

РЕАКЦИЯ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ОБЩЕЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Елена Николаевна САМСОНОВА, Наталья Владимировна ДОЛОТИНА,
Ольга Николаевна ЛОГАЧЕВА

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Росздрава
630091, г. Новосибирск, Красный пр., 52

В работе исследовали реакцию лейкоцитов крови и клеток костного мозга (ККМ) крыс Вистар при действии общей гипертермии (ОГ). Установлено, что ОГ приводит к однонаправленному изменению количественного и качественного состава лейкоцитов крови и клеток костного мозга крыс. На ранних сроках (1-е и 3-и сутки) после действия ОГ происходит снижение численности лейкоцитов и ККМ в результате уменьшения количества юных и зрелых клеточных форм миелоидного и эритроидного ряда. На 7-е и 14-е сутки исследования увеличивается число нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов в крови, а в костном мозге происходит интенсивное восстановление состава клеток. Показано, что увеличение концентраций регуляторных медиаторов гемопоэза (гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и эритропоэтина) в сыворотке крови крыс при ОГ предшествует восстановлению количественного и качественного состава ККМ. В статье обсуждаются механизмы изменения гемопоэза при действии ОГ.

Ключевые слова: общая гипертермия, гемопоэз, костный мозг, ГМ-КСФ, эритропоэтин, лейкоциты крови.

В настоящее время метод локальной и общей управляемой гипертермии (ОУГ) занимает прочное место среди медицинских технологий. Многочисленные экспериментальные и клинические исследования подтверждают высокую эффективность метода ОУГ в комбинированном лечении больных с онкологическими процессами [1, 2], персистирующими вирусными инфекциями, в том числе СПИДом [3], наркотической зависимостью [4] и многими другими заболеваниями. Установлено, что клинические эффекты ОУГ во многом обусловлены прямым повреждающим действием высокой температуры на опухолевые клетки и вирусы, возможно, за счет активации свободнорадикальных процессов [5], изменения кровоснабжения опухоли [6], повышения чувствительности опухолевых клеток к противоопухолевым и противовирусным препаратам, воздействию лучевой терапии, а также мобилизации иммунной системы [1, 7]. Однако характерной чертой биохимических процессов, протекающих в организме при действии высокой температуры внешней среды, является постепенное истощение ресурсов важнейших пластических и энергетических субстратов. Снижение насыщенности тканей кислородом при ОУГ приводит к нарушениям в системах энергообразования: разобщению процессов окисления и фосфорилирования, уменьшению содержания в органах и тканях энергоемких суб-

стратов, торможению цикла трикарбоновых кислот и переключению энергетического обмена на гликолитический путь [8].

При экстремальных воздействиях, к которым относятся перегревание и переохлаждение организма, происходят изменения гомеостатических констант, прежде всего — относящихся к системе крови [9]. В связи с этим клиническому применению ОУГ должно предшествовать ее экспериментальное моделирование с целью более полного и детального изучения влияния высокой температуры на клетки крови и костного мозга, чтобы по изменению их состава и функции можно было судить о характере мобилизации иммунной системы.

В научной литературе практически нет сведений о влиянии ОУГ на костный мозг *in vivo*, но есть достаточно много данных о действии высокой температуры *in vitro*, которые, в частности, свидетельствуют о существенном повышении чувствительности к гипертермии ранних клеток предшественников [10]. Кроме того, под действием ОУГ клетки крови активно начинают генерировать активные метаболиты кислорода и продуцировать провоспалительные цитокины [11, 12]. В свою очередь ряд цитокинов, такие как интерлейкин-1 (IL-1), IL-3, IL-4, IL-6, IL-9, IL-13, фактор некроза опухолей (TNF), гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ) и

Самсонова Е.Н. — д.м.н., проф., зав. учебной частью кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, e-mail: Elena-samsonova@mail.ru

Долотина Н.В. — аспирант кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, e-mail: n.dolotina@mail.ru

Логачева О.Н. — аспирант кафедры патологической физиологии и клинической патофизиологии, e-mail: Lelik.nsk@list.ru

т. д., а также эритропоэтин (ЭПО) прямо или синергично с другими гемопоэтинами регулируют эритро- и грануломоноцитопоз [13]. Однако в научной литературе нет сведений об изменениях регуляторных медиаторов гемопоэза при действии ОУГ *in vivo*.

