

ТЕОРИЯ РЕГУЛЯЦИИ КРОВЕТВОРЕНИЯ В НОРМЕ И ПРИ ПАТОЛОГИИ**Александр Михайлович ДЫГАЙ, Вадим Вадимович ЖДАНОВ***ФГБУ НИИ фармакологии СО РАМН
634028, г. Томск, просп. Ленина, 3*

Показано, что наблюдаемые при действии различных по своей природе болезнетворных факторов изменения со стороны системы крови и механизмы, лежащие в их основе, во многом однотипны. Однако конкретная реакция системы крови определяется природой действующего раздражителя вследствие специфических изменений функционирования регуляторных структур. Так, наряду с равномерной стимуляцией различных ростков костномозгового кроветворения при стрессе, при воспалении преобладают изменения со стороны белой, а при гипоксиях – красной крови. Депривация парадоксального сна, в отличие от конфликтной ситуации, сопровождается выраженной депрессией эритронов, что связано с истощением центральных моноаминергических систем на этой модели невроза. На различных моделях миелосупрессий (облучение, введение различных по механизмам действия цитостатических препаратов) показано, что развитие гипоплазии кроветворной ткани и динамика восстановления гемопоэза, наряду с прямым супрессирующим эффектом токсических агентов на кроветворные клетки, во многом определяется характером нарушения регуляции кроветворения, и в первую очередь отдельных регуляторных элементов, составляющих гемопоэзиндуцирующее микроокружение.

Ключевые слова: кроветворение, регуляция, экстремальные воздействия, миелосупрессии, гемопоэзиндуцирующее микроокружение.

Как известно, основной функциональной чертой гемопоэза является продукция огромного количества клеточных элементов в единицу времени, что объясняется гибелью соответствующего числа клеток крови в процессе жизнедеятельности и выполнения ими своих функций [1, 2]. Дополнительная потребность в зрелых клетках, возникающая при разных видах патологии, приводит к повышенному напряжению системы крови и, в частности, к массивному потреблению гемопоэтических предшественников, необходимых для возмещения убыли клеток в ее нижележащих по иерархии отделах [1, 3]. Функционирование кроветворной ткани, адекватное запросам организма в различных условиях, возможно благодаря существованию строго организованных дистантных и короткоранговых систем контроля [4–9]. В частности, сейчас понятен физиологический смысл существования локальных механизмов, обеспечивающих количественную регуляцию гемопоэза на уровне коммитированных и частично детерминированных предшественников и ограничивающих реакцию полипотентных стволовых кро-

ветворных клеток на дальноранговые нервные и гуморальные стимулы [4, 10, 11]. Роль такой локальной регуляторной системы выполняет комплекс клеточных, экстрацеллюлярных и гуморальных факторов, расположенных в непосредственной близости от гемопоэтических элементов, и носящих название кроветворного, или гемопоэзиндуцирующего, микроокружения (ГИМ). Элементы ГИМ осуществляют контроль над процессами кроветворения как через продуцируемые компоненты экстрацеллюлярного матрикса (цитокины и гликозаминогликаны), так и благодаря непосредственным контактам с гемопоэтическими клетками [8, 12, 13] (рис. 1).

Имеющиеся данные о функционировании системы крови в норме и при патологии свидетельствуют о том, что в условиях сбалансированного гемопоэза нейроэндокринные субстанции не оказывают прямого влияния на пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток. В таких условиях система работает во многом автономно, и основную роль в ее регуляции играют локальные механизмы [3, 12, 14, 15]. При экстремальных же состояниях, со-

Дыгай А.М. – д.м.н., проф., академик РАМН, заслуженный деятель науки РФ, директор,
e-mail: amd@pharm.tsu.ru

Жданов В.В. – д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, e-mail: zvv@pharm.tsu.ru

