

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР  
СВЕРДЛОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
УРАЛЬСКОЕ МЕЖОБЛАСТНОЕ ОБЩЕСТВО ПАТОФИЗИОЛОГОВ

МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ  
И АДАПТАЦИИ  
ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ  
СИСТЕМ ОРГАНИЗМА

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

СВЕРДЛОВСК, 1978

за не только при гипоксии, но и при прочих стрессорных воздействиях (2).

Представленные результаты экспериментальных исследований дают основание заключить, что в процессе действия гипоксии на организм лимфоциты приобретают свойства стимулировать эритропоэз. Последнее может быть связано с образованием при гипоксии эритропоэтина и продуктов распада эритроцитов, влияющих на индукцию лимфоцитов, обладающих эритропоэзстимулирующими свойствами. Повышение миграции таких клеток в костный мозг приводит к усилению их воздействия на стволовые кроветворные клетки, в результате чего изменяется их количество, функциональная активность, направление дифференцировки.

ЛИТЕРАТУРА: 1. Бабаева А. Г. «Иммунологические механизмы регуляции восстановительных процессов», М., 1972; 2. Горизонтов П. Д. «Арх. пат.» № 3, 3—13, 1976; 3. Киппер С. Н. «Полярографическое определение напряжения кислорода в формирующейся костной мозоли в различных условиях заживления перелома», автореф. канд. дисс., Новосибирск, 1978; 4. Коваленко Е. А. В кн. «Проблемы космической медицины», стр. 208, 1966; 5. Лиознер Л. Д. «Основные проблемы учения о регенерации», М., 1975; 6. Ужанский Я. Г., «Физиологические механизмы регенерации крови», М., 1968; 7. Федоров Н. А. «Вестн. АМН СССР», № 9, 50—54, 1976; 8. Фриденштейн А. Я., Чертков И. Л., «Клеточные основы иммунитета», М., 1969; 9. Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я., «Клеточные основы кроветворения», М., 1977; 10. Эпштейн И. М., «Факторы кислородного питания тканей и полярографические методы их исследования», канд. дисс., М., 1967; 11. Юшков Б. Г. с соавт., В кн. «11-я радиобиологическая конференция социалистических стран», 383—384, Варна, 1978; 12. Ястребов А. П., В кн. «Экспериментальные исследования механизмов гемопоэза», 13—21, Свердловск, 1971; 13. Ястребов А. П., «О роли гипоксии в механизме регенерации крови», докт. дисс., Свердловск, 1972; 14. Ястребов А. П., Попугайло М. В., В кн. «Проблемы патофизиологии гемопоэза и циркуляции крови», 20—22, Рязань, 1978; 15. Ястребов А. П., Попугайло М. В., В кн. «Механизмы регуляции в системе крови», 224—225, Красноярск, 1978; 16. Ястребов А. П. с соавт., В кн. «Третий международный конгресс по патологической физиологии», стр. 32, Варна, 1978; 17. Ястребов А. П., Сегаль Н. К., «ПФЭТ», № 2, 65—67, 1978; 18. Feleppa A., «Anat. Rec.» 166, 304, 1970; 19. McCuskey R., «Life Sci.», 6, 2129, 1967; 20. Thews G., «Pflug. Arch.», 271, 227, 1960; 21. Till J., McCulloch E., «Radiation Research», 14, 213—222, 1961; 22. Wolf N., Trentin J., «J. Exp. Med.», 127, 205—214, 1968; 23. Weiss L., Chamberlain J., Weed R., «Blood», 46, 1, 91—102, 1975.

## ГИПОТЕЗА МЕСТНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Б. Г. ЮШКОВ, В. Н. ФРАШ, Н. М. НОВИКОВ,  
С. Н. МИХАЙЛОВА, А. Н. ГЛОТОВ

г. Свердловск, медицинский институт и НИИ гигиены труда  
и профзаболеваний, г. Барнаул, медицинский институт

На протяжении многих лет приводились не прямые данные, отмечающие роль стромы кроветворных органов в поддержании

гемопоза, но лишь с работы Till и McCulloch (59) по колониеобразованию *in vivo*, эта проблема приобрела особую остроту, так как встал вопрос о механизмах регуляции кроветворения на уровне стволовых клеток. При изучении свойств колониеобразующих единиц (КОЕ) стало ясно, что полипотентные стволовые клетки сами не подчиняются механизмам дальноранговой регуляции и направление их дифференцировки в колонии может быть обусловлено местными влияниями. Однако предлагавшиеся объяснения механизмов короткоранговой регуляции не были подтверждены морфологическими или биохимическими данными. Результаты ряда наших исследований и накопившиеся за последние годы данные литературы позволяют осветить некоторые стороны местного влияния стромы на кроветворение и предложить гипотезу о местной регуляции гемопоза.