Таким образом, целью настоящего исследования послужило исследование динамики изменения клеточного состава периферической крови и костного мозга, концентрации регуляторных медиаторов гемопоэза (ГМ-КСФ и ЭПО) в сыворотке крови крыс Вистар при действии общей гипертермии.

Материал и методы

Исследование проведено на 37 крысах-самцах линии Вистар в возрасте 2,5–3 мес., полученных из вивария Центральной научно-исследовательской лаборатории Новосибирского государственного медицинского университета Росздрава, массой от 220 до 250 г.

Общую гипертермию (ОГ) моделировали у 30 крыс Вистар (основная группа) в соответствии со «Способом экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных» [14]. Животных, находившихся под тиопенталовым наркозом, фиксировали на специальных фиксаторах и погружали в термобаню. С помощью дифференциальной термопары (медь-константан), подключенной к высокочувствительному микровольтметру-микроамперметру постоянного тока типа Ф116/2, позволяющей с высокой точностью измерять даже небольшие перепады температур, контролировали ректальную температуру крыс. Животные находились в термобане до достижения ректальной температуры 43,5 °С. В контрольную группу вошли 7 крыс, которые не подвергались воздействию ОГ.

Содержание и уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приложение к приказу МЗ СССР от 12.08.77 № 755).

Животных, находившихся под эфирным наркозом, выводили из эксперимента путем декапитации на 1-е, 3-е, 7-е, 14-е и 21-е сутки после воздействия ОГ.

В качестве материала исследования использовали периферическую кровь, сыворотку крови и клетки костного мозга животных.

Кровь для исследования брали из ретроорбитального синуса крыс с помощью пипетки Пастера. Общее количество лейкоцитов подсчитывали в камере Горяева. Лейкограмму оценивали на фиксированных в метаноле и окрашенных по методу Романовского – Гимзы мазках крови.

Костный мозг для исследования получали из бедренной кости животного по методу Е.Д. Гольдберга и др. [13]. Общее количество клеток костного мозга (ККМ) подсчитывали также в камере

Горяева и выражали в количестве клеток на бедро. Для анализа миелоцитограмм костный мозг получали из грудины животного, затем фиксировали в метаноле и окрашивали по методу Романовского – Гимзы. Подсчет мазков крови и костного мозга проводили под световым микроскопом Ogotoplan (ФРГ), увеличение $\times 1000$.

Для оценки окислительно-метаболической функции ККМ использовали метод люминол-зависимой хемилюминесценции [15] с помощью биохемилюминометра «СКИФ-0306М» (СКТБ «Наука», Красноярск), определяя интенсивность спонтанного и зимозан-индуцированного свечения ККМ. В качестве стимулятора использовали зимозан А (Sigma, США) в концентрации 5 мкг/мл. Интенсивность хемилюминесценции ККМ измеряли ежеминутно в течение 20 мин. Для оценки реактивности ККМ рассчитывали индекс стимуляции как отношение величины зимозан-индуцированной к спонтанной хемилюминесценции.

Определение концентрации гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и эритропоэтина в сыворотке крови проводили с использованием соответствующих наборов Rat GM-CSF Assay и Mouse/Rat Epo Immunoassay (R&D Systems Inc., США) согласно инструкции, результаты выражали в пг/мл.

Статистическую обработку материала осуществляли с помощью пакета лицензированных программ Excel 7.0 и Statistica 5.0 с использованием средней арифметической (M), ошибки средней (m), критерия Стьюдента. При этом результаты считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования показали, что на 1-е и 3-и сутки после воздействия ОГ происходит снижение общего количества лейкоцитов крови до $2,9 \pm 0,25$ ($p < 0,05$) и $3,1 \pm 0,35$ 10^9 /л соответственно (в контроле — $3,83 \pm 0,25$ 10^9 /л). К 7-м и 14-м суткам наблюдения оно, напротив, увеличивается до $5,28 \pm 0,13$ ($p < 0,05$) и $6,38 \pm 0,9$ 10^9 /л ($p < 0,05$). К 21-м суткам общее количество лейкоцитов крови нормализовалось ($4,14 \pm 0,41$ 10^9 /л, $p > 0,05$). При этом снижение и увеличение содержания лейкоцитов в крови происходило преимущественно за счет нейтрофильных гранулоцитов, моноцитов и лимфоцитов. Стоит отметить, что на 14-е сутки после воздействия ОГ в 1,8 раза повышалось количество эозинофилов, составив $0,11 \pm 0,03$ 10^9 /л (в контроле — $0,06 \pm 0,02$ 10^9 /л).

