krzymowski T., Przala L. Influence of transfused polycythemia on erythropoietic activity in parabiotic rats.— Pol. Arch. Weterynarnjne, 1966, v. 10, N 2, p. 119—127.
593. Kucêra A. Über einige allgemeinen folgen der lokalen stimulation der Rezeptoren in Gebiet des Knochenmarks.— Acta Union Palace Olomac. fac. med., 1967, v. 44, p. 135—150.
594 Kucêra A. Zur Frage des Wirkungsmechanisms des Leukocytosis promoting factor.— Ibid., p. 123—134.
595. Kucêra A., Zuza I., Hanakova S. Changes in regeneration of the white blood cell count in peripherial blood after leucophoresis during long — term effects of colloids upon RES.— Physiol. bohemosl., 1972, v. 21, N 1, p. 92.

596. Kurland J. I., Broxmeyer H. E., Pelus L. M. et al. Role for monocyte marcophage derived colony stimulating factor and prostaglandin E in positive and negative feedback control of myeloid stem cell proliferation.— Blood, 1978, v. 52, p. 388—407.
597. Kurland J., Moore M. A. S. The regulatory role of macrophage in normal and neoplastic hemopoieses. — In: Experimental hematology today/ Ed. S. J. Baum, G. D. Ledney. N. Y. et al., 1977, p. 51—62.
598. Kurland J. I., Pelus L. M., Ralph P. et al. Induction of prostaglandin E synthesis in normal and neoplastic macrophages: role for colony — stimulating factor(s) distinct from effects on myeloid progenitor cell proliferation.— Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1979, v. 76, N 5, p. 2326—2330.
599. Kurtz A., Jelkmann W., Bauer C. Insulin stimulates erythroid colony formation independently of erythropoietin.— Brit. J. Haematol., 1983, v. 53, N 2, p. 311—316.
600. Kurtz A., Jelkmann W., Bauer C. Insulin and insulinlike — growth factori enchance fetal erythropoiesis.— Biomed. biochim. acta, 1984, v. 43, N 3, s. 61—62.
601. Lajtha L. G. Cytokinetics and regulation of progenitor cells.— J. Cell. Physiol., 1966, v. 67, Suppl. 1, p. 133—148.
602. Lajtha L. G. Kinetics of haemoietic stem cells.— Haematologica, 1971, v. 5, N 4, p. 359—367.
603. Lambertsen R. H., Weiss L. A model of intermedullary hematopoietic microenvironments based on steriologic study of the distribution of endocloned marrow colonies.— Blood, 1984, v. 63, N 2, p. 287—297.
604. Larry C., Ascensao J., McCulloch J., Zanjani E. D. Steroid modulation of naturally occuring diurnal variation in circulating pluripotential haemopoietic cells (CFU — GEMM).— Brit. J. Haematol., 1983, v. 55, N 4, p. 615—622.
605. La Russa V. F., Sieber F., Sensenbrenner L. L., Sharkis S. L. Effect of neuraminidase on regulation of erythropoiesis.—Blood, 1984, v. 63, N 4, p. 784—788.
606. Lau P., Cornwell G. G., Williams W. J. Mucopolysaccharide synthesis by human bone marrow in short — term suspension cultures.— J. Lab. Clin. Med., 1970, v. 76, N 5, p. 739—746.
607. Lau P., Gottieb A. J., Williams W. J. Mucopolysaccharide sulfation in normal and leukemic leukocytes.— Blood, 1972, v. 40, N 5, p. 725—732.
608. Leblond P. F., Chamberlain J. K., Weed R. I. Scanning electron microscopy of erythropoietin — stimulated bone marrow.— Blood Cells, 1975, v. 1, N 3, p. 639—651.
609. Levitt L., Kipps T., Engleman E. G., Greenberg P. L. Human bone marrow and peripheral blood T — lymphocyte depletion: efficacy ad effects of both T cell and monocytes on growth of hematopoietic progenitors.— Blood, 1985, v. 65, N 3, p. 663—679.
610. Lindemann R. Erythropoiesis — inhibiting factor in urine.— Lancet, 1970, v. 1, N 7650, p. 781.
611. Lindemann R. Erythropoiesis inhibiting factor (EIF). I. Fractionation and demonstration of human urinary EIF.— Brit. J. Haematol., 1971, v. 21, N 6, p. 623—631.
612. Lindemann R. Erythropoiesis inhibiting factor (EIF). The inhibitory effect of estrogens on erythropoiesis and the content of oestrogens in the urinary EIF.— Scand. J. Haematol., 1973, v. 11, N 4, p. 319—324.
613. Lindemann R. Urinary excretion of erythropoietin and erythropoiesis inhibitors in neonatal period.— Acta Paediat. Scand., 1974, v. 63, N 5, p. 764—768.
614. Lindemann R. Erythropoiesis inhibiting factor(s) in intact and haemolyzed red blood cells.— Scand. J. Haematol., 1975, v. 14, N 3, p. 216—225.
615. Lindemann R. Erythropoiesis — inhibiting factor(s) (EIF): methodologic studies.— Blood, 1976, v. 47, N 1, p. 155—163.