Большое число работ по культивированию клеток костного мозга и селезенки, когда архитектоника стромы кроветворных органов нарушена, свидетельствует, что в регуляции кроветворения существенное место занимает изменение микросреды гемопозитических клеток, так как клетки одного и того же кроветворного органа в зависимости от состава культуральной среды образуют различные колонии: гранулоцитарно-макрофагальные, эритроидные, мегакариоцитарные, колонии фибробластов.

П. Вейс назвал «микросредой» слой внеклеточной среды, непосредственно прилегающий к поверхности клетки и изменяющийся при ее движении. Толщина микросреды очень невелика, примерно 10—20 нм, а иногда и менее (49), но она играет важную роль в жизнедеятельности клетки.

Состав микросреды, а значит и ее физиологическая активность, находится под регулирующим влиянием как общих (нервных, эндокринных, гуморальных), так и, особенно, локальных механизмов. Последние в кроветворной ткани объединяются в специальную систему — «гемопоз индуцирующее микроокружение (ГИМ)». Доказательства существования и описание различных типов ГИМ нашли отражение в ряде экспериментальных и обзорных работ (33, 63, 14, 15, 58, 60). Морфологически оно состоит из трех компонентов: 1) микрососудистого — представленного артериолами, капиллярами, венами. Вся эта система отвечает за регуляцию поступления и выхода клеток, равно как за рН, оксигенацию и т. д., 2) тканевого — состоящего из волокон основного вещества и клеток. Эта система связана с переносом метаболитов, которые вовлекаются в измененные клеточные реакции и ответы, 3) нервных элементов связанных как с кровеносными сосудами, так и со стромой.

Кровеносные пути костного мозга находятся среди гемопоэтических тяжей. Последние состоят из больших ретикулярных клеток, снабжаемых отростками, и образующих губчатую структуру, заполненную гемопоэтическими клетками, а также макрофагами, тучными и плазматическими клетками. Венозные синусы являются эффективными путями костного мозга. Их структура представлена слоем эндотелия, слабо выраженной основной мембраной и клетками адвентиции, являющимися ретикулярными клетками, своими отростками проникающими в гемопоэтические тяжи. Отверстия в стенках венозных синусов появляются лишь для прохождения клеток из гемопоэтических тяжей в кровотоки (62,5).

Связь микрососудистых реакций кроветворных органов с микросредой в настоящее время изучена недостаточно. Известно, что гипоксия сопровождается уменьшением радиуса тканевого цилиндра в костном мозгу (19), а эритропоэтин уменьшает долю поверхности костномозговых синусов, покрытой отростками адвентационных клеток, вследствие чего 3-х слойная структура стенок костномозговых синусов становится однослойной и увеличивается число отверстий синусов (28, 29). В результате значительно сокращается путь диффузии кислорода из капилляра и облегчается поступление клеток из костного мозга, в циркуляцию.

О тканевом компоненте микроокружения известно несколько больше. Регулирующее кроветворение действие оказывают как клетки, так и внеклеточные элементы, такие как мукополисахариды. Кислые мукополисахариды повышают митотическую активность недифференцированных стволовых клеток и обеспечивают гранулоцитарную дифференцировку клеток, нейтральные же — определяют эритроидную дифференцировку (45, 58). Из клеточных компонентов микроокружения наиболее интенсивно изучаются стромальные клетки предшественники — колониеобразующие единицы фибробластов — КОЕФ (15), помки которых оказывают влияние на пролиферацию стволовых клеток выделением в микросреду не менее 2-х факторов: колониестимулирующего фактора — КСФ (44) и «фактора, активирующего пролиферацию» (44).