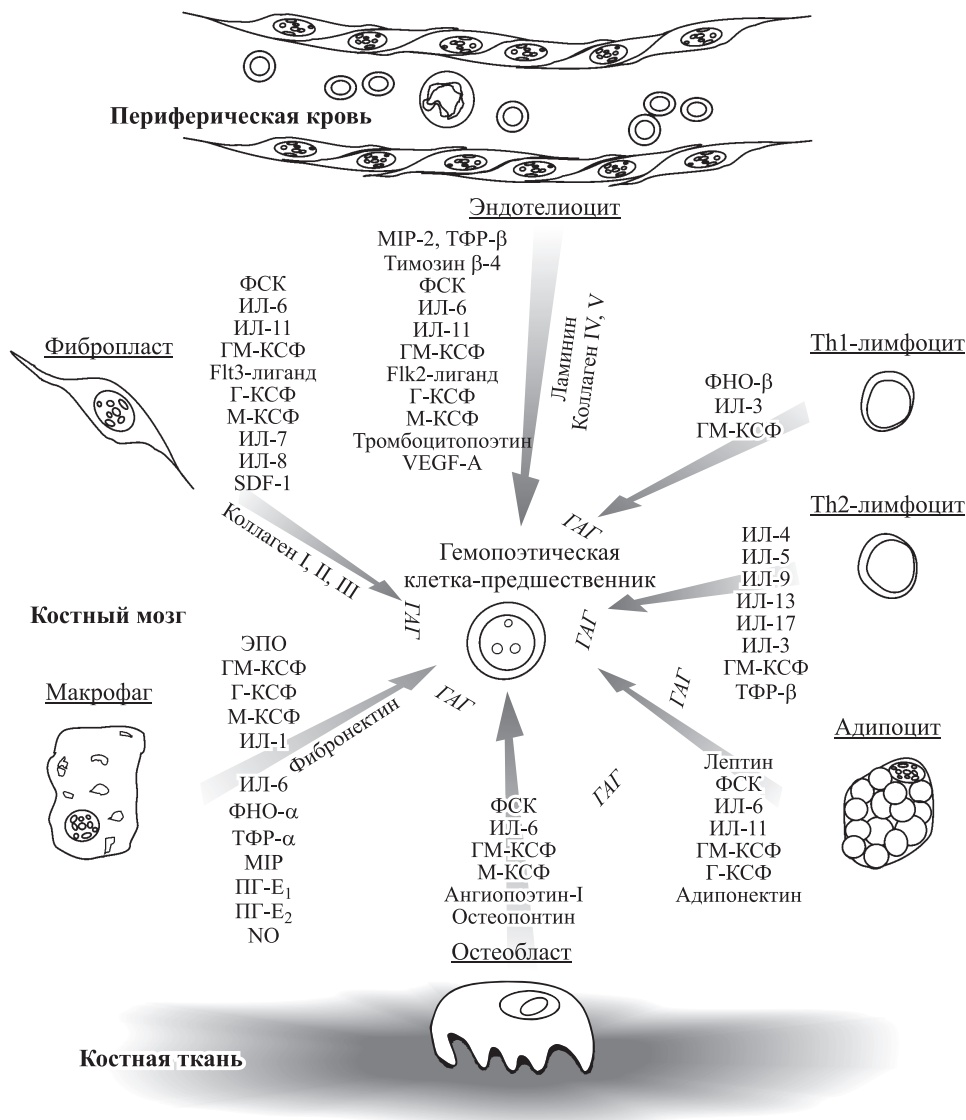


Рис. 1. Роль гемопоэзидуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения.

Здесь и на рис. 2: ФСК – фактор стволовой клетки (фактор Стила); ИЛ – интерлейкины (1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 17); Г-КСФ – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ГМ-КСФ – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; М-КСФ – макрофагальный колониестимулирующий фактор; ЭПО – эритропоэтин; SDF-1 – фактор, продуцируемый стромальными клетками – 1; ФНО-α (β) – фактор некроза опухолей α (β); TФP-α (β) – трансформирующий фактор роста α (β); MIP – макрофагальный воспалительный белок; ПГ – простагландины; NO – оксид азота; VEGF – вазкулярный эндотелиальный ростовой фактор

проводящихся развитием компенсаторных процессов в системе крови, ведущее значение в поддержании гемопозеза на повышенном уровне принадлежит нейроэндокринным контролирующим структурам.

Однако до настоящего времени остается во многом открытым вопрос о закономерностях функционирования кроветворной ткани как единой системы, адекватно реагирующей на изменяющиеся условия внешней и внутренней среды. Работая в указанном направлении, мы в

своих исследованиях на протяжении многих лет использовали самые разнообразные экспериментальные модели патологических процессов (иммобилизационный стресс, острая и хроническая кровопотеря, инфекционное воспаление, цитостатические и лучевые миелосупрессии, энцефалопатии различного генеза, экспериментальные неврозы, спонтанный лейкоз) [3, 4, 8, 12, 14, 16–19]. При этом оценивали функционирование клеток основных отделов кроветворной ткани (с использованием классических гемато-

логических и клональных методов), а также активность регуляторных систем: как локальных, так и дальноранговых, в их взаимодействии.

Одной из основных моделей в наших экспериментах явилась длительная иммобилизация, воспроизводимая путем 6–10-часовой фиксации мышцей в положении лежа на спине. При этом в период с 4-х по 8-е сут закономерно развивается выраженная активация процессов костномозгового кроветворения, преимущественно за счет стимуляции эритро- и грануломоноцитопоза [15, 20, 21]. В основе активации гемопоэза при иммобилизации лежит усиление миграции Т-лимфоцитов-регуляторов в костный мозг. Т-клетки повышают функциональную активность резидентных макрофагов и стромальных макрофагов и совместно с ними стимулируют пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток-предшественников посредством усиления продукции гуморальных регуляторов и межклеточных взаимодействий, приводящих к увеличению формирования клеточных ассоциаций (гемопозитических островков), в результате чего возрастает клеточность костного мозга и периферической крови. При этом одной из наиболее ранних реакций ГИМ, наблюдаемых при экстремальных воздействиях, является увеличение продукции интерлейкинов 1 и 3 [14, 22].

Не вызывает сомнения тот факт, что наблюдаемые при действии различных болезнетворных факторов изменения со стороны системы крови и механизмы, лежащие в их основе, во многом неспецифичны и однотипны. Тем не менее конкретная реакция системы крови определяется природой действующего раздражителя.

Так, если в условиях иммобилизационного стресса имеет место «равномерная» стимуляция костномозгового эритро- и грануломоноцитопоза, то при воспалении преобладают изменения со стороны белой крови, что объясняется ключевой ролью нейтрофилов, тучных клеток и моноцитов в развертывании и разрешении воспалительного процесса [12, 23–26]. Активация гранулоцитопоза обусловлена в значительной степени повышением колониестимулирующей активности периферической крови и наряду с этим – усилением секреции соответствующих цитокинов Т-лимфоцитами, фибробластами и макрофагами. Под их действием возрастает пролиферативная активность гранулоцитомакрофагальных предшественников, повышается их содержание в костном мозге, что в дальнейшем приводит к гиперплазии гранулоцитарного ростка. Однако острое воспаление, как и другие стрессорные реакции, сопровождается также ак-

тивацией эритропоэза, в основе которой лежит усиление функциональной активности ГИМ (увеличение продукции короткоранговых гуморальных стимуляторов пролиферации и дифференцировки эритроидных предшественников) и системы эритропоэтина сыворотки крови [12, 24, 25].