616. Lindemann R., Laerum O. D. Erythropoiesis inhibiting factor(s) (EIF). The specificity and toxicity of urinary EIF studied in vivo and in vitro.— Scand. J. Haematol., 1976, v. 17, N 4, p. 293—299.
617. Lo Buglio A. F. Factors influencing monocyte development and function.— In: Regulation of Haematopoiesis. N. Y., 1970, v. 2, p. 983—993.
618. Long W. F., Williamson F. B. Glycosaminoglycans and the control of cell surface proteinase activity.— Med. Hypotheses, 1983, v. 11, N 3, p. 285—308.
619. Lord B. I., Hendry J. H. The distribuition of haemopoietic colony — forming units in the mouse femur and its modification by X — rays.— Brit. J. Radiol., 1972, v. 45, N 530, p. 110—115.
620. Lord B. I., Mori K. J., Wrigth E. G., Lajtha L. G. An inhibitor of stem cell proliferation in normal bone marrow.— Brit. J. Haematol., 1976, v. 34, N 3, p. 441—445.
621. Lord B. I., Schofield R. The influence of thymus cells in a syngenic, in vivo, stimulation.— Blood, 1973, v. 42, N 3, p. 395—404.
622. Lord B. I., Testa N. G., Hendry J. H. The relative spatial distributions of CFUs and CFUc in the normal — mouse femur.— Ibid., 1975, v. 46, N 1, p. 65—72.
623. Lowenberg B., Dicke K. A. Induction of proliferation of haemopoietic stem cells culture — Exp. Hematol., 1977, v. 5, N 4, p. 319—331.
624. Lowy P. H., Keighley G., Borsook H. Inactivation of erythropoietin by neuramidase and by mild substitution reactions.— Nature, 1960, v. 185, N 4706, p. 102—103.
625. Lozzio B. B. Regulators of cell division. A Review. I. Endogenous mitotic inhibitors of hematopoietic cells.— Exp. Hematol., 1973, v. 1, N 6, p. 309—339.
626. Ludwig F. C., Smoke M. E., Wellington J. S. Studies of humoral regulation of leucocytes.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1967, v. 136, N 25, p. 784—806.
627. Lukowsky W. A., Painter R. H. Studies on the role of sialic acid in the physical and biological properties of erythropoietin.— Canad. J. Biochem., 1972, v. 50, N 8, p. 909—917.
628. Mahmood T., Robinson W. A. Granulocyte modulation of endotoxin — stimulated colony — stimulating activity (CSA) production.— Blood, 1978, v. 51, N 5, p. 879—887.
629. Maloney M. A., Forsyth R. P., Patt H. M. Bone marrow blood flow after marrow removal of nutrient vessel ligation.— Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N. Y.), 1970, v. 135, N 3, p. 871—873.
630. Mangan K. F., Hartnett M. E., Matis S. A. et al. Natural killer cells suppress human erythroid stem cell proliferation in vitro.— Blood, 1984, v. 63, N 2, p. 260—269.
631. Marks P. A., Rifkind R. A. Erythroleukemic differentiation.— Annu. Rev. Biochem., 1978, v. 47, p. 419—448.
632. Martin D. E., Reece M., Reese A. C. Effect of plasma fibronection, macrophages and glycosaminoglycans on tumor cell growth.— Cancer Invest., 1984, v. 2, N 5, p. 339—345.
633. Mary J. Y. Normal human granulopoiesis revisited. I. Blood data.— Bioméd. et pharmacother, 1984, v. 38, N 1, p. 33—43.
634. Masaki M. A scannnig and transmission electron microscopic study on rat bone marrow sinuses and transmural migration of blood cells.— Arch. histol. Jap., 1976, v. 39, N 1, p. 51—66.
635. Matsuoka K., Mitsui Y. Involvement of cell surface heparan sulfate in density — inhibition of cell proliferation.— Cell Struct. Funct., 1981, N 6, p. 23—33.
636. Maurer H., Rainer, Weib G., Laerum O. D. Starting procedures for isolation and purification of granulocyte chalone activites.— Blut, 1976, Bd 33, N 3, S. 161—170.
637. McCuskey R. S., Meineke H. A., Kaplan S. M. Studies of hemopoietic microenvironment. II. Effect of erythropoietin on the splenic mic-

rovasculature of polycythemic CF_1 mice.— Blood, 1972, v. 39, N 6, p. 809—813.
638. McCuskey R. S., Meineke H. A., Tonsend S. F. Studies on the hemopoietic microenvironment. I. Changes in the microvascular system and stroma during erythropoietic regeneration and suppression in the spleen of CF_1 mice.— Ibid., 1972, v. 39, N 5, p. 697—712.
639. McDonald T. P. Immunological studies of thrombopoietin.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1974, v. 147, N 2, p. 513—518.
640. McDonald T. P., Cottrell M., Clift R., Lane K. Purification and assay of thrombopoietin.— Exp. Hematol., 1974, v. 2, N 6, p. 355—366.
641. McGarry M. P. Metallic copper — induced granulocyte exudation in the study of granulocytopoiesis.— Cell and Tissue Kinet., 1975, v. 8, N 4, p. 355—360.
642. McGarry M. P., Mirand E. A., Murphy G. P. Colony — stimulating activity. Association with the effect of hemodialysis on neutrophil granulocytes.— N. Y. State J. Med., 1973, v. 73, N 4, p. 1864—1868.
643. McNeil T. A., Fleming W. A. Cellular responsiveness to stimulation in vitro: strain differences in hemopoietic colony forming cell responsiveness to stimulating factor and suppression by glucocorticoids.— J. Cell. Physiol., 1973, v. 82, p. 49—58.
644. McVittie T. J., McCarthy K. F. Inhibition of granulopoiesis in diffusion chambers by granulocyte chalone.— Exp. Haematol., 1974, v. 2, N 4, p. 182—194.
645. McVittie T. J., McCarthy K. F. The influence of a granulocytic inhibitor(s) on hematopoiesis in an in vivo culture system.— Cell and Tissue Kinet., 1975, v. 8, N 6, p. 553—559.
646. Medado P., Izak G., Feldman S. The effect of electrical stimulation of the central nervous system on erythropoiesis in rat.— J. Lab. Clin. Med., 1967, v. 69, N 5, p. 776—786.
647. Melchner H. von, Bartlett P. F. The influence of T — lymphocytes and their products on hemopoietic precursor cell regeneration in spleen organ cultures.— Blood, 1983, v. 61, N 1, p. 200—204.
648. Menkin V. Presence of leucocytosis promoting factor in inflammatory exudates.— Science, 1939, v. 90, p. 237—238.
649. Menkin V. Mechanism of leucocytosis with inflammation. The nature of leucocytosis — promoting factor in exudates.— Arch. Path., 1940, v. 16, p. 13—32.
650. Menkin V. Further studies on thermostable leukocytosis factor of exudates.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1950, v. 75, p. 378—381.
651. Menkin V. Biochemical mechanisms in inflammation.— Brit. Med. J., 1960, v. 1, p. 1521—1528.
652. Metcalf D. Inhibition of bone marrow colony formation in vitro by dialysable products of normal and neoplastic haemopoietic cells.— Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci., 1971, v. 49, N 4, p. 351—363.
653. Metcalf D. Haemopoietic colonies. Berlin ect., 1977. 227 p.
654. Metcalf D. Control of hemopoietic cell proliferation and differentiation.— Contr. Cell. Div. Develop., 1981, pt A, p. 473—486.
655. Metcalf D. Sources and biology of regulatory factors active on mouse leukemic cells.— J. Cell. Physiol., 1982, (suppl. 1), p. 175—183.
656. Metcalf D. Early events in the suppression of myeloid leukemic cells by biological regulators.— In: Modern trends in human leukemia V/Ed. R. Neth et al. Berlin, 1983, p. 320—326.
657. Metcalf D., Chan S. H., Gunz F. W. et al. Colony stimulating factor and inhibitor levels in acute granulocytic leukaemia.— Blood, 1971, v. 38, N 2, p. 143—152.
658. Metcalf D., Johnson G. R., Burgess A. W. Direct stimulation by purified GM — CSF of the proliferation of multpotential an erythroid precursor cell.— Ibid., 1980, v. 55, N 1, p. 138—147.
659. Metcalf D., Moore M. A. S. Haemopoietic cells. L., 1971. 550 p.
660. Metcalf D., Moore M. A. S. Regulation of growth and diffe-