Клеточную основу ГИМ составляют также и ретикулярные клетки, с которыми, вероятно, связано эритроидное ГИМ. Об этом свидетельствует наличие в костном мозге легко выявляемых гистологически «островков эритробластов», в центре которых распалагаются так называемые «центральные ретикулярные клетки». Они выполняют 3 основные функции: 1) поглощение ядер эритробластов, 2) переваривание старых эритроцитов, 3) передачу накапливаемого железа развивающимся эритробластам (23).

Это положение подтверждается и экспериментами с подострой бензольной интоксикацией, при которой, по нашим данным, на фоне резкого угнетения всех ростков кроветворения ретикулярные клетки сохраняют свою функциональную активность. Если таких животных использовать в качестве летально облученных (1000 рад) реципиентов сингенного костного мозга, то на их селезенках при сниженном колониеобразовании формируются главным образом эритроидные колонии ( $7,2 \pm \pm 0,8$  колоний на  $10^5$  кариоцитов, Э:Г соотношение 16,2 у животных с бензольной интоксикацией, при  $9,0 \pm 1,0$  колоний на  $10^5$  кариоцитов с Э:Г — 3,4 у животных, получавших физиологический раствор).

При исследовании с помощью светового и электронного микроскопа эритроидных и гранулоцитарных колоний на селезенках мышей, в эритроидных колониях также были найдены характерные ретикулярные клетки интимно обхватывающие проэритробласты. В гранулоцитарных колониях их обнаружить не удалось (60). Уже само расположение ретикулярных клеток в эритроидных колониях и островках эритробластов свидетельствует об их влиянии на кроветворение через изменение микросреды клеток.

Помимо некроветворных клеток клеточную основу ГИМ образуют и клетки кроветворной системы — прежде всего моноциты-макрофаги. Они являются источником КСФ (32, 34, 35, 41, 15), а значит создают условия для пролиферации гранулоцитарно-макрофагальных предшественников в кроветворных органах. Chang и Andersen культивировали клетки костного мозга по предложенной ими методике (30) без мягкого агара и КСФ, и нашли что колонии образуются лишь в том случае, если в них или около имеются клетки, напоминающие макрофаги. В то же время железосодержащие макрофаги обнаруживаются и в центре эритропоэтиннезависимых эритроидных колоний (40), в эритроидных колониях, образующихся в диффузионных камерах (24).

Создается впечатление, что влияние макрофагов на кроветворение обусловлено их функциональной деятельностью — прежде всего фагоцитарной (48). Это положение подтверждается остроумными опытами Mori et al (46). Они вводили в брюшную полость мышей мембраны из ацетатцеллюлозы, покрытые слоем макрофагов. Затем мышей облучали и внутрибрюшинно вводили кроветворные клетки. Образующиеся на слое макрофагов колонии на 90% были миелоидными. Блокада макрофагов углем приводила к 2-х кратному увеличению выживаемости стволовых клеток. Блокада системы фагоцитирующих моноклеаров — СФМ, очевидно, приводит к повышенной миграции стволовых клеток в селезенку (9,1). Но и небольшая стимуляция СФМ фенилгидразином в сочетании с его гемоли-

тическим и эритропоэзстимулирующим действием также вызывает повышение выживаемости стволовых клеток при облучении (56). Последние данные свидетельствуют, что влияние макрофагов на кроветворение может быть связано с природой фагоцитируемого объекта. Поэтому в своих экспериментах мы нагружали СФМ продуктами распада клеток крови: эритроцитов, нейтрофилов, лимфоцитов и макрофагов — перед облучением (1000 рад) и трансплантацией мышам костного мозга. Оказалось, что такая предварительная подготовка мышей — реципиентов приводит к увеличению числа образующихся в селезенке колоний ( $9,0 \pm 1,0$  на  $10^5$  вводимых кариоцитов у мышей, получавших до облучения физиологический раствор) как при введении продуктов распада эритроцитов ( $13,4 \pm 1,5$  на  $10^5$  кариоцитов,  $p < 0,05$ ), так лимфоцитов ( $18,9 \pm 1,9$  на  $10^5$  кариоцитов,  $p < 0,05$ ) и макрофагов ( $19,9 \pm 1,8$  на  $10^5$  кариоцитов,  $p < 0,05$ ). При введении же продуктов разрушения нейтрофилов наблюдалось снижение числа колоний ( $4,9 \pm 1,7$  на  $10^5$  кариоцитов,  $p < 0,05$ ). При этом изменялось не только число колоний, но и их распределение по гистологическому типу — в случае продуктов распада эритроцитов преобладали эритроидные колонии ( $\Theta : \Gamma = 5,0 \pm 0,8$  при  $2,9 \pm 0,1$  у животных, получавших физиологический раствор,  $p < 0,05$ ). При введении продуктов распада нейтрофилов и лимфоцитов изменений в распределении колоний не было, а при введении разрушенных макрофагов преобладали гранулоцитарные колонии ( $\Theta : \Gamma = 0,54 \pm 0,12$ ,  $p < 0,05$ ).