Подобную картину наблюдали при подсчете общего числа ККМ. Однако в отличие от изменения численности лейкоцитов крови количество ККМ оставалось на низком уровне вплоть до 7-х суток, а затем к 14-м и 21-м суткам нормализовалось. Так, на 1-е, 3-и и 7-е сутки наблюдения число ККМ составило $25,9 \pm 5,91$, $30,7 \pm 5,50$ и $28,3 \pm 5,30$ 10^6 /бедро соответственно

(во всех случаях $p < 0,05$). К 14-м и 21-м суткам количество ККМ достигало контрольного уровня ($60,7 \pm 4,48 \cdot 10^6/\text{бедро}$) и составило $54,3 \pm 6,84$ и $57,1 \pm 6,64 \cdot 10^6/\text{бедро}$ соответственно.

Изменение численности ККМ происходило за счет уменьшения количества как молодых и юных, так и зрелых клеточных форм миелоидного ряда костномозгового кроветворения (табл. 1). Так, содержание миелобластов, промиелоцитов, миелоцитов и метамиелоцитов в костном мозге через 1 сутки (срок максимального уменьшения числа ККМ) после воздействия ОГ снизилось в 7,4, 8,0, 4,0 и 3,0 раза соответственно. Количество зрелых клеточных форм миелоидного ряда (палочко- и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов и моноцитов) на этом сроке исследования умень-

шилось в 2,6, 2,5, 1,4 и 3,7 раза соответственно. При этом динамика изменения числа эозинофилов в костном мозге характеризовалась неуклонным ростом с максимумом на 21-е сутки. Однако содержание эозинофилов в крови на этом сроке наблюдения не отличается от их количества у животных контрольной группы.

После воздействия ОГ в костном мозге крыс также происходит снижение содержания клеток эритроидного ряда, в основном за счет уменьшения количества эритробластов (1-е сутки) и базофильных нормоцитов. К 21-м суткам наблюдения происходит нормализация численности эритроидных клеток костного мозга (см. табл. 1).

Известно, что основными продуцентами активных метаболитов кислорода являются ней-

Таблица 1

Изменения числа клеточных форм миелоидного и эритроидного ряда в костном мозге крыс Вистар после воздействия общей гипертермии ($M \pm m$)

Срок, сут.	Количество клеточных элементов, 10 ⁶ /мл				
Молодые и юные формы миелоидного ряда					
	Миелобласты	Промиелоциты	Миелоциты	Метамиелоциты	
Контроль	0,52 ± 0,13	1,67 ± 0,16	12,7 ± 2,70	5,48 ± 0,76	
1	0,07 ± 0,03*	0,21 ± 0,04*	3,15 ± 0,61*	1,84 ± 0,47*	
3	0,31 ± 0,15	0,68 ± 0,16*	6,18 ± 1,28*	3,09 ± 0,54*	
7	0,30 ± 0,18	0,64 ± 0,12*	8,35 ± 2,77	3,91 ± 1,36	
14	0,21 ± 0,08	0,79 ± 0,10*	9,86 ± 1,75	4,85 ± 1,01	
21	0,31 ± 0,11	1,31 ± 0,18	11,96 ± 1,84	4,69 ± 0,49	
Зрелые формы миелоидного ряда					
Срок, сут.	Нейтрофильные гранулоциты		Лимфоциты	Моноциты	Эозинофилы
	Полиморфноядерные	Сегментоядерные			
Контроль	5,05 ± 0,41	14,65 ± 1,00	1,33 ± 0,24	0,77 ± 0,10	1,99 ± 0,26
1	1,92 ± 0,81*	5,86 ± 1,86*	0,96 ± 0,29*	0,21 ± 0,09*	1,51 ± 0,39
3	3,02 ± 0,80*	5,66 ± 1,48*	0,66 ± 0,11	0,62 ± 0,22	1,32 ± 0,44
7	3,76 ± 0,77	8,45 ± 1,44*	1,06 ± 0,35	0,49 ± 0,09*	2,03 ± 0,61
14	5,18 ± 0,91	14,05 ± 1,5	1,69 ± 0,17	0,74 ± 0,12	2,91 ± 0,68
21	4,47 ± 1,32	9,44 ± 1,49*	2,20 ± 0,52	1,02 ± 0,12	3,02 ± 0,95
Формы эритроидного ряда					
Срок, сут.	Эритробласты	Базофильные нормоциты	Полихроматофильные нормоциты	Оксифильные нормоциты	
Контроль	0,48 ± 0,16	5,98 ± 0,74	9,22 ± 1,51	0,18 ± 0,08	
1	0,12 ± 0,06*	1,35 ± 0,36*	8,39 ± 2,10	0,10 ± 0,04	
3	0,25 ± 0,07	2,29 ± 0,54*	5,71 ± 1,08	0,41 ± 0,20	
7	0,22 ± 0,06	2,12 ± 0,16*	6,11 ± 0,80	0,14 ± 0,07	
14	0,22 ± 0,05	3,65 ± 0,63*	7,48 ± 0,88	1,10 ± 0,52	
21	0,49 ± 0,21	6,07 ± 1,33	11,30 ± 1,64	0,40 ± 0,17	

