

**БАЗАРНЫЙ
Владимир
Викторович**

*Профессор кафедры лабораторной
диагностики ФУВ УГМА, заведующий
лабораторией иммунологии Уральского
НИИДВИ МЗ РФ, доктор медицинских
наук, профессор*

К ВОПРОСУ О ЛИМФОЦИТАРНОЙ РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ

Около 20 лет назад профессором А.П. Ястребовым было высказано предположение о способности Т-лимфоцитов транспортировать гемопоэтический стимул кроветворной ткани в гипоксических условиях [5]. Данный феномен является частным проявлением морфогенетической функции лимфоидных клеток, направленной на регуляцию регенераторного потенциала тканей [1]. В дальнейшем многими авторами на различных экспериментальных моделях были в значительной степени расшифрованы клеточные и молекулярные механизмы взаимодействия лимфоцитов и кроветворной ткани [4, 10, 11]. Но, несмотря на заметный прогресс в области иммунологической регуляции гемопоэза, пионерскими остаются работы свердловских патофизиологов, выявившие нарушение эритропоэзиндуцирующей активности лимфоцитов при железодефицитной анемии (ЖДА). В экспериментах с использованием модели трансплантации тимоцитов от «железодефицитных» доноров интактным сингенным реципиентам было показано снижение способности донорских клеток стимулировать эритропоэз у реципиентов [2]. Проведенные далее исследования позволили выявить метаболические особенности лимфоидных клеток, влияющие на их способность индуцировать регенерацию кроветворной ткани. К ним относятся состояние процессов синтеза нуклеиновых кислот, уровень цАМФ, активность перекисного окисления липидов, состояние простагландинсинтетазной системы и активность некоторых железозависимых ферментов. Также было показано, что стимуляция иммунной системы несколько снижает степень повреждения эритрона в условиях

дефицита железа и повышает эффективность железотерапии [3]. Эти данные существенно расширили имеющиеся представления о механизмах лимфоидной регуляции кроветворения при ЖДА. Однако следует отметить некоторое методическое своеобразие использованной в вышеуказанных работах модели воспроизведения экспериментальной анемии — сочетание повторных кровопусканий, введения животным железосвязывающего комплексона — десферала и содержания их на обедненной железом диете. В такой ситуации наряду с выраженным дефицитом железа у крыс не исключаются и некоторые другие патофизиологические особенности (гемодинамические нарушения, возможность развития белкового дисбаланса). Это побудило нас к исследованию феномена нарушения лимфоидной регуляции кроветворения при ЖДА у животных с генетически детерминированным дефектом обмена железа, выявленного у крыс линии Belgrad, гомозиготные особи которой (+/+) имеют тяжелую врожденную гипохромную анемию, а гетерозиготные особи (b/b) не имеют гематологических нарушений. Такое исследование было проведено нами в Институте Медицинских Исследований (Белград, Югославия) совместно с научным сотрудником Z. Ivanovic.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В данном эксперименте была воспроизведена описанная ранее модель трансплантации лимфоцитов от гипоксических доноров интактным реципиентам.

Крысы-самцы линии Belgrad массой 120 г были любезно предоставлены из уникальной колонии этих животных вивария Военно-Медицинской Академии (Белград, Югославия). Интактным b/b крысам-реципиентам внутривенно трансплантировали 100 млн тимоцитов от гомозиготных доноров (+/+). Через 3 суток после трансплантации у реципиентов определяли показатели эритрона. Часть донорских клеток *in vitro* обрабатывали инкубацией с индометацином (Serva) в концентрации 0,000001 M в течение 2 часов в среде RPMI-1640. Таким образом, всего в эксперименте было использовано 3 группы животных: 1 — интактные b/b крысы, 2 — b/b-реципиенты тимоцитов от (+/+) доноров, 3 — b/b-реципиенты «железодефицитных» (+/+) тимоцитов, обработанных преинкубацией с индометацином *in vitro*; по 3 животных в каждой группе.

Для оценки эритропоза у животных-реципиентов определяли процентное содержание ретикулоцитов в суправитально окрашенных бриллиант-крезил блау мазках периферической крови и подсчитывали содержание эритроидных клеток в мазках костного мозга, фиксированных метанолом и окрашенных по Нохту.

В статистической обработке результатов исследования использованы традиционные подходы вариационной статистики с оценкой достоверности различий по критерию Вилкоксона-Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании нами впервые были использованы крысы Belgrad. Следует отметить, что гематологические нарушения у животных данной линии, страдающих анемией, описаны достаточно подробно. Для них характерен дефект кроветворных клеток на уровне клеток-предшественников — КОЕс, связанный с супрессирующим влиянием железодефицита и развивающихся нарушений оксигенации тканей на гемопозитическое микроокружение, а также угнетением продукции гемопозитических ростовых факторов [8, 9]. Важнейшим же звеном патогенеза гематологических нарушений является генетически детерминированный блок внутриклеточной утилизации железа. Анемичные животные (+/+), таким образом, которые были использованы как источник донорских клеток, характеризуются наличием выраженной гипоксии тканей, что существенно снижает их жизнеспособность и сделало бы непереносимым воздействие на них как гипоксической гипоксии, так и гистотоксических агентов (нитрат кобальта), использовавшихся ранее в наших экспериментах для индукции эритропозитической активности донорских лимфоидных клеток. Априорно нами было сделано предположение, что уже имеющаяся у этих крыс тканевая гипоксия является достаточным эритропозиндуцирующим стимулом. Гетерозиготные же особи (реципиенты), как было отмечено выше, не имели гематологических нарушений.