Помимо макрофагов на состав микросреды существенно влияют и другие клетки крови как цельные, так и образующиеся в результате «неэффективных поэзов» продукты их распада. Сформулированная Я. Г. Ужанским (11, 12) гипотеза об участии продуктов распада эритроцитов в ауторегуляции эритропоэза была неоднократно подтверждена и оказалась справедливой для других клеток крови. Однако, механизм этой регуляции изучен еще недостаточно. Предположение, что продукты распада эритроцитов изменяют микросреду клеток и тем самым способствуют большему заселению стромы кроветворных органов эритропоэтинчувствительными клетками (13) получает экспериментальное подтверждение (26, 25, 21). Однако клетки крови содержат вещества, стимулирующие различные ростки кроветворения. Так, эритролизат крыс и полученные из него препараты гемоглобина стимулируют образование эритроидных колоний *in vitro* (21), в то же время из эритроцитов крыс и мышей получено вещество, стимулирующее рост гранулоцитарно-макрофагальных колоний (25, 26). Продукты распада лейкоцитов стимулируют гранулоцитопоэз (3, 7, 50) и в то же время лейкоциты выделяют вещество, стимулирующее рост эритроидных колоний (37). При совместном культивиро-

вании мышинных клеток костного мозга и селезенки, последние стимулируют эритропоэз (65, 66).

Клетки крови помимо стимуляторов различных ростков кроветворения содержат в своем составе или вырабатывают и ингибиторы гемопоэза, что послужило основой для создания терии «кейлонов» (47, 52, 53, 61). Источником ингибиторов кроветворения в клетках крови служат и их ядра (2). Влияние продуктов распада на микросреду зависит от соотношения в них этих противоположных по направленности действия веществ, влияющих на несколько ростков кроветворения, при чем оно может меняться по мере созревания клеток (6, 57). и при различных гематологических заболеваниях (27, 39).

Важное место в разрушении клеток отводится аутоиммунным механизмам (12). Так в экспериментах Е. С. Тихачек на возмущенном гемопоэзе оказалось, что при воздействиях на красную кровь (гипоксическая гипоксия, постгеморрагическая и фенилгидразинная анемии) повышается титр антиэритроцитарных антител, а при воздействиях на белую кровь (скипидарный абсцесс) — антилейкоцитарных. Бензолная же гипоплазия кроветворения, характеризующаяся угнетением всех ростков гемопоэза, сопровождается повышением титра антител к эритроцитам, гранулоцитам, лимфоцитам, костного мозга. Титр антител, как правило, коррелирует со степенью возмущения гемопоэза. При этом гуморальные антитела могут выполнять роль транспортеров уже «отживших» макромолекул, вышедших из разрушающихся клеток и субклеточных структур (36) в очаги активного гемопоэза.

Возможен и другой механизм влияния продуктов распада на микросреду кроветворных клеток. Так индуцированный фенилгидразином эритродиерез и введение продуктов распада эритроцитов сопровождаются повышением синтеза в печени  $\alpha_2$  — гликопротеидов, тормозящих иммунные реакции и активность макрофагов, которые играют существенную роль в механизмах локальной регуляции кроветворения.