С другой стороны, при гипоксиях различного генеза отмечается активация эритрона. Кроме закономерного повышения концентрации эритропоэтина в сыворотке крови происходит активация Т-лимфоцитарных и макрофагальных механизмов регуляции эритропоэза в их взаимодействии. Имеющая также место стимуляция процессов грануломоноцитопоза протекает в условиях разобщения процессов пролиферации и дифференцировки гранулоцитомакрофагальных клеток-предшественников, в связи с чем наблюдается картина «неэффективного гранулоцитопоза» [21, 27]. Напротив, при тяжелых гипоксиях, сопровождающихся развитием энцефалопатии, на фоне нарушения процессов эритропоэза ускоряется созревание гранулоцитарных прекурсоров, что ведет к активации гранулоцитопоза в целом. Применение в этих условиях препарата гранулоцитарного колониестимулирующего фактора позволяет нормализовать соотношение указанных процессов [27]. В основе этого феномена лежит восстановление функций центральной нервной системы за счет стимуляции регионарных предшественников, а также благодаря миграции и хомингу мезенхимальных стволовых клеток в головной мозг и их дифференцировке в тканеспецифические нейральные прекурсоры.

На примере невротических воздействий (конфликтная ситуация и депривация парадоксального сна) установлено, что в условиях действия экстремальных факторов контроль за пластической перестройкой системы крови осуществляется посредством целого спектра нейромедиаторов (норадреналин, дофамин, серотонин и ацетилхолин). Причем если интенсивность эритропоэза сопряжена, прежде всего, с серотонинергической регуляцией, то изменения содержания гранулоцитов в костном мозге зависят от центральных адренергических и М-холинергических структур. Именно поэтому при депривации, в отличие от конфликтной ситуации, наблюдается выраженная депрессия эритрона, что связано с истощением центральных моноаминергических систем на этой модели невроза [8].

Удобными моделями для изучения механизмов компенсации как структуры, так и функ-

ции системы крови являются экстремальные воздействия, вызывающие развитие гипоплазии кроветворной ткани. Нами было показано, что при облучении, введении различных по механизмам действия цитостатических препаратов в эквивалентных по общебиологическому эффекту дозах восстановление кроветворения протекает по-разному. Так, наиболее глубокая и продолжительная депрессия как общего количества миелокариоцитов, так и клеточности отдельных ростков гемопоэза развивается после введения 5-фторурацила. Активное восстановление числа костно-мозговых нейтрофилов наблюдалось у животных, получавших адриамицин либо циклофосфан. В последнем случае регенерация гранулоцитарного ростка происходила особенно бурно. Эритроидный росток костного мозга восстанавливался значительно быстрее у мышей, которым вводили адриамицин, по сравнению с животными других групп [16, 18].

Мы установили, что характер развития компенсаторных процессов в системе крови, наряду с прямым супрессирующим эффектом токсических агентов на кроветворные клетки, во многом определяется повреждениями регуляторных систем, и в первую очередь отдельных элементов, составляющих ГИМ.

В частности, длительное угнетение гранулоцитарного и эритроидного ростков костного мозга под действием фторпиримидинового антиметаболита 5-фторурацила сопровождается увеличением числа коммитированных прекурсоров в кроветворной ткани, вызванным нарушением процессов их созревания. Указанное явление обусловлено стимуляцией пролиферации гемопоэтических прекурсоров на фоне невосстановленной (в результате выраженной диссоциации предшественников и стромальных элементов микроокружения) структурно-функциональной организации костного мозга. При этом повышение пролиферативной активности клоногенных клеток происходит благодаря усилению секреции гемопоэтических ростовых факторов Т-клетками в поздние сроки эксперимента вследствие их накопления на кроветворной территории и взаимодействия с адгезирующими элементами [14, 16].

Активация процессов дифференцировки коммитированных предшественников после введения антрациклинового антибиотика адриамицина и, как следствие, быстрая регенерация кроветворной ткани осуществляются благодаря опережающему восстановлению в костном мозге числа гемопоэтических островков и особенно – усиленному формированию их зрелыми

макрофагами, а также стимуляции сопряжения стромальных механоцитов с кроветворными прекурсорами. Высокий уровень их пролиферативной активности обусловлен при этом увеличением продукции гемопоэзстимулирующих веществ элементами микроокружения в ранние сроки исследования, чему способствует активное восстановление их популяции [4, 16].

Действие циклофосфана также приводит к быстрой репарации структурно-функциональной организации костного мозга и раннему повышению секреторной активности прилипающих миелокариоцитов в кооперации с Т-клетками, что обеспечивает ускоренный выход гранулоцитомакрофагальных прекурсоров в дифференцировку. Вследствие этого содержание нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге резко возрастает. В то же время продолжительная депрессия числа эритрокариоцитов объясняется, видимо, выраженным повреждающим действием алкилирующего агента непосредственно на коммитированные прекурсоры эритроидного ростка кроветворения [2, 16].