rentiation in haemopoietic colonies growing in agar.— In: Haemopoietic Stem Cells. Amsterdam, 1973, p. 157—182.
661. Metcalf D., Warner N. L., Nossal G. J. V. et al. Growth of B — lymphocyte colonies in vitro from mouse lymphoid organs.— Nature, 1975, v. 255, N 5510, p. 630—631.
662. Miale J. B. Laboratory medicine hematology (Fifth edition). Saint Louis, 1977. 1199 p.
663. Michelsen K. Hemodynamics of bone marrow circulation.— Acta Physiol. Scand., 1968, v. 73, N 3, p. 264—280.
664. Miller M. L., McCuskey R. S. Innervation of bone marrow in the rabbit.— Scand. J. Haematol., 1973, v. 10, N 1, p. 17—23.
665. Miller M. R., Kasahara M. Observation on the innervation of human long bones.— Anat. Rec., 1963, v. 145, N 1, p. 13—23.
666. Misraphy G. A., Hardwick D. F., Brooks C. J. et al. Bone, bone marrow and brain oxygen.— Am. J. Physiol., 1962, v. 202, N 2, p. 225—231.
667. Miura Y., Suzuki S., Mizoguchi H., Takaku F. Role of microenvironments in erythropoiesis.— In: Erythropoiesis. Proc. of fourth intern. conf. on erythropoiesis/Ed. K. Nakao et al. Baltimore et al., 1975, p. 219—223.
668. Miyake T., Kung C. K. H., Goldwasser E. Purification of human erythropoietin.— J. Biol. Chem., 1977, v. 252, N 15, p. 5558—5564.
669. Mizoguchi H., Chiyoda S., Miura Y et al. Colony — forming cells in culture and colony sitmulating activity of the urine and the serum in a case of cyclic neutropenia.— Tohoku J. Exp. Med., 1976, v. 119, N 4, p. 317—324.
670. Mladenovic J., Adamson J. W. Adrenergic modulation of erythropoiesis: in vitro studies of colony — forming cells in normal and polycythaemic man.— Brit. J. Haematol., 1984, v. 56, N 2, p. 323—332.
671. Monge C. Les erythremies de l'altitude / Ed. C. Massonet. Paris, 1929.
672. Monge C., Monge C. Adaptation de las animales domesticos: adaptation a las grandes alturas.— Arch. Inst. Biol. Andina, 1968, v. 2, p. 276—291.
673. Moore M. A. S. Humoral regulation of granulopoiesis.— Clin. Haematol., 1979,, v. 8, N 2, p. 287—309.
674. Moore M. A. S., Spitzen G., Metcalf D., Penington D. G. Monocyte production of colony stimulating factor in familial cyclic neutropenia.— Brit. J. Haematol., 1974, v. 27, N 1, p. 47—55.
675. Mori K. J., Seto A., Ito Y. Enhancement of hemopoietic colony — formation in the mouse peritoneal cavity by treatment with carbon particles.— Experimentia, 1974, v. 30, N 12, p. 1467—1468.
676. Moriyama Y., Fisher J. W. Effects of testosterone and erythropoietin on erythroid colony formation in bone marrow cultures.— Life Sci., 1974, v. 15, N 6, p. 1181—1188.
677. Moriyama Y., Fisher J. W. Effect of testosterone and erythropoietin on erythroid colony formation in human bone marrow cultures.— Blood, 1975, v. 45, N 5, p. 665—670.
678. Moriyama Y., Fisher J. W. Increase in erythroid colony formation in rabbits following the administration of testosterone.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1975, v. 149, N 1, p. 178—180.
679. Morley A., Quesenberry P., Bealmear P. et al. Serum colony — stimulating factor levels in irradiated germ — free conventional YFW mice.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1972, v. 140, N 2, p. 478—480.
680. Morley A., Rickard K. A., Howard D., Stohlman F. Jr. Studies on the regulation of granulopoiesis. IV. Possible humoral regulation.— Blood, 1971, v. 37, N 1, p. 14—22.
681. Morley A., Stohlman F. Studies on the regulation of granulopoiesis. I. The response to neutropenia.— Ibid., 1970, v. 35, N 3, p. 312—321.
682. Morse B. S., Giuliani D., Soremekun M. et al. Adaptation of hemopoietic tissue resulting from estrone — induced osteosclerosis in mice.— Cell and Tissue Kinet., 1974, v. 7, N 2, p. 113—123.