На состав микросреды оказывают влияние и неповрежденные клетки. Так при культивировании костного мозга мышей в двойных диффузионных камерах клетки, помещенные в камеру-регулятор, вырабатывают фактор, диффундирующий в тест-камеру и препятствующий вступлению КОЕс в цикл (22). Аналогичное вещество удалось выявить и при инкубации клеток костного мозга в физиологическом растворе (42). При культивировании нейтрофилов выделен фактор, подавляющий эритроидные колонии (38), а смеси лейкоцитов и эритроцитов — фактор стимулирующий образование колоний (31). Фактор, стимулирующий пролиферацию гранулоцитарно-макрофагальных предшественников можно получить из лимфоцитов, активированных ФГА или конканавалином (64, 51), в то же время

ингибиторы синтеза белка полностью прекращают его выработку лимфоцитами (51). Живые лимфоциты определяют миелоидную дифференцировку стволовых клеток (8, 16).

Таким образом, местную регуляцию кроветворения можно свести к следующим положениям: а) Регулирующее влияние ГИМ на гемопоэтические клетки осуществляется через изменение «микросреды» этих клеток. б) Состав микросреды изменяется как при разрушении клеток кроветворных органов, так и при выделении живыми клетками продуктов метаболизма. в) Большую роль в местной регуляции кроветворения играют фагоцитирующие клетки (некоторые ретикулярные клетки, макрофаги и даже стромальные клетки предшественники (4)), так как они могут локально повышать концентрацию в микросреде как регуляторов кроветворения (эритропоэтинов, лейкопоэтинов, КСФ, тромбоцитопоэтинов и др.), так и необходимых для построения клеточных структур веществ (железо, аминокислоты и т. д.), что вероятно, является одним из проявлений принципа усиления в биологии (10). Концентрация этих веществ в крови может быть минимальной. Очевидно, в стационарном кроветворении несмотря на то, что гемопоэтины трудно выявить в крови, их концентрация в очагах активного кроветворения достаточно высока. г) Одноименные типы ГИМ в различных участках кроветворного органа обладают различной активностью. д) В процессе дифференцировки клетки мигрируют по кроветворному органу. Они начинают дифференцировку в одном участке, а заканчивают ее в другом. Об этом свидетельствуют опыты по меченью  $^3\text{H}$ -тимидином пролиферирующих кроветворных клеток (55), зонное расположение в костном мозгу колониеобразующих единиц в селезенке — КОЕс и в культуре — КОЕк (43). По гипотезе Schofield (54) при фиксации стволовой клетки в одной точке («нише») она не способна к дифференцировке. е) Стационарное кроветворение, главным образом, контролируется местными механизмами и лишь при возмущении гемопоэза включаются механизмы дальноранговой регуляции. ж) Существуют препараты, оказывающие действие преимущественно на механизмы местной регуляции кроветворения (18).

ЛИТЕРАТУРА: 1. Громыхина Н. Ю., Козлов В. А., в кн.: «Механизмы регуляции в системе крови», 1, 7—8, Красноярск, 1978; 2. Захаров Ю. М., «Экспериментальные исследования авторегуляции эритрона», автореф. докт. дисс., Свердловск, 1974; 3. Кахетелидзе М. Г., Пригожина Т. А. с соавт., в кн.: «Механизмы повреждения, резистентности, адаптации и компенсации. Тезисы докладов 11 Всесоюзного съезда патофизиологов», 1, 371—372, 1976; 4. Лациник Н. В., Сидорович С. Ю., «Бюлл. экспер. биол.», 8, 216—218, 1978; 5. Мажуга П. М., «Кровеносные капилляры и ретикулоэндотелиальная система костного мозга», Киев, 1978; 6. Новиков Н. М., «К вопросу о роли продуктов распада эритроцитов в механизмах регуляции крови», канд. дисс., Свердловск, 1966; 7. Осипенко А. В., «Изучение роли продуктов распада лейкоцитов в механизме