Ускорение созревания ранних гемопоэтических прекурсоров в предшественники эритро- и грануломоноцитопоэза после воздействия этопозида (производное подофиллотоксина) происходит одновременно с интенсивным восстановлением соответствующих ростков гемопоэза [28–30]. Данный процесс обусловлен усилением связывающей способности элементов микроокружения в отношении колониеобразующих клеток при повышенном уровне ростовых факторов в сыворотке крови и активной их продукции прилипающими клетками костного мозга.

В отсутствие адекватной реакции дистантных гуморальных систем (эритропоэтина) на цитостатическое повреждение при введении карбоплатина, который является нефротоксическим цитостатиком, происходит усиление секреции эритропоэзстимулирующих гуморальных факторов прилипающими клетками ГИМ. Такая активация локальных механизмов приводит к накоплению эритроидных предшественников в костном мозге, но не обеспечивает эффективно-го восстановления эритроидного ростка в целом [31].

Достаточно плавная, но не особенно интенсивная репарация гранулоцитарного и эритроидного ростков костного мозга после воздействия ионизирующей радиации обусловлена тем, что тотальное облучение не вызывает существенных изменений функциональной активности элементов ГИМ. Повышение уровней сывороточных колониестимулирующей и эритропо-

этической активностей приводит к ускорению пролиферации соответствующих прекурсоров. Благодаря весьма стабильному структурно-функциональному состоянию кроветворной ткани отсутствуют резкие скачки в созревании гемопоэтических элементов. Стимуляция Т-клеточных механизмов регуляции эритропоэза, как непосредственных, так и опосредованных системой макрофагов, приводит к более быстрому восстановлению эритрона [32].

На моделях гипопластических состояний, вызванных введением циклофосфана или 5-фторурацила, нами вскрыты также механизмы взаимодействия между центральными адренергическими, дофаминергическими, серотонинергическими структурами и гемопоэтической тканью. В частности, установлено, что поступление инструктивной информации из центральной нервной системы к кроветворным клеткам осуществляется не только через альфа- и бета-адренергические, дофаминергические и серотонинергические рецепторы на эритроидных и грануломоноцитарных предшественниках, но и опосредованно через изменение активности клеточных элементов гемопоэзиндуцирующего микроокружения и системы эритропоэтина и колониестимулирующих факторов [8, 33].

Существование общих неспецифических моментов (миграция Т-лимфоцитов в костный мозг, активация ГИМ и кроветворных прекурсоров), характерных для реакции стресс, при супрессирующих гемопоэз экстремальных воздействиях, позволило нам говорить о наличии единых нейроэндокринных механизмов физиологической и репаративной регенерации кроветворной ткани [14, 16]. Действительно, нарушения регуляции при гемопоэзингибирующих воздействиях помимо значительных изменений структурно-функциональной организации кроветворной ткани включают выраженную нейроэндокринную составляющую, связанную с активацией стресс-реализующих систем организма. Однако в отличие от «чистой» реакции стресс разрушается позитивная причинно-следственная взаимосвязь симпато-адреналовой системы и системы крови. В частности, катехоламины в условиях применения высоких доз 5-фторурацила усиливают обусловленное цитостатиком подавление пролиферации и дифференцировки эритроидных и, в меньшей степени, гранулоцитарных предшественников. Кроме того, увеличивая функциональную активность Т-лимфоцитов, они в то же время тормозят восстановление поврежденных прилипающих клеток ГИМ, что нарушает кооперацию элементов микроокру-

жения в регуляции функционирования родоначальных клеток и обуславливает характерный для 5-фторурацила длительный период угнетения кроветворения [14]. Такой же регулирующий эффект катехоламинов в отношении гемопоэза наблюдается и при применении высоких доз циклофосфана [16].

Интегральный анализ результатов проведенных нами экспериментов и данных литературы позволяет заключить, что в организме существует единая сложноорганизованная система регуляции гемопоэза, включающая взаимосвязанные дистантные и локальные контролирующие структуры.

При действии на организм различных по своей природе экстремальных факторов, как обладающих миелоингибирующим действием, так и не вызывающих гипоплазии кроветворной ткани, происходит последовательная активация отдельных звеньев единого каскадного механизма регуляции кроветворения (рис. 2). Пусковым звеном, определяющим адаптивный ответ кроветворной ткани, при этом являются центральные нейро-эндокринные механизмы, реализующие свое влияние посредством универсальных стресс-реализующих (вегетативной, гипофиз-адреналовой, опиоидных пептидов) и стресс-лимитирующих систем (гамкергической, опиоидных пептидов и др.). Основным звеном, реализующим вегетативные влияния на гемопоэз, является симпато-адреналовая система (при этом существует определенная тропность бета-адренергических стимулов к эритроидным, альфа-адренергических – к гранулоцитомакрофагальным механизмам кроветворения). Активация гипофиз-адреналовой и симпато-адреналовой систем приводит к развитию феномена гиперплазии кроветворной ткани костного мозга и увеличению клеточности периферической крови. В основе активации гемопоэза при этом лежит усиление миграции Т-лимфоцитов-регуляторов в костный мозг под действием глюкокортикоидов и катехоламинов. Элементы ГИМ (макрофаги, стромальные механоциты) в кооперации с Т-лимфоцитами определяют пролиферативный и дифференцировочный статус кроветворных клеток-предшественников посредством усиления продукции гуморальных регуляторов (цитокинов, гликозаминогликанов) и межклеточных взаимодействий, приводящих к усилению формирования клеточных ассоциаций (гемопоэтических островков).