683. Morse S., Reister. Studies on the leukocytosis and lymphocytosis induced by Berdetella Pertuses.— J. Exp. Med., 1966, v. 125, N 3, p. 401—410.
684. Muchmore H. G., Blackburn A. B., Shurney J. T. et al. Neutropenia in healthy men at the south polar plateau.— Arch. Intern. Med. (Chicago), 1970, v. 125, p. 646—648.
685. Murakami M., Ichimary Y., Yokoi T. et al. Leucocytes and immunoglobulins during South Polar Isolations at Syowa Station.— Int. J. Biometeorol., 1979, v. 23, N 2, p. 161.
686. Murata F., Yoshida K., Ohno S., Nagata T. Mucosubstances of the granulocytes studied by means of electron microscopic radioautography and X — ray microanalysis.— In: Electron Microsc., 1978, 9th Int. Congr. Electron Microsc., Toronto, 1978, v. 2, p. 454—455.
687. Murate Ratsumi, Ogura T., Okayama T. The acidic glycosaminoglycans in leukocytes: an application of enzymatic methods.— Connect. Tissue Ress., 1974, v. 2, N 2, p. 101—109.
688. Muto Y. Mechanism of the development of neutrophilia due to bleeding in rabbits.— Acta Haem. Jap., 1957, v. 20, p. 348—362.
689. Naets J. P. Effect inhibiteurdu glucagon sur l'erythropoiése.— Bull. et mém. Acad. roy. méd. Belg., 1982, v. 137, N 11, p. 699—711.
690. Nakao K., Sassa S., Wada O., Takaku F. Enzymatic studies on erythroid differentiation and proliferation.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1968, v. 149, N 29, p. 224—228.
691. Nathan D. G., Chess L., Hillman D. G. et al. Human erythroid burst — forming unit: T — cell requirement for proliferation in vitro.— J. Exp. Med., 1978, v. 147, N 2, p. 324—339.
692. Nelson G. E., Kelly P. J., Peterson L. F., Janes J. M. Blood supply of the human tibia.— J. Bone J. Surg, 1960, v. 42, A. p. 625.
693. Neuwirt J. Erythropoietic precursor cell in culture.— Blut, 1981, v. 43, N 2, p. 65—69.
694. Nicola N. A., Metcalf D., Johnson G. R., Burgess A. W. Separation of functionally distinct human granulocyte — macrophage colony — stimulating factors.— Blood, 1979, v. 54, N 3, p. 614—627.
695. Nir E., Efrati P., Danon D. Effect of serum from Leukapheresed mice on myelocytes, promyelocytes and colony — forming cells.— Exp. Hematol., 1976, v. 4, N 3, p. 161—169.
696. Nissen C., Moser Y., Speck B. et al. Dexamethasone enhances 'CSA' release and depress 'BPA' release.— Brit. J. Haematol., 1983, v. 53, N 2, p. 301—310.
697. Noda M. Experimental studies on succino oxydation in addition to neutropoietin.— J. Tokyo Med. Coll., 1958, N 16, p. 1145—1150.
698. Noda M. The extraction technique of neutropoieting and its nature. Pt I. Extraction of neutropoieting and its influence on the hemopoietic organs.— Ibid., 1960, N 18, p. 1801—1825.
699. Noda M. The extraction technique of neutropoieting and its nature. Pt 2. The chemical nature of neutropoietin.— Ibid., p. 1827—1838.
700. Noordegraaf E. M., Ploemacher R. E. Studies of the haemopoietic microenvironments. III. Glycosaminoglycan levels in relation to phenylhydrazine — induced erythropoiesis in the mouse liver.— Scand. J. Haematol., 1980, v. 24, N 2, p. 152—156.
701. Nordt F. J., Franco M., Corfield A. et al. The efficacy of neuraminidase treatment in studies on red cell ageing.— Blood, 1981, v. 42, N 2, p. 95—98.
702. Notario A., Nespoli M. Comportamento dei polisaccaridi totali e dei mucopolisaccaridi nei leucociti e nelle piastrine dei soggetti normali e leucemici.— Haematologica, 1961, v. 46, N 11, p. 941—950.
703. Nowell P. C. Stimulation of mitosis in rat marrow cultures by serum from infected rats.— Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.), 1959, v. 101, N 2, p. 347—350.
704. Nunnari A., Calafato M., Belfiore F., Romano F. The

sialic acid of normal and leukemic leukocytes.— Boll. Soc. Ital. Biol. Sperim., 1963, v. 39, p. 718—720.
705. Nykyforiak Ch. J., Young R. B., Phillips T. A. Changes in intracellular Ca^{2+} distribution during the transition of fibroblasts from proliferating to stationary state.— Biochem. Biophys. Res. Commun., 1980, v. 93, N 2, p. 583—587.
706. Okamoto T., Kanamura A., Hara H., Nagai K. Measurement of human serum erythropoietin by erythroid colony — forming technique using fetal mouse liver cells.— Am. J. Hematol., 1982, v. 12, N 2, p. 179—186.
707. Olsson I. Biosynthesis of glycosaminoglycans (mucopolysaccharides) in leukemie myeloid cells.— Biochim. Biophys. Acta, 1968, v. 165, N 3, p. 324—334.
708. Olsson I., Gardell S., Thunell S. Biosynthesis of glycosaminoglycans (mucopolysaccharides) in human leukocytes.— Ibid., p. 309—323.
709. Otto A. M., Mühlradt P. E. Cell cycle dependent rate of labelling of cellular and secreted glycosaminoglycans in mouse embryonic fibroblasts.— J. Supramol. Struct., 1980, v. 13, N 3, p. 281—294.
710. Packham M. A., Guccione M. A., Kinlough-Rathbone R. L., Mustard J. F. Platelet sialic acid and platelet survival after aggragation by ADP.— Blood, 1980, v. 56, N 5, p. 876—880.
711. Patt H. M., Maloney M. A. An evaluation of granulocytopoiesis.— In: Cell Proliferation.— Oxford, 1963, p. 157—171.
712. Patt H. M., Maloney M. A. Radiosensitivity of the process initiating bone marrow regeneration.— Radiat. Res., 1970, v. 41, p. 500—506.
713. Patt H. M., Maloney M. A. Bone formation and resorption as a requirement for marrow development.— Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N. Y.), 1972, v. 140, N 1, p. 205—207.
714. Paukovits W. R. The regulation system of granulopoiesis.— Öster. Z. Onkol., 1977, v. 4, N 2—3, p. 52—54.
715. Paukovits W. R., Paukovits J. B. The solubility properties of granulopoiesis inhibiting factor.— Experimentia, 1975, v. 31, N 11, p. 1357—1359.
716. Paul J. Haemoglobin synthesis and cell differentiation.— Brit. Med. Bull., 1976, N 32, p. 277—281.
717. Pazdur J. Postepy hematologii rola chalonow w ukladzie krwiotworczym.— Pol. Arch. Med. wewnet, 1974, v. 51, N 4, p. 441—441.
718. Perret G., Bladier D., Vassy R., Cornillot P. Desialosylation of mammalian and non — mammalian red blood cells: effect on vivo survival in relation to number of unmasked T — sites on ven treated erythrocytes and serum T — agglutinin titers.— Comp. Bliochem. and Physiol., 1981, v. A69, N 1, p. 59—63.
719. Peschle C., Marone G., Genovese A. et al. Relation between the reticulo — endothelial system (RES) and extrarenal erythropoietin (Ep) production.— In: Erythropoiesis. Proc. of the fourth intern. conf. on erythropoiesis/Ed. K. Nakao et al. Baltimore et al., 1975, p. 227—239.
720. Pessina G. P., Skiftas S. Studies of factors regulating the ageing of human erythrocytes. V. The role of vesiculation in the loss of membrane — bound sialic acid.— Int. J. Biochem., 1983, v. 15, N 3, p. 277—279.
721. Petri I. B., Fachet J. Stimulatory and inhibitory soluble mediators produced by stimulated lymphocytes and tested in human and murine in vitro systems.— Acta physiol. Acad. Sci. hung., 1981, v. 58, N 4, p. 245—252.
722. Ploemacher R. E., Van Soest P. L. et al. Colony formation by bone marrow cell after incubation with neuraminidase. I. Involvement of stem cell sequestration in the reduced spleen colony formation.— Haematologica, 1981, v. 66, N 5, p. 554—569.
723. Pluznik Dov. H., Sachs L. The cloning of normal "mast" cells in tissue culture.— J. Cellular and Compar. Physiol., 1965, v. 66, N 3, pt 1, p. 319—324.
724. Pluznik Dov. H., Zilber D., Feigis M. Correlation between