Трансплантация реципиентам «железодефицитных» тимоцитов не вызвала у последних существенных сдвигов эритропоза (табл.). Учитывая тот факт, что донорские клетки несомненно были подвергнуты длительному тяжелому гипоксическому воздействию, следовало бы ожидать при их трансплантации эритропозитической реакции. Отсутствие таковой может быть объяснено только нарушением гемопозитической

функции трансплантируемых клеток. Такое предположение требовало своего подтверждения. Для этой цели нами был использован такой методический прием, как обработка донорских клеток индометацином — ингибитором циклооксигеназы, играющей важнейшую роль в синтезе простагландинов. Ранее мы показали, что после такого воздействия изучаемая функция лимфоцитов частично восстанавливается [6].

При трансплантации обработанных индометацином тимоцитов +/+ крыс мы отметили заметную ретикулоцитарную реакцию. Это является одним из наиболее объективных признаков стимуляции эритропоэза. Со стороны костномозгового отдела эритрона выраженных изменений зарегистрировано не было, хотя отмечалась некоторая тенденция к увеличению числа пролиферирующих эритроидных клеток у реципиентов (табл.). Таким образом, блокада простагландинсинтетазной системы в тимоцитах «железодефицитных» крыс восстанавливала их способность индуцировать эритропоэз.

Таблица

Показатели эритрона у крыс-реципиентов

Показатели	Интактные животные (1 гр.)	Контроль (2 группа)	Индометацин (3 группа)
Ретикулоциты, %	1,9±0,2	2,1±0,4	11,2±0,9*
Миелограмма, %			
Эритробласты	0,3±0,1	0,6±0,1	0,5±0,1
Базофильные нб	1,4±0,5	1,9±0,1	2,4±0,6
Полихроматофильные нб	17,1±4,3	15,4±1,5	15,7±1,4
Оксифильные нб	8,2±2,0	7,4±1,8	6,2±1,1
Все пролиферирующие эритроидные клетки	1,7±0,3	2,5±0,2	3,1±0,4
Индекс лейко/эритро	3,2	2,8	3,0

Примечание: нб — нормобласты,

* $P < 0,05$

Данным экспериментом было подтверждено высказанное ранее предположение о важной роли лимфоцитарной регуляции кроветворения в условиях дефицита железа.

Следовательно, врожденный дефект внутриклеточного метаболизма железа, вызывающий развитие тяжелой врожденной ЖДА у крыс, приводит и к нарушению у последних эритропоэзрегулирующей функции лимфоцитов. Таким образом, данный феномен прослежен нами на двух экспериментальных моделях железодефицитной анемии — как генетически детерминированной, так и вызванной воздействием экстремального фактора на кроветворную ткань (кровопотери), что позволяет говорить о его универсальной природе. Можно полагать, что нарушение изучаемой функции лимфоидных клеток является частным проявлением их функционального дефекта, о чем свидетельствует выявленное нарушение их способности синтезировать интерлейкины [7]. Несомненно, что обе функции лимфоцитов — эритропоэзиндуцирующая и интерлейкинпродуцирующая тесно взаимосвязаны и играют ключевую роль в регуляции эритропоэза в условиях дефицита железа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабасва А.Г., Зотиков Е.А.* Иммунология процессов адаптивного роста, пролиферации и их нарушений. — М.: Наука, 1987. — 207 с.
2. *Базарный В.В., Ястребов А.П.* Нарушение лимфоидной регуляции кроветворения при железодефицитной анемии // Патологическ. физиол. эксперимент. терапия. — 1991. — № 3. — С. 34–36.
3. *Базарный В.В., Ястребов А.П.* Действие некоторых иммуномодуляторов на гемопоэз // Бюлл. эксперим. биол. мед. — 1993. — № 1. — С. 53–54.
4. *Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Карпова Г.М.* Роль лимфоцитов в регуляции гемопоэза. — Томск: Изд-во Томского университета, 1983. — 159 с.
5. *Ястребов А.П., Попугайло М.В., Сегаль Н.К.* и др. Механизмы регенерации кроветворной ткани при гипоксии // Механизмы повреждения и адаптации функциональных систем организма. — Свердловск, 1978. — С. 10–15.
6. *Bazarnyi V.V., Makeev O.G., Korotkov A.V.* The role of prostaglandins E2 in the lymphoid regulation of iron deficient haemopoiesis // Bull. Hematol. — 1996. — V.24. — P. 80–82.

7. *Biljanovic-Paunovic L., Stojanovic N., Mostarica-Stojkovic M.* et al. Hematopoietic Growth factors in anemia of Belgrad laboratory rats//Exp. Hematol. — 1992. — V. 20. — P. 1257–1262.
8. *Ivanovic Z., Milenkovich P., Vasiljevska M., Dekic M.* Hematopoietic stem cells in the hereditarily anemic Belgrad laboratory (b/b) rat// Experimental Hematology. — 1995. — V. 23. — P. 1218–1223.
9. *Ivanovic Z., Milenkovich P., Stosic-Grujicic S.* Constitutive production of regulators of stem cell proliferation in the hereditarily anaemic Belgrad rat// Comp. Hematol. — 1995. — V. 5. — P. 1–7.
10. *Mangan K.F., Alessandro L.D.* Hypoplastic anemia in B cell chronic lymphocytic leukemia: evolution of T-cell-mediated suppression of erythropoiesis// Blood. — 1985. — V. 66. — P. 533–541.
11. *Pantel K., Nakeff A.* The role of lymphoid cells in hematopoietic regulation// Exp. Hematol. — 1993. — V. 21. — P. 738–742.