Справедливость представленной теории регуляции кроветворения подтверждается результатами прикладных исследований. Наши экспе-

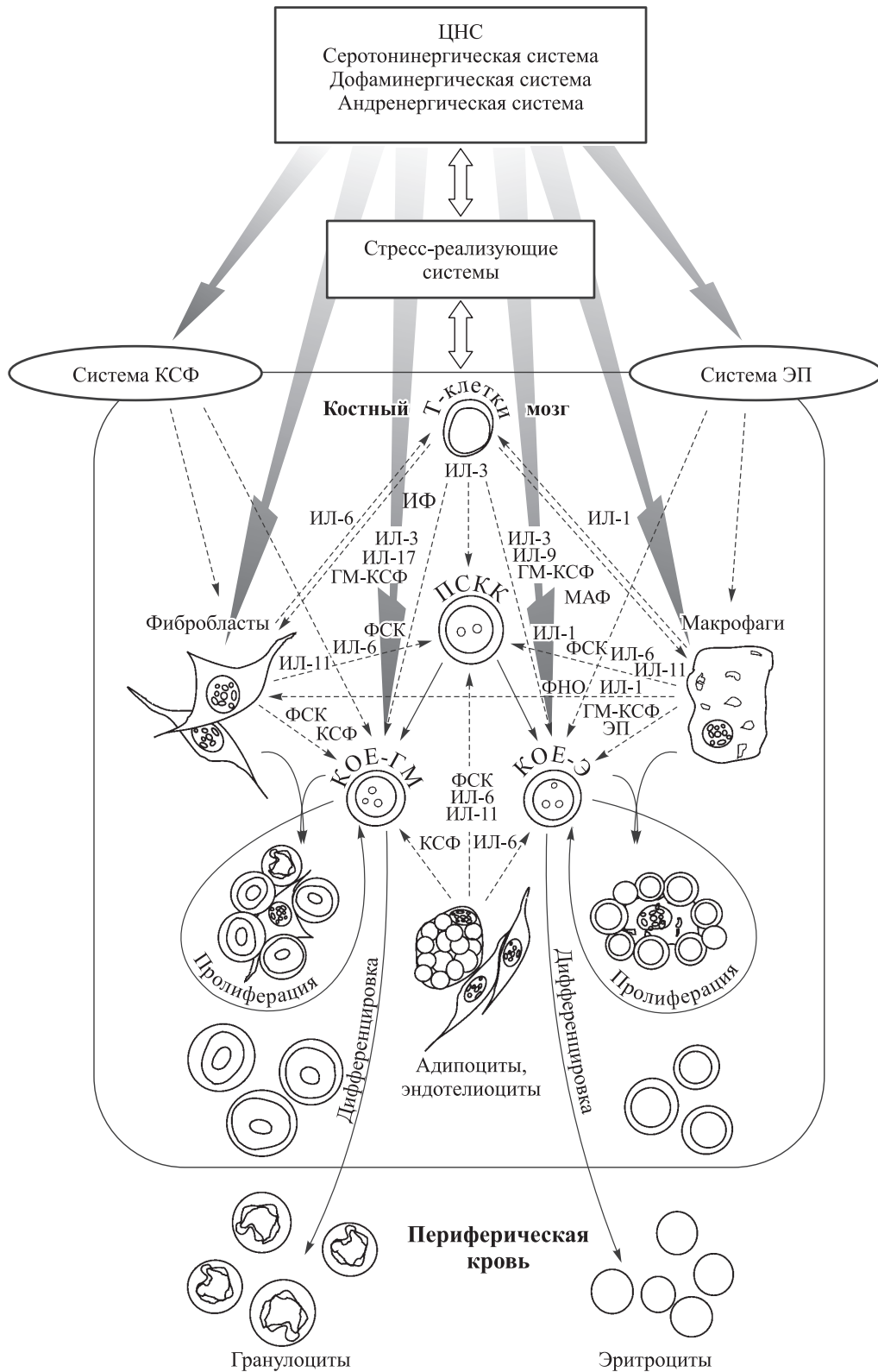


Рис. 2. Механизмы регуляции кроветворения при экстремальных воздействиях. ИФ – интерферон-α; МАФ – макрофагаактивирующие факторы