Примечание: здесь и в табл. 2 — в каждой точке эксперимента было по 6 крыс (в контроле — 7); звездочкой (*) отмечено отличие от величины соответствующего показателя контрольной группы достоверно при $p < 0,05$.

трофильные гранулоциты, моноциты и макрофаги [16], которые представлены в костном мозге в большом количестве. Исследование окислительно-метаболической функции ККМ по их люминол-зависимой хемилюминесценции выявило «волнообразное» изменение данного параметра после воздействия ОГ (табл. 2). Так, через 1 сутки после воздействия ОГ интенсивность суммарной спонтанной хемилюминесценции ККМ несколько возросла, а к 3-м суткам — снижалась в 2,1 раза ($p < 0,05$), что может быть обусловлено увеличением содержания ЭПО на данном сроке исследования (см. ниже). В то же время к 7-м суткам наблюдения величина данного показателя повышалась в 1,7 раза ($p < 0,05$), затем к 14-м и 21-м суткам снижалась до уровня контрольных значений. При дополнительной стимуляции ККМ зимозаном их суммарный хемилюминесцентный ответ на всех этапах наблюдения возрастала. Однако абсолютные значения данного параметра через 3 суток были наименьшими, а к 7-м суткам — наибольшими, что соответственно говорит о снижении и повышении реактивности ККМ. Кроме того, результаты данного исследования могут свидетельствовать о степени зрелости ККМ, исходя из того, что продуцентами активных метаболитов кислорода являются зрелые костномозговые нейтрофилы, моноциты и макрофаги [19].

При исследовании содержания регуляторных медиаторов гемопозеза обнаружено, что, начиная с 1-х суток после воздействия ОГ, происходит увеличение концентрации ГМ-КСФ, которая достигает максимума к 3-м суткам наблюдения, а затем постепенно снижается, хотя к концу срока наблюдения (21 сутки) остается на достоверно высоком уровне относительно контроля. Так, на сроках 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки после воздействия ОГ содержание ГМ-КСФ в сыворотке крови воз-

растало в 6,9, 31,9, 21,0, 3,2 и 5,3 раза соответственно, по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2).

Концентрация ЭПО в сыворотке крови крыс через 1 сутки после воздействия ОГ практически не меняется, но к 3-м суткам возрастает, достигая до максимума, затем к 7-м суткам наблюдения снижается, а к 14-м суткам — вновь увеличивается. К 21-м суткам наблюдения величина данного показателя снижается, но все еще остается на достоверно более высоком уровне, чем у животных контрольной группы. Так, на 3-и, 7-е, 14-е и 21-е сутки после воздействия ОГ концентрация ЭПО возрастала в 37,5, 11,7, 16,6 и 6,8 раза по сравнению с содержанием цитокина у животных контрольной группы (см. табл. 2).