splenic phagocytic activity an incraese in splenic granulocyte/macrophage progenitors.— Exp. Hematol., 1976, v. 4, N 3, p. 170—179.
725. Porter P. N., Ogawa M. Characterization of human erythroid burst-promoting activity from bone marrow conditioned media.— Blood, 1982, v. 59, N 6, p. 1207—1212.
726. Porter P. N., Ogawa M. Further characterization of human erythroid burst-promoting activity in bone marrow conditioned media.— Exp. Hematol., 1982, v. 10 (suppl. 11), p. 171.
727. Price G. B., McCulloch E. A., Till J. E. Cell membranes as sources of granulocyte colony stimulating activities.— Ibid., 1975, v. 3.
728. Quastassides T. P., Wood A. Effect of soluble products from lectin — stimulated lymphocytes on the growth, adhesiveness and glycosaminglycan synthesis of cultured synevial fibroblastic cells.— J. Clin. Invest., 1981, v. 68, N 3, p. 792—802.
729. Rambach W. A., Cooper A. D., Alt H. L. Purification of erythropoietin by ion — exchange chromatography.— Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1958, v. 98, N 3, p. 602—604.
730. Regelson W. The growth-regulating activity of polyanions: a theoretical discussion of their place in the intercellular environment and their role in cell physiology.— Adv. Cancer Res., 1968, v. 11, p. 223—304.
731. Reid C. D. L., Baptista L. C., Chanarin I. Erythroid colony growth in vitro from human peripheral blood null cells: evidence for regulation by T-lymphocytes and monocytes.— Brit. J. Haematol., 1981, v. 48, N 1, p. 155—164.
732. Reilly F. D., McCuskey R. S. Studies of hemopoietic microenvironment. VII. Neural mechanisms in splenic mivrovascular regulation in mice.— Microvasc. Res., 1977, v. 14, N 3, p. 293—302.
733. Reino L., Tapani L., Simo H. Increased bone marrow blood flow in polycytemia vera.— Eur. J. Nucl. Med., 1983, v. 8, N 1, p. 19—22.
734. Reissman K. R., Udupa K. B. Effect of erythropoietin on proliferation of erythropoietin responsive cells.— Cell Tissue Kinet., 1972, N 5, p. 481—489.
735. Reissman K. R., Udupa K. B., Kawada K. Effects of erythropoietin and androgens on erythroid stem cells after their selective suppression by BCNU.— Blood, 1974, v. 44, N 5, p. 649—657.
736. Resnitzky P., Zipori D., Trainin W. Effect of neonatal thymectomy on hematopoietic tissue in mice.— Ibid., 1971, v. 37, N 6, p. 634—646.
737. Reynafarje C., Ramos J., Faura J., Villiavicencio D. Humoral control of erythropoietic activity in man during and after altitude expousure.— Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med. (N. Y.), 1964, v. 116, N 3, p. 649—650.
738. Rich J. N., Heit W., Kubanek B. An erythropoietic stimulating factor similiar to erythropoietin released by macrophages after treatment with silica.— Blut, 1980, Bd 40, N 3, p. 297—303.
739. Rich J. N., Heit W., Kubanek B. Extrarenal erythropoietin production by macrophages.— Blood, 1982, v. 60, N 4, p. 1007—1018.
740. Rifkind R. A., Marks P. A. The regulation of erythropolesis.— Blood cells, 1975, N 1, p. 417—428.
741. Rodgers G. M., Fisher J. W., George W. J. Increase in hematocrit, hemoglobin and red cell mass in normal mice after treatment with cyclic AMP.— Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1975, v. 148, N 2, p. 380—382.
742. Roh B. G., Paulo C. G., Thompson J., Fisher J. W. Plasma disappearance of ^{125}I-labeled erythropoietin in anesthetized rabbits.— Ibid., 1972, v. 141, N 2, p. 268—270.
743. Rosenblum A. L., Carbone P. P. Androgenic hormones and human granulopoiesis in vitro.— Blood, 1974, v. 43, N 3, p. 351—356.
744. Rossi G. B., Migliaccio A. R., Migliaccio G. et al. In vivo interactions of PGE and cAMP with murine and human erythroid precursors.— Ibid., 1980, v. 56, N 1, p. 74—79.