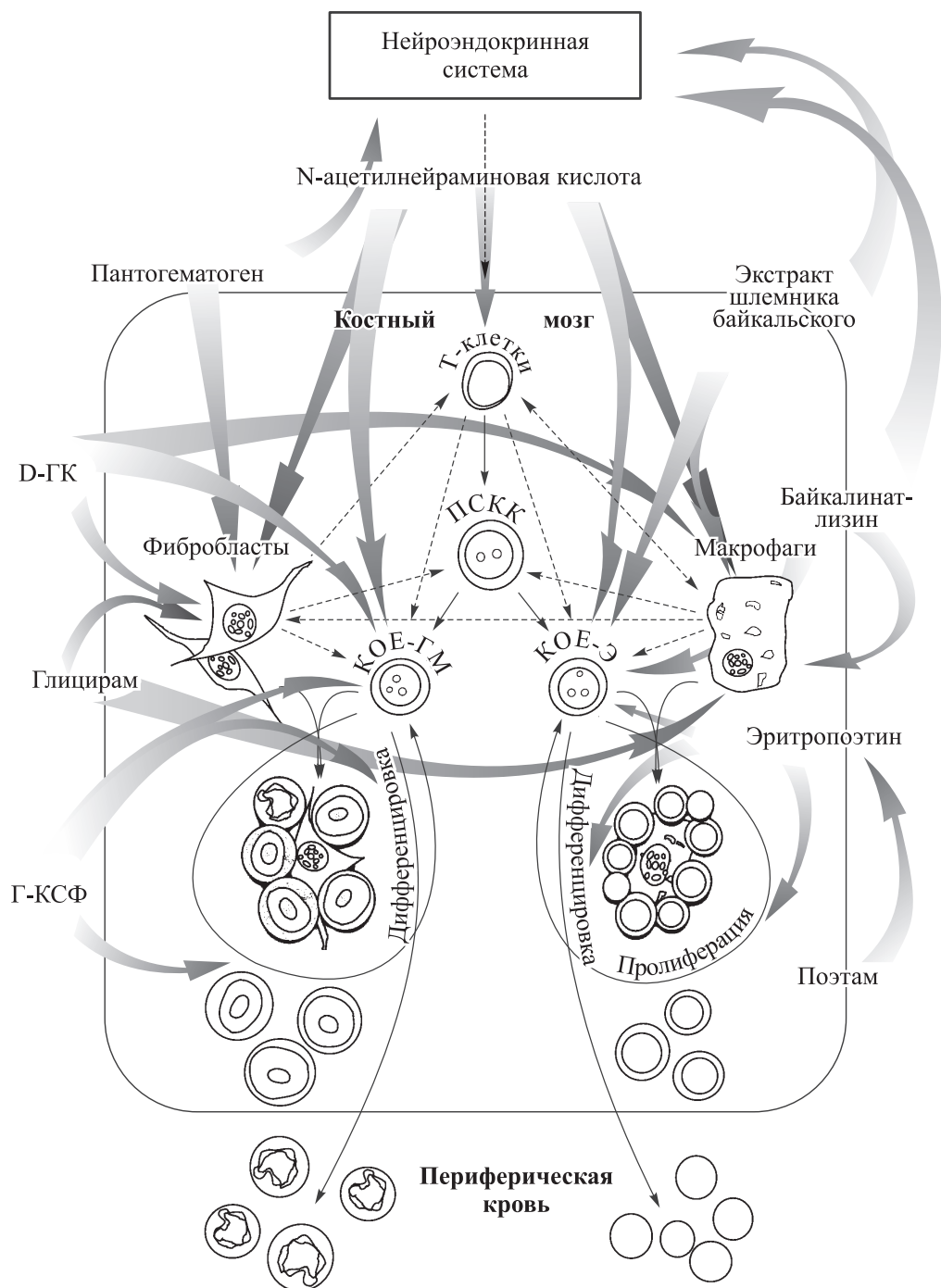


Рис. 3. Механизмы действия гемостимуляторов

рименты выявили возможные пути разработки патогенетически обоснованных методов коррекции патологии системы крови, основанных на принципе подражания естественным регуляторным системам макроорганизма. Так, предложены и апробированы в клинике методы терапии цитостатических миелосупрессий с помощью