Таким образом, воздействие ОГ приводит к изменению численности и состава клеток крови и костного мозга и функционального состояния ККМ. Снижение количества лейкоцитов крови на ранних сроках наблюдения после действия ОГ может быть связано с активацией миграционной функции лейкоцитов крови и их перехода из сосудов в ткани, что подтверждается данными литературы. Так, было показано, что в условиях высокой температуры (41°C) *in vitro* усиливается экспрессия адгезивных белков на эндотелиальных клетках, а при воздействии ОГ *in vivo* повышается проницаемость сосудов, усиливаются адгезивные и миграционные свойства нейтрофилов и лимфоцитов, которые активно начинают мигрировать в печень, легкие, селезенку, кожу. Кроме того, усиливается продукция цитокинов IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, TNF и ГМ-КСФ [12, 17, 18], стимулирующих эндотелиоциты, клетки крови и костного мозга.

В то же время уменьшение численности ККМ на ранних сроках после действия ОГ, возможно, происходит за счет усиления их выхода в гемо-

Таблица 2

Изменение суммарной хемилюминесценции клеток костного мозга и концентрации ГМ-КСФ и ЭПО в сыворотке крови крыс Вистар после воздействия общей гипертермии ($M \pm m$)

Срок, сут.	Хемилюминесцентный ответ ККМ, 10^6 имп./ 10^3 клеток за 20 мин		Концентрация медиатора, пг/мл	
	Спонтанный	Зимозан-индуцированный	ГМ-КСФ	ЭПО
Контроль	$1,84 \pm 0,23$	$3,14 \pm 0,43$	$17,9 \pm 1,4$	$11,8 \pm 0,7$
1	$2,20 \pm 0,28$	$3,21 \pm 0,53$	$123,3 \pm 4,2^{**}$	$14,5 \pm 1,1$
3	$0,89 \pm 0,14^*$	$1,24 \pm 0,30^*$	$570,4 \pm 44,4^{**}$	$442,6 \pm 24,2^{**}$
7	$3,11 \pm 0,19^*$	$5,62 \pm 0,90^*$	$376,3 \pm 29,3^{**}$	$137,7 \pm 12,3^{**}$
14	$2,14 \pm 0,28$	$3,54 \pm 0,48$	$57,3 \pm 4,5^*$	$195,5 \pm 14,9^{**}$
21	$1,45 \pm 0,19$	$2,21 \pm 0,35$	$95,1 \pm 7,4^{**}$	$80,3 \pm 3,3^{**}$

Примечание: двумя звездочками (**) отмечено отличие от величины соответствующего показателя контрольной группы достоверно при $p < 0,01$.

циркуляцию и/или подавления гемопоэза. Так, Р.К. Wierenga и А.В.Т. Konings [10] установили, что в условиях высокой температуры, происходит супрессия эритро- и миелопоэза, причем чувствительность эритроидного ростка костного мозга к действию высокой температуры была значительно выше, чем миелоидных клеток.

Как известно, гемопоэз регулируется разными цитокинами: IL-3 (мульти-КСФ) стимулирует клетки-предшественники различных степеней зрелости, начиная с полипотентных стволовых клеток до коммитированных прекурсоров всех ростков миелопоэза, а ГМ-КСФ — КОЕ-ГЭММ и всех ее потомков. В наших экспериментах уже через 1 сутки после воздействия ОГ в сыворотке крови возрастает уровень ГМ-КСФ в сыворотке крови, достигая максимума к 3-м суткам; по всей видимости, цитокин секретируется моноцитами, резидентными макрофагами.

Основным фактором, запускающим эритропоэтические функции центрального макрофага эритроидного островка, является ЭПО. Центральный макрофаг эритроидного островка подвержен также регулирующим эффектам цитокинов и лимфоцитов, взаимодействие эритробластических островков с которыми значительно меняется при разных функциональных состояниях эритрона. Однако основным фактором, определяющим выраженность эритропоэтической функции эритробластического островка, является воздействие на его компоненты ЭПО [13, 19]. Как известно, ЭПО, стимулирующий пролиферацию эритроидных прекурсоров, секретируется не только моноцитами и резидентными макрофагами, но и клетками почек. Секретция ЭПО моноцитами и резидентными макрофагами регулируется цитокинами, а пусковым моментом его продукции в почках является гипоксия, которая развивается в результате неконтролируемой вазодилатации и снижения насыщенности тканей кислородом при действии ОГ [8, 20].