745. Rowley P. T., Ohlsson-Wilhelm B. M., Farley B. A. Erythropoiesis in vitro: enhancement by neuraminidase.— Ibid., 1981, v. 37, N 3, p. 483—490.
746. Ruscetti F. W., Chervenick P. A. Granulocyte colony stimulating activity — regulation of release from lymphocytes.— Ibid., 1974, v. 44, N 6, p. 951.
747. Rytömaa T. Granulocytic chalone and antichalone.— In: Tissue culture association.— Baltimore, 1969, v. 4, p. 47—58.
748. Rytömaa T. Chalone of granulocyte system.— In: Natl Cancer Inst. Monogr., 1973, N 38, p. 143—146.
749. Rywlin A. M., Ortega R. S., Dominguez C. J. Lymphoid nodules of bone marrow: normal and abnormal.— Blood, 1974, v. 43, N 3, p. 389—400.
750. Samarut J. Isolation of erythropoietic stimulating factor from the serum of anemic chicks.— Exp. Cell. Res., 1978, v. 115, N 1, p. 123—126.
751. Scaro J. L., Miranda C., Carrera M. A. et al. Systemic oxygen transport and erythropoiesis in the mouse.— Experimentia, 1984, v. 40, N 4, p. 348—350.
752. Schackney S. E., Ford S. S., Wittig A. B. Kineticmicroarchitectural correlations in bone marrow of the mouse.— Cell Tis. Kinet., 1975, v. 8, N 6, p. 505—516.
753. Schauer R., Franco M., Müller E. et al. Analysis and function of sialic acids in erythrocyte membranes.— In: Clycoconjugatas. Proc. 6 Int. Symp., Tokyo, Sept. 20—25. Tokyo, 1981, p. 398—399.
754. Schneider W., Morgenstern E. Zellbiologische Grundlagen der Plättchenfunktion. Prakt. Anwend. Thrombozytenfunktionsdiagn. Stuttgart — New York., 1980, p. 1—15.
755. Schoeters G. E. R., Vanderborght O. H. J. Haemopoietic stem cell concentration and CFUs in DNA synthesis in bone marrow from different bone regions.— Experimentia, 1980, v. 36, N 4, p. 459—461.
756. Schofield R. The relationship between the spleen colony — forming cell and the haemopoietic stem cell. A hypothesis.— Blood Cells, 1978, v. 4, N 1—2, p. 7—25.
757. Schooley J. C. The effect of erythropoietin on the growth and development of spleen colony — forming cells.— J. Cell. Physiol., 1966, v. 68, N 3, p. 249—262.
758. Schooley J. C. Studies of stem cell kinetics utilizing the spleen colony technique and erythropoietin sensitivity test.— In. Comparative cellular and species radiosensitivity/Ed. U. P. Bond, T. Sugahara T. Tokyo, 1969,
759. Schooley J. C., Garcia J. F. The destruction by neuramidase of biological activity of erythropoietin when completed with antierythropietin.— Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N. Y.), 1971, v. 138, N 1, p. 66—68.
760. Setchenska M. S., Arnstein H. R. V., Vassileva-Popova I. G. Stimulation of adenylate cyclase activity by catecholamines and prostaglandins E. during differentiation of rabbit bone marrow erythroid cells.—Cell. Differ., 1983, v. 12, N 1, p. 33—39.
761. Shadduck R. K., Nagabhushanam N. G. Granulocyte colony stimulating factor. I. Response to acute granulocytopenia.— Blood, 1971, v. 38, N 5, p. 559—568.
762. Shen S. C., Hashino T. Study of humoral factors regulating the production of leucocytes. Demonstration of a "neutropoietin" in the plasma after administration of triamsinolone to rats.— Ibid., 1961, v. 17, N 1, p. 334—344.
763. Shen S. C., Hashimoto T. Study of humoral factors regulating the production of leucocytes.— Proc. VIII Int. Congr. Hemat., 1962, p. 1919—1921.
764. Shreiner D. P., Weinberg J., Enoch D. Plasma thrombopoietic activity in humans with normal and abnormal platelet counts.— Blood, 1980, v. 56, N 2, p. 183—188.
765. Shukla A. K., Schauer R. Fluorimetric determination of un-

substituted and 9(8) — 0 — acetylated sialic acids in erythrocyte membranes.— Hoppe — Seyler Z. Physiol. Chem., 1982, v. 363, N 3, p. 255—262.
766. Sielber F. Erythroid colony growth in culture: effect of desialated erythropoietin, neurominidase, dimethyl sulfoxide and amphotericin B.— Prog. Difier. Res., Proc. Int. Conf. 2nd, 1975, p. 521.
767. Singer J. W., Samuels A. I., Adamson J. W. Steroids and hematopoiesis. 1. The effect of steroids on in vitro erythroid colony growth: structure/activity relationships.— J. Cell. Physiol., 1976, v. 88, N 2, p. 127—133.
768. Siri W. E., van Dyke D. C., Winchell H. S. et al. Early erythropoietin, blood and physiological response to severe hypoxia in man.— J. Appl. Physiol., 1966, v. 21, N 1, p. 73—80.
769. Smith L. H., McKinley T. W. Jr. Radioprotection by phenylhydrazine: evaluation of stem cell radiosensitivity and potential stimulation of reticuloendothelial system.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1973, v. 144, N 1, p. 130—133.
770. Sodicoff M., Binhammer R. T. Leukocytosis — inducing factor in the blood of X — irradiated rats.— Radiation Res., 1968, v. 33, N 1, p. 82—83.
771. Spence R. J., Rhodes B. A., Wagner H. N. Regulation of arteriovenouse anastomotic and capillery blood flow in the dog leg.— Am. J. Physiol., 1972, v. 222, N 2, p. 326—332.
772. Spooncer E., Gallagher J. T., Krizsa F., Dexter T. M. Regulation of haemopoiesis in long — term bone marrow cultures. IV. Glycosaminoglycan synthesis and stimulation of haemopoiesis by β-D-xylosides.— J. Cell. Biol., 1983, v. 96, N 2, p. 510—514.
773. Stanczykiewicz-Biallowicz I. Influence of red blood cell breakdown products on erythropoiesis regulation.— Bull. Acad. pol. sci. Ser. sci. biol., 1977, v. 25, N 6, p. 397—401.
774. Stanley E. R., Metcalf D. The molecular weight of colony — stimulating factor (CSF).— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1971, v. 137, N 3, p. 1029—1031.
775. Steed A. J., Boardman K. M., Delamore I. W. The role of the cellular sodium pump in human granulopoiesis in vitro.— Brit. J. Haematol., 1982, v. 51, N 3, p. 395—403.
776. Stephenson J. R., Axelrad A. A., McLeod D. L. et al. Induction of colonies of hemoglobin — synthesizing cells by erythropoietin in vitro.— Proc. Nat. Acad. Sci., 1971, v. 68, N 7, p. 1542—1546.
777. Stohlman F. Jr. Observations on the physiology of erythropoietin and its role in the regulation of red cell production.— Ann. N. Y. Acad. Sci., 1959, v. 77, N 3, p. 710—724.
778. Stojanovič N. N., Jovčič G. S., Hajdukovič S. I., Milenkovič P. B. Changes in stem cell compartments in CBA mice after treatment by serum obtained from leucophoretic rats.— Cell Tissue Kinet., 1983, v. 16, N 1, p. 93—98.
779. Svoboda V. Distribution of colony — forming cells in mouse bone marrow.— Acta haematol., 1974, v. 51, N 2, p. 113—120.
780. Symann M., Anckaert M. A., Huybrechts M., Ninane J. et al. In vivo stimulation and inhibition of granulopoiesis: the effect of an inflammatory reaction on murine diffusion chamber granulopoiesis.— Brit. J. Haematol., 1982, v. 195, N 6, p. 721—725.
781. Symann M., Ninane J., Anckaert M. A. et al. In vivo stimulation and inhibition of granulopoiesis.— In: Experimental hematology today. Basel et al., 1982, p. 31—36.
782. Takaku F., Miura Y. Erythroid-cell differentiation by erythropoietin in vitro.— Cell. and Mol. Biol. Erythrocytes. Tokyo, 1974, p. 321—334.
783. Takita M., Yamada Hi. The colony stimulating activity of serum from patients with aplastic anemia.— Acta Haematol. Jap., 1977, v. 40, N 2, p. 153—159.
784. Tavassoli M. Differential response of bone marrow and extramedullary adipose cells to starvation.— Experientia, 1974, v. 30, N 4, p. 424—425.