лейкопоэза», канд. дисс., Свердловск, 1971; 8. Петров Р. В., Швеи В. Н., Манько В. М., «Докл. АН СССР, сер. Биология», 204, 2, 489—492; 9. Робинсон М. В., Труфакин В. А., Козлов В. А., в кн.: «Роль стволовых клеток в лейкозо- и канцерогенезе», 73—74, Киев, 1977; 10. Тимофеев-227, М., 1959; 11. Ужанский Я. Г., «Значение эритродиереза в механизме новообразования эритроцитов», дисс. док., Л., 1941; 12. Ужанский Я. Г. «Физиологические механизмы регенерации крови», М., 1968; 13. Ужанский Я. Г., Новиков Н. М., Юшков Б. Г. с соавт., «Бюлл. exper. биол.», 34, 8, 143—145, 1977; 14. Фриденштейн А. Я., Чертков И. Л., «Клеточные основы иммунитета», М., 1969; 15. Чертков И. Л., Фриденштейн А. Я. «Клеточные основы кроветворения», М., 1977; 16. Швеи В. Н., «Влияние лимфоцитов на направление дифференцировки стволовой кроветворной клетки в облученном организме», автореф. канд. дисс., Москва, 1972; 17. Юшков Б. Г., в кн.: «Механизмы регуляции в системе крови», 1, 218—219, Красноярск, 1978; 18. Юшков Б. Г., Барыбин А. С. с соавт., в кн.: «11-я радиобиологическая конференция социалистических стран», 383—384, Варна, 1978; 19. Ястребов А. П., «О роли гипоксии в механизме регенерации крови», докт. дисс., Свердловск, 1972; 20. Ястребов А. П. с соавт. в кн.: «Third International congress of pathological physiology», Varna, 1978; 21. Vatemан А., Pollosk K. «Virchow Arch.», 25, 171—177, 1977; 22. Venestad Н. В., Testa N. G., Laitha I. G. «Scand J. Haematol.», 20, 1, 18—24, 1978; 23. Ben-Ishay Z., «Isr. J. Med. Sci.», 10, 11, 1379—1392, 1974; 24. Ben-Ishay Z., Sharon S., «Isr. J. Med. Sci.», 13, 4, 358—385—393, 1977; 25. Bertomello I., Bradley T., «Austral. J. Exp. Biol. and Med. Sci.», 55, 3, 281—292; 26. Bradley T., Stanley E., Summer M., «Austral. J. Exp. Biol. and Med. Sci.», 49, 6 595—603, 1971; 27. Broxmeyer N. E., «Blood», 51, 5, 889—901, 1978; 28. Chamberlain J., Leblond P., Weed R., «Blood cells», 1, 3, 655—669, 1975. 29. Chamberlain J., Weiss L., Weed R., «Blood», 46, 1, 91—102, 1975; 30. Chang Y., Andersen R., «Res—J. Reticuloendothel. Soc.», 9, 6, 568—579, 1971; 31. Chervenick P., Boggs D., «Science», 169, 3946, 691—692, 1970; 32. Chervenick P., LoBuglio A., «Science», 178, 164—166, 1972; 33. Curry J., Trentin J., Wolf N., «J. Exptl. Med.», 125, 4, 703—720, 1967; 34. Golde D., Cline M., «J. Clin. Invest.», 51, 11, 2981—2983, 1972; 35. Golde D., Cline M. «Brit. J. Haematol.», 26, 2, 235—241, 1974; 36. Grabar P., Грабар П. Г., «Онтогенез», 6, 2, 115—126, 1975; 37. Gregory C., Eaves A., «Blood», 49, 6, 855—864, 1977; 38. Herman S., Golde D., Cline M., «Blood», 51, 2, 207—219, 1978; 39. Hoffman R., Zanjant E., et al. «Science», 193, 4256, 899—900, 1976; 40. Horland A., Wolman S., et al. «Brit. J. Haematol.», 36, 4, 495—499, 1977; 41. Joyce R., Chervenick P., «J. Lab. and Clin. Med.», 26, 1, 112—117, 1975; 42. Lord B., Mori K., et al. «Brit. J. Haematol.», 34, 3, 441—445, 1976; 43. Lord B., Testa N., et al. «Blood», 46, 1, 65—72, 1975; 44. Lowenberg B., Dicke K., «Exp. Hemat.», 5, 4, 319—331, 1977; 45. McCuskey R., Meineke H., Tonsend S., «Blood», 39, 5, 697—712, 1972; 46. Mori K., Seto A., Ito Y. «Experimentia», 30, 12, 1467—1468, 1974; 47. Pazdur J., «Pol. Arch. Med. wewnet.», 51, 4, 441, 1974; 48. Pluznik D., Zilber D., Feigis M., «Exp. Hemat.», 4, 170—179, 1976; 49. Policard A. «La surface cellulaire et son micro-environnement. Role dans Los agregations cellulaires», 1972; 50. Price G., McCulloch E., Till J., «Exp. Hemat.», 3, 227—233, 1975; 51. Ruscetti F., Chervenick P., «Blood», 44, 6, 951, 1974; 52. Rytomaa T., In: «Tissue culture association», 4, 47, Baltimore, 1969; 53. Rytomaa T., In: «Natl Cancer Inst. Monogr.», 38, 143—146, 1973; 54. Schofield R., «Blood Cells», 4, 7—25, 1978; 55. Shackney S., Ford S., Wittig A. «Cell. Tissue Kinet.», 8, 505—516, 1975; 56. Smith L., McKinley T., «Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.», 144, 1, 130—133, 1973; 57. Stanczykiebicz-Biallowicz I., «Bull. Acad. pol. sci., Ser. sci. biol.», 25, 6, 397—401, 1977; 58. Tavassoli M., «Exp. Hemat.», 3, 213—226, 1975; 59. Till J., McCulloch E., «Radiation Research», 14, 213—222, 1961; 60. Trentin J., «Transplantation Proceedings»,