Таким образом, проведенное исследование подтверждает, что система крови и костномозговое кроветворение активно реагируют на изменение температурных условий, в нашем случае ОГ. Получены новые данные о характере изменения как костномозгового кроветворения, так и его регуляторных медиаторов ГМ-КСФ и ЭПО при действии ОГ.

Список литературы

1. Осинский С.П. Гипертермия в клинической онкологии: современное состояние проблемы (по итогам 20-й ежегодной конференции Европейского общества гипертермической онкологии) // Онкология. 2002. 4 (4). 288–292.
- Osinsky S.P. Hyperthermia in clinical oncology: current state of the problem (conference summary: the 20th annual meeting of the European Society for Hyperthermia Oncology) // Onkologiya. 2002. 4 (4). 288–292.

2. Peer A.J., Grimm M.J., Zynda E.R., Repasky E.A. Diverse immune mechanisms may contribute to the survival benefit seen in cancer patients receiving hyperthermia // Immunol. Res. 2010. 46 (1–3). 137–154.
3. Ash S.R., Steinhart C.R., Curfman M.F. et al. Extracorporeal whole body hyperthermia treatments for HIV infection and AIDS // ASAIO J. 1997. 43 (5). 830–838.
4. Пат. 2142762 РФ. Способ купирования абстинентного синдрома у наркоманов / Сувернев А.В., Писарев А.А., Пенягин А.Н. и др.; опублик. 20.12.1999.
- Patent 2142762 RF. Method of correction of withdrawal symptoms in narcotic addicts / Suvernev A.V., Pisarev A.A., Penyagin A.N. et al.; published 20.12.1999.
5. Ефремов А.В., Пахомова Ю.В., Мичурин С.В., Пахомов Е.А. Роль метаболитов перекисного окисления липидов в остром периоде управляемой гипертермии // Паллиативная медицина и реабилитация. 2006. 2. 27.
- Efremov A.V., Pakhomova Yu.V., Michurina S.V., Pakhomov E.A. The role of metabolites of lipid peroxidation in the acute period of controlled hyperthermia // Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya. 2006. 2. 27.
6. Hall D.M., Buettner G.R., Oberley L.W. et al. Mechanisms of circulatory and intestinal barrier dysfunction during whole body hyperthermia // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2001. 280. H509–H521.
7. Falk M.H., Issels R.D. Hyperthermia in oncology // Int. J. Hyperthermia. 2001. 17. 1–18.
8. Marczynski B., Kraus T., Rozynek P. Changes in low molecular weight DNA fragmentation in white blood cells of workers highly exposed to asbestos // Int. Arch. Occup. Envir. Health. 2001. 74 (5). 315–324.
9. Новиков В.С. Проблема экстремальных состояний человека // XVII съезд Всерос. физиол. об-ва им. И.П. Павлова: Тез. докл. Ростов-на-Дону, 1998. 85.
- Novikov V.S. The problem of human extreme states // XVII Congress of the All-Russian physiological I.P. Pavlov Society: Abstracts. Rostov-na-Donu, 1998. 85.
10. Wierenga P.K., Konings A.W.T. Studies on the hyperthermic sensitivity of the murine hematopoietic stem cell compartment. I. Heat effects on clonogenic stem and progenitors cells // Exp. Hematol. 1993. 21. 608–613.
11. Lee J.-F., Wang D., Hsu Y.-H., Chen H.I. Oxidative and nitrosative mediators in hepatic injury caused by whole body hyperthermia in rats // Chin. J. Physiol. 2008. 51 (2). 85–93.
12. Katschinski D.M., Wiedemann G.J., d'Oleire F.R. et al. Whole body hyperthermia cytokine induction: a review, and unifying hypothesis for myeloprotection in the setting of cytotoxic therapy // Cytokine Growth Factor Rev. 1999. 10. 93–97.
13. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Провалова Н.В. и др. Роль нервной системы в регуляции кроветворения. Томск: Изд-во Томского ун-та, 2004. 146 с.