785. Tavassoli M. Studies on hemopoietic microenvironments.— Exp. Hematol., 1975, N 3, p. 213—226.
786. Tavassoli M. Marrow adipose cells. Histochemical indentification of mobile and stable components.— Arch. Path., 1976, v. 100, N 1, p. 16—18.
787. Tavassoli M., Houchin D. N., Jacobs P. J. Fatty acid composition of adipose cells in red and yellow marrow: a possible determinant of haematopoietic potential.— Scand. J. Haemat., 1977, v. 18, N 1, p. 47—53.
788. Tavassoli M., Maniatis A., Crosby W. H. Studies on marrow histogenesis. I. The site of choice for extramedullary marrow implants.— Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N. Y.), 1970, v. 133, N 3, p. 878—881.
789. Tavassoli M., Maniatis A., Crosby W. H. Induction of sustained hemopoiesis in faty marrow.— Blood, 1974, v. 43, N 1, p. 33—40.
790. Till J. E., McCulloch E. A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells.— Radiat. Res., 1961, v. 14, N 2, p. 213—222.
791. Trainin N., Resnitzky P. Influence of neonatal thymectomy on coloning capacity of bone marrow cells in mice.— Nature, 1969, v. 221, N 5186, p. 1154—1155.
792. Tsan Min-Fu, Scheffel U., Denison R. C. Lectindependent neutrophil cytotoxicity: enhanced susceptibility of desialylated red cells.— J. Cell. Physiol., 1980, v. 102, N 3, p. 343—349.
793. Tsang R. W., Aye M. T. Evidence for proliferation of erythroid progenitor cells in the absence of added erythropoietin.— Exp. Hematol., 1979, v. 7, N 7, p. 383—388.
794. Underhill C. B., Keller J. M. Density — dependent changes in the amount of sulfated glycosaminoglycans associated with mouse 3T3 cells.— J. Cell. Physiol., 1976, v. 89, N 1, p. 53—64.
795. Van Dyke D., Anger H., Pollycove M. The effect of erythropoietic stimulation on marrow distribution in man, rabbit and rats as shown by Fe^{59} and Fe^{52}.— Bood, 1964, v. 24, N 4, p. 356—371.
796. Van Dyke D., Pollycove M. The relation of erythropoietin to anemia and polycythemia.— In: Erythropoiesis/Ed. L. O. Jacobson. N. Y., 1962, p. 340—350.
797. Vanucchi S., Chiarugy V. P. Surface exposure of glycosaminoglycans in resting, growing and virus transformed 3T3 cells.— J. Cell. Physiol., 1977, v. 90, N 3, p. 503—510.
798. Vanucchi S., Del Rosso M., Cella C. et al. Surface glycosaminoglycans and calcium distribution in 3T3 cells.— Biochem. J., 1978, N 1701, p. 185—187.
799. Van Zant G., Goldwasser E., Barron J. M. Study of haemopoietic microenvironment in vitro.— Nature, 1976, v. 260, N 5552, p. 609—611.
800. Van Zant G., Goldwasser E. Studies of erithroid inductive microenvironment in vitro.— In: Experimental hematology today. N. Y. et al. 1977, p. 71—80.
801. Van Zant G., Goldwasser E. Supression of erythroid differentiation by colony — stimulating factor.— Ibid., 1979, p. 63—71.
802. Vezendi K., Krizsa F., Szabo I. et al. The suppressive mechanism of thrombocytopoiesis.— Acta physiol. Acad. Sci. Hung., 1980, v. 56, N 1, p. 100.
803. Vezendi K., Krizsa F., Szabo I. et al. Trombocita hemogenizatum fracioninak hátasa a megakaryocytopoesisre eyerkisérlebten.— Kiséri. orvostud, 1981, v. 33, N 1, p. 77—79.
804. Vogler W. R., Mingioli E. S., Garwood F. et al. Granulopoietic stem cell regulators in murine urine: alterations in activity after methotrexate.— J. Lab. and Clin. Med., 1972, v. 79, N 3, p. 379—387.
805. Vogler W. R., Winton E. F. Humoral granulopoietic inhibitiors.— Exp. Hematol., 1975, v. 3, N 6, p. 337—353.
806. Wagemaker G. Detection and characteristics of glycoprotein factor which regulates the early erythropoietin — independent stage of in vivo