нейрофармакологических средств. Создан ряд новых высокоэффективных гемостимуляторов на основе производных гликозоаминогликанов, дано патогенетическое обоснование применению рекомбинантных форм цитокинов и стимуляторов их продукции [8, 34] (рис. 3).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гейл Р.П., Буттурини А. Стволовые клетки, клональность и лейкоз // Гематол. трансфузиол. 1994. 39. (6). 3–6.
Gale R.P., Butturini A. Stem cells, clonality and leukaemia // *Gematol. transfuziol.* 1994. 39. (6). 3–6.
2. Кинетические аспекты гемопоэза / Ред. Г.П. Козинец, Е.Д. Гольдберг. Томск, 1982. 311 с.
Kinetic aspects of haemopoiesis / Eds. G.P. Kozinets, E.D. Goldberg. Tomsk, 1982. 311 p.
3. Дыгай А.М., Шахов В.П. Роль межклеточных взаимодействий в регуляции гемопоэза. Томск, 1989. 224 с.
Dygai A.M., Shakhov V.P. The role of intercellular interactions in haemopoiesis regulation. Tomsk, 1989. 224 p.
4. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В., Хлусов И.А. Динамическая теория регуляции кроветворения // Бюл. экспер. биол. мед. 1999. 127. (5). 484–494.
Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V., Khlusov I.A. Dynamic theory of haemopoiesis regulation // *Byul. exper. biol. med.* 1999. 127. (5). 484–494.
5. Воробьев А.И. Руководство по гематологии: в 3 т. Т. 1 / Ред. А.И. Воробьев. 3-е изд., перераб. и допол. М.: Ньюдиамед, 2002. 280 с.
Vorobiev A.I. Guide to Hematology: in 3 vol. Vol. 1 / Ed. A.I. Vorobiev. 3rd edition. M.: Newdiamed, 2002. 280 p.
6. Захаров Ю.М., Рассохин А.Г. Эритробластический островок. М.: Медицина, 2002. 280 с.
Zakharov Yu.M., Rassokhin A.G. Erythroblastic islet. M.: Medicine, 2002. 280 p.
7. Юшков Б.Г., Климин В.Г., Кузьмин А.И. Сосуды костного мозга и регуляция кроветворения. Екатеринбург: УрО РАН, 2004. 150 с.
Yushkov B.G., Klimin V.G., Kusmin A.I. Bone marrow vessels and haemopoiesis regulation. Yekaterinburg: UrO RAN, 2004. 150 p.
8. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. и др. Фармакологическая регуляция системы крови при экспериментальных невротических воздействиях. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2007. 156 с.
Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V. et al. Pharmacological regulation of blood system under experimental neurotic exposures. Tomsk: Publ. house of Tomsk Univ., 2007. 156 p.
9. Wright E.G. Microenvironmental and genetic factors in haemopoietic radiation responses // *Int. J. Radiat. Biol.* 2007. 83. (11-12). 813–818.
10. Goldberg E.D., Dygai A.M., Zakharova O., Shakhov V.P. The modulating influence of enkephalins on the bone marrow hemopoiesis in stress // *Folia Biol. (Praha).* 1990. 36. 319–331.
11. Tavassoli M. Studies on hemopoietic microenvironments // *Exp. Hematol.* 1975. 3. 213–226.
12. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск, 1992. 276 с.
Dygai A.M., Klimenko N.A. Inflammation and hemopoiesis. Tomsk, 1992. 276 p.
13. Sakai T., Ohta M., Kawakatsu H. et al. Tenascin-C induction in Whitlock-Witte culture: a relevant role of the thiol moiety in lymphoid-lineage differentiation // *Exp. Cell. Res.* 1995. 217. (2). 395–403.
14. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. Роль вегетативной нервной системы в регуляции гемопоэза. Томск, 1997. 218 с.
Goldberg E.D., Dygai A.M., Khlusov I.A. The role of autonomic nervous system in hemopoiesis regulation. Tomsk, 1997. 218 p.
15. Дыгай А.М., Жданов В.В., Эпштейн О.И. и др. Роль гуморальных факторов в регуляции гемопоэза при иммобилизационном стрессе // Бюл. экспер. биол. мед. 2004. 137. (3). 244–248.
Dygai A.M., Zhdanov V.V., Epstein O.I. et al. The role of humoral factors in hemopoiesis regulation under immobilization stress // *Byul. exper. biol. med.* 2004. 137. (3). 244–248.
16. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Роль гемопоэзиндуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях. Томск: STT, 1999. 128 с.
Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V. The role of hemopoiesis inducing microenvironment in hemopoiesis regulation under cytostatic myelosuppressions. Tomsk: STT, 1999. 128 p.
17. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Карпова Г.В. Роль лимфоцитов в регуляции гемопоэза. Томск, 1983. 160 с.
Goldberg E.D., Dygai A.M., Karpova G.V. The role of lymphocytes in hemopoiesis regulation. Tomsk, 1983. 160 p.
18. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шерстобоев Е.Ю. Механизмы локальной регуляции кроветворения. Томск: STT, 2000. 147 с.
Goldberg E.D., Dygai A.M., Sherstobojev E.U. Mechanisms of local regulation of hemopoiesis. Tomsk: STT, 2000. 147 p.
19. Хлусов И.А., Ставрова Л.А., Фомина Т.И. и др. Активность симпатико-адреналовой системы и гибель миелокариоцитов в динамике старения мышечной линии АКР/ЖУ // Бюл. экспер. биол. мед. 2000. (6). 614–616.
Khlusov I.A., Stavrova L.A., Fomina T.I. et al. Activity of sympathoadrenal system and the death of myelocaryocytes in the dynamics of aging in AKR/JY mice // *Byul. exper. biol. med.* 2000. (6). 614–616.
20. Goldberg E.D., Dygai A.M. Cytokines production by regenerating bone marrow cells after cytostatic action // *Pathophysiology.* 1994. 1. 3–23.