- Goldberg E.D., Dygai A.M., Provalova N.V. et al. The role of the nervous system in the regulation of hematopoiesis. Tomsk: Tomsk University, 2004. 146 p.
14. Пат. 2165105 РФ. Способ экспериментального моделирования общей гипертермии у мелких лабораторных животных / Ефремов А.В., Пахомова Ю.В., Пахомов Е.А. и др.; опубл. 12.10.2001.
- Patent 2165105 RF. Experimental modeling of the whole body hyperthermia in small animals *in vitro* / Efremov A.V., Pakhomova Y.V., Pakhomov E.A. et al.; published 12.10.2001.
15. Tono-oka T., Ueno N., Matsumoto T. Chemiluminescence of whole blood. I. A simple and rapid method for the estimation of phagocytic function of granulocytes and opsonic activity in whole blood // Clin. Immunol. Immunopathol. 1983. 26 (1). 66–75.
16. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс: биохимический и патофизиологический аспекты. М.: МАИК «Наука/Интерпериодика», 2001. 343 с.
- Zenkov N.K., Lankin V.Z., Menshchikova E.B. Oxidative stress: biochemical and pathophysiological aspects. M.: MAIK «Nauka/Interperiodica», 2001. 343 p.
17. Hasday J.D., Bannerman D., Sakarya S. et al. Exposure to febrile temperature modifies endothelial cell response to tumor necrosis factor- α // J. Appl. Physiol. 2001. 90. 90–98.
18. Appenheimer M.M., Chen Q., Girard R.A. et al. Impact of fever-range thermal stress on lymphocyte-endothelial adhesion and lymphocyte trafficking // Immunol. Invest. 2005. 34. 295–323.
19. Захаров Ю.М., Тишевская Н.В. О взаимосвязи функциональной активности центральных макрофагов с кинетикой эритропоэза в эритробластических островках // Вопросы экспериментальной физиологии. Екатеринбург, 1997. 95–103.
- Zakharov Y.M., Tishevskaya N.V. The relationship between the functional activity of the central macrophages kinetics of erythropoiesis in erythroblastic islets // Voprosy eksperimental'noi fiziologii. Ekaterinburg, 1997. 95–103.
20. Yamazaki F., Monji K., Sogabe Y., Sone R. Cardiac and peripheral vascular responses to head-up tilt during whole body thermal stress // J. UOEH. 2000. 22. (2) 147–158.

REACTION OF BONE MARROW CELLS UNDER GENERAL HYPERTHERMIA

Elena Nikolaevna SAMSONOVA, Natalya Vladimirovna DOLOTINA, Ol'ga Nikolaevna LOGACHEVA,

Novosibirsk State Medical University of Roszdrav
630091, Novosibirsk, Krasnyi av., 52

The reaction of blood leucocytes and bone marrow cells (BMC) of Wistar rats under the whole body hyperthermia (WBH) has been investigated. It has been established that the WBH leads to monodirectional alteration of quantitative and qualitative proportion of blood leucocytes and BMC of rats. The reduction of leucocytes and BMC numbers takes place at the early stages (1–3 days) after exposure to WBH as a result of decrease in number of juvenile and mature forms of myeloid and erythroid cells. The number of neutrophils, monocytes and lymphocytes in blood increased on the 7th and 14th days of investigation, while the intensive recovery of cells profile takes place in morrow. It has been shown that the increase in concentration of hemopoiesis regulatory mediators (granulocytic macrophage colony-stimulating factor and erythropoietin) in blood serum of rats under WBH precedes the restoration of quantitative and qualitative proportion of BMC. The mechanisms of hematopoiesis change under the influence of WBH have been discussed in the article.

Key words: whole body hyperthermia, hemopoiesis, bone marrow, GM-CSF, erythropoietin, blood leukocytes.

Samsonova E.N. — doctor of medical sciences, professor, head of the teaching department of the chair for physiopathology and clinical physiopathology, e-mail: Elena-samsonova@mail.ru

Dolotina N.V. — postgraduate student of the chair for physiopathology and clinical physiopathology, e-mail: n.dolotina@mail.ru

Logacheva O.N. — postgraduate student of the chair for physiopathology and clinical physiopathology, e-mail: Lelik.nsk@list.ru