10, 1, 77—82, 1978; 61. Volger W., Winton E. «Exp. Hematol.», 3, 6, 337—353, 1975; 62. Weiss L., Chen L., «Blood Cells», 1, 3, 617—633, 1975; 63. Wolf N., Trentin J. «J. Exp. Med.», 127, 205—214, 1968; 64. Wu A., Prival J. et al. «Blood», 44, 6, 938, 1974; 65. Van Zant G., Goldwasser E. «Exp. Hematology Today», 180, 1977; 66. Van Zant G., Goldwasser E. et al., «Nature», 260, 5552, 609—611, 1976.

## ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗВИТИЕ ДВУХУРОВНЕВОЙ СИСТЕМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭРИТРОПОЭЗА

Ю. М. ЗАХАРОВ, А. Д. ТАБАРЧУК, В. И. ФИЛИМОНОВ  
г. Челябинск, институт физической культуры

Согласно современным представлениям эритропоэтин является фактором, индуцирующим дифференцировку и пролиферацию эритроидных элементов костного мозга. Этот эффект эритропоэтина обусловлен его влиянием на родоначальные стволовые клетки, в результате чего в них синтезируются все виды РНК, необходимые для синтеза гемоглобина (2). Одновременно в костном мозгу улучшается оксигенация и усиливаются окислительные процессы в эритроидных клетках (5).

Однако в литературе накапливается все больше сведений о том, что одного эритропоэтина недостаточно для регуляции эритропоэза. На уровне костного мозга нужно учитывать межклеточные взаимодействия, которые обуславливают то, что эритропоэтин оказывает влияние не на все, а лишь на чувствительные к нему родоначальные клетки. Изучение механизмов, регулирующих тканевой гомеостаз, привело ряд исследователей к мысли, что дифференцировка кроветворной ткани управляется по принципу системы с отрицательной обратной связью, где более зрелые элементы крови тормозят дифференцировку своих предшественников (3, 6, 7). По нашим данным (1) источником ингибитора являются вещества ядер нормобластов, теряемых при дифференцировке последних. Вещества ядер тормозят влияние эритропоэтина на кроветворные элементы костного мозга. Этот ингибитор мы относим к локальным ингибиторам I уровня регуляции.

Кроме того, мы считаем, что количество самого эритропоэтина регулируется не только напряжением кислорода в тканях, но и присутствием в крови специального ингибитора образования эритропоэтина (4), который вырабатывается селезенкой в зависимости от ее кровенаполнения и может быть отнесен к дистантным регуляторам (II уровень регуляции).

Физиологическое значение указанной двухуровневой системы регуляции наглядно демонстрируется при изучении становления в онтогенезе механизмов регуляции эритропоэза. При