21. Дизрегуляторная патология системы крови / Ред. Е.Д. Гольдберг, Г.Н. Крыжановский. М.: Медицинское информационное агентство, 2009. 432 с.
- Disregulatory pathology of blood system / Eds. E.D. Goldberg, G.N. Kryzhanovsky. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2009. 432 p.
22. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. и др. Продукция костно-мозговыми клетками гуморальных факторов при экстремальных воздействиях различного генеза // Бюл. экспер. биол. мед. 1993. (9). 244–246.
- Goldberg E.D., Dygai A.M., Khlusov I.A. et al. The production of humoral factors by bone marrow cells under extremal exposures of various origins // Byul. exper. biol. med. 1993. (9). 244–246.
23. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Клименко Н.А. и др. Влияние тучных клеток на Т-лимфоцитарные механизмы регуляции гемопоэза при воспалении // Бюл. экспер. биол. мед. 1993. (6). 602–604.
- Goldberg E.D., Dygai A.M., Klimenko N.A. et al. The influence of mast cells on T-lymphocytic mechanisms of hemopoiesis regulation under inflammation // Byul. exper. biol. med. 1993. (6). 602–604.
24. Дыгай А.М., Клименко Н.А., Абрамова Е.В. и др. Реакции системы крови при воспалении и механизмы их развития // Патол. физиол. экспер. терапия. 1991. (6). 28–31.
- Dygai A.M., Klimenko N.A., Abramova E.V. et al. Reactions of blood system under inflammation and mechanisms of their development // Patol. fiziol. eksper. terapiya. 1991. (6). 28–31.
25. Клименко Н.А., Дыгай А.М., Гумилевский Б.Ю. и др. Влияние тучных клеток на костно-мозговые механизмы регуляции гемопоэза при воспалении // Гематол. трансфузиол. 1992. (4). 16–19.
- Klimenko N.A., Dygai A.M., Gumilevsky B.Ju. et al. The influence of mast cells on bone marrow mechanisms of hemopoiesis regulation under inflammation // Gematol. transfuziol. 1992. (4). 16–19.
26. Goldberg E.D., Dygai A.M., Bogdashin I.V. On mechanism of haematopoiesis regulation after cytostatic action // AMSE Transactions. Scientific Siberian. Series A. Exact and Natural Sciences. 1993. 5. 168–181.
27. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Зюзьков Г.Н. Гипоксия и система крови. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. 142 с.
- Goldberg E.D., Dygai A.M., Zjuzkov G.N. Hypoxia and blood system. Tomsk: Publ. house of Tomsk Univ., 2006. 142 p.
28. Карпова Г.В., Фомина Т.И., Тимина Е.А. и др. О миелотоксичности вепезида // Экспер. клин. фармакол. 1998. 61. (2). 51–53.
- Fomina T.I., Karpova G.V., Timina E.A. et al. About myelotoxicity of vepeside // Exper. klin. pharmacol. 1998. 61. (2). 51–53.
29. Удут Е.В., Жданов В.В., Гурьянцева Л.А. и др. Роль гемопоэтических ростовых факторов в регенерации кроветворения при миелосупрессии, вызванной введением этопозида // Бюл. экспер. биол. мед. 2001. 131. (5). 512–516.
- Udut E.V., Zhdanov V.V., Gurjantseva L.A. et al. The role of hemopoietic growth factors in hemopoiesis regeneration under myelosuppression, induced by etoposide injection // Byul. exper. biol. med. 2001. 131. (5). 512–516.
30. Дыгай А.М., Жданов В.В., Симанина Е.В. и др. Роль гуморальных факторов в регуляции эритропоэза при цитостатической миелосупрессии // Бюл. экспер. биол. мед. 2003. 135. (6). 642–646.
- Dygai A.M., Zhdanov V.V., Simanina E.V. et al. The role of humoral factors in regulation of erythropoiesis under cytostatic myelosuppression // Byul. exper. biol. med. 2003. 135. (6). 642–646.
31. Дыгай А.М., Жданов В.В., Удут Е.В. Фармакологическая регуляция эритропоэза. М.: Изд-во РАМН, 2009. 176 с.
- Dygai A.M., Zhdanov V.V., Udut E.V. Pharmacological regulation of erythropoiesis. M.: Publ. house of RAMS, 2009. 176 p.
32. Агафонов В.И., Дыгай А.М., Шахов В.П., Гольдберг Е.Д. Роль гемопоэз-индуцирующего микроокружения в постлучевой регенерации гемопоэза // Рад. биол. радиоэкол. 1994. 34. (1). 111–116.
- Agafonov V.I., Dygai A.M., Shakhov V.P., Goldberg E.D. The role of hemopoiesis inducing microenvironment in postradiation regeneration of hemopoiesis // Rad. biol. Radioekol. 1994. 34. (1). 111–116.
33. Скурихин Е.Г., Минакова М.Ю., Перишина О.В. и др. Особенности дофаминергической регуляции гранулоцитопоэза при цитостатических миелосупрессиях // Бюл. экспер. биол. мед. 2007. 144. (9). 253–259.
- Skurikhin E.G., Minakova M.Ju., Pershina O.V., Dygai A.M., Goldberg E.D. Features of dopaminergic regulation of granulocytopoiesis under cytostatic myelosuppressions // Byul. exper. biol. med. 2007. 144. (9). 253–259.
34. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. и др. Теория регуляции кроветворения и создание на ее основе новых препаратов для терапии патологии системы крови // Бюл. экспер. биол. мед. 2008. (Прил. 2). 6–13.
- Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V. et al. The theory of hemopoiesis regulation and development of new drugs for the treatment of diseases of the blood system based on it // Byul. exper. biol. med. 2008. (Suppl. 2). 6–13.

THE THEORY OF HEMOPOIESIS REGULATION IN HEALTH AND DISEASE

Aleksandr Mikhailovich DYGAI, Vadim Vadimovich ZHDANOV

*Institute of Pharmacology SB RAMS
634028, Tomsk, Lenin av., 3*

It has been shown, that the changes of blood system, which were observed under action of various in nature mor- bific factors and their basic mechanisms are considerable equitype. However the concrete reaction of blood system depends on the nature of acting agent due to specific changes of regulatory structures function. So, along with the equal stimulation of bone marrow different lineages under stress, there is a prevalence of changes of white blood at inflammation, and red blood – at hypoxias. Deprivation of paradoxical sleep, in contrast to conflict situation, is accompanied with the evident depression of erythron, due to the depletion of central monoaminergic systems on the neurosis model. It has been demonstrated at various myelosuppression models (irradiation, application of cytostatic drugs differ in action mechanism), that the development of hemopoietic tissue hypoplasia and dynamics of hemo- poietic recovery along with direct suppressing effects of toxic agents on hemopoietic cells is largely determined by the nature of the disorder of hemopoiesis regulation and primarily by individual regulatory elements composed the hemopoietic microenvironment.

Key words: hemopoiesis, regulation, extremal exposures, myelosuppression, hemopoietic microenvironment.

Dygai A.M. – doctor of medical sciences, professor, academician of RAMS, Honored Scientist of the RF, director, e-mail: amd@pharm.tsu.ru

Zhdanov V.V. – doctor of medical sciences, professor, deputy director for science, e-mail: zvv@pharm.tsu.ru