erythropoiesis.— In: Intern. Soc. Haematol. European — African Div., Meet. 5th — Hamburg, 1979 (abstr. 3), p. 78.
807. Waheed A., Shadduck R. K. Purfication of colony — stimulating factor by affinity chromotography.— Blood, 1982, v. 60, N 1, p. 238—244.
808. Watson H. H., Long W. F., Edward M., Williamson F. B. Sulphated glycosaminoglycans of hamster fibroblasts.— Cell. Biol. Inern. Rep., 1980, N 4, p. 753.
809. Weiland E., Höppner W., Bläker F., Thorn W. In vivo activity of asialo — erythropoietin in combination with asialoglycoproteins.— Blut, 1982, Bd. 44, N 3, s. 173—175.
810. Weiner L. L., Robinson W. A. Leukopoietic activity in human urine following operative procedures.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1971, v. 136, N 1, p. 29—33.
811. Weiss L. The structure of bone marrow. Functional interrelationships of vascular and hematopoietic compartments in experimental hemolytic anemia. An electron microscopic study.— J. Morphol., 1965, v. 117, N 3, p. 467—537.
812. Weiss L. The hematopoietic microenvironment of the bone marrow: an ultrastructural the study of the stroma in rats.— Anat. Rec., 1976, v. 186, N 2, p. 161—184.
813. Weiss L. The haemopoietic microenvironment of bone marrow an ultrastructural study of interations of blood cells, stroma and blood vessels.— In: Blood cell and vessel walls: functional interactions. Amsterdam, 1980, p. 3—18.
814. Weiss L., Chen Li-Tsun. The organization of hematopoietic cords and vascular sinuses in bone marrow.— Blood cells, 1975, v. 1, N 3, p. 617—633.
815. Weiss L., Sakai H. The hematopoietic stroma.— Amer. J. Anat., 1984, v. 170, N 3, p. 447—463.
816. Wewerka J. R., Dale D. C. Colony — stimulating factor in patients with chronic neutropenia.— Blood, 1976, v. 47, N 5, p. 861—867.
817. White W. F., Gurney C. W., Goldwasser E., Jacobson L. O. Studies on erythropoietin.— Recent Progr. Hormone Research., N. Y., 1960, v. 16, p. 219—262.
818. Wickramasinghe S. N. Human bone marrow. Oxford: Blackwell scientific publications, 1975. 456 p.
819. Wiener E., Wickramasinghe S. N. Interaction between erythroblasts and macrophages in vitro: effect of neuraminidase — treatment of erythroblasts and the role of serum factors.— Brit. J. Haematol., 1983, v. 55, N 2, p. 369—378.
820. Williams R. J. The lymphoid nodulules of human bone marrow.— Amer. J. Clin. Path., 1939, v. 15, p. 337.
821. Williams W. J., Beutler E., Erslev E., Erslev A. J., Lichtman M. A. Hematology. N. Y. etc.: McGraw — Hill, 1983. 1728 p.
822. Wilson O. Human adaptation to life in Antarctic.— In: Biogeography and ecology in Antarctic Ed.: van Mieghem, van Oye. The Hague, 1965, p. 690—752.
823. Wolf N. S., Trentin J. J. Hematopoietic colony studies. V. Effect of hematopoietic organ stroma on differentiation of pluripotential stem cells.— J. Exp. Med., 1968, v. 127, N 1, p. 205—214.
824. Woodard H. Q., Holodny E. A summary of data of mechanik on the distribution of human bone marrow.— Phys. in Med. Biol., 1960, N 5, p. 57.
825. Wright E. G. Control of haemopoietic stem — cell populations.— Brit. J. Cancer, 1977, v. 36, N 3, p. 102.
826. Wu A. M., Prival J., Paran M., Gallo R. C. On the heterogeneity of colony stimulating factors prepared from human peripheral blood in culture in presence of mitogen.— Blood., 1974, v. 44, N 6, p. 938.
827. Wu K. K., Ku S. S. Effect of platelet activation on the platelet surface sialic acid.— Thromb. Res., 1979, v. 14, N 4/5, p. 697—701.

828. Yang T. J., Jones J. B., Lange R. D. Serum colony — stimulating activity of dogs with cyclic neutropenia.— Blood, 1974, v. 44, N 1, p. 41—48.

829. Zakharov Y., Prenant M. Influence des surnageants de culture de marcophages provenant des ilots erythroblastiques sur l'erythropoiese du rat.— Nouv. rev. franc. hematol., 1983, v. 25, N 1, p. 17—22.

830. Zipori D., Sasson T., Friedman S. Bone marrow resident colony — stimulating factor activity (CSA) produced by stromal cells.— In: Experimental hematology today; 10th annual meeting of International Society for Experimental Hematology, Munich, West Germany, 1981/Ed. S. J. Baum et al. Basel et al., 1982, p. 19—26.

831. Zipori D., Trainin N. The role of thymus humoral factor in the proliferation of bone marrow CFU—S from thymectomized mice.— Exp. Hematol., 1975, v. 3, N 6, p. 389—398.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ (В НОРМЕ И ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ) 6

Глава 2. ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ 38

Глава 3. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КРОВЕТВОРЕНИЯ 47

Глава 4. РОЛЬ ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНОВ В РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ НА ОРГАНИЗМ . . 61

Глава 5. НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ ПРИ ДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ 85

Глава 6. ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ НОРМА КРОВЕТВОРЕНИЯ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ РЕГУЛЯЦИИ ГЕМОПОЭЗА ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ НА ОРГАНИЗМ 103

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 109

ЛИТЕРАТУРА 112

Анатолий Петрович Ястребов,
Борис Германович Юшков,
Владимир Николаевич Большаков

РЕГУЛЯЦИЯ ГЕМОПОЭЗА ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НА ОРГАНИЗМ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ

Рекомендовано к изданию
Ученым советом Института
экологии растений и животных
и РИСО УрО АН СССР

Редактор А. И. Пономарева
Художник М. Н. Гарипов
Технический редактор Н. Р. Рабинович
Корректоры Е. М. Бородулина, Г. Н. Старкова

Сдано в набор 27.01.88. Подписано в печать 20.07.88. НС 18203. Формат 60×90 1/16. Бумага типографская № 2. Гарнитура литературная. Печать высокая. Усл. печ. л. 9,5. Уч.-изд. л. 11,5. Тираж 1000. Заказ № 37. Цена 1 р. 80 к.

РИСО УрО АН СССР. Свердловск, ГСП-169, ул. Первомайская, 91.
Типография изд-ва «Уральский рабочий». Свердловск, пр. Ленина, 49.