

## Теория регуляции кроветворения

Дыгай А.М.

## Hematosi s regulation theory

Dygai A.M.

НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Дыгай А.М.

Показано, что наблюдаемые при действии различных по своей природе болезнетворных факторов изменения со стороны системы крови и механизмы, лежащие в их основе, являются во многом однотипными. Однако конкретная реакция системы крови определяется природой действующего раздражителя вследствие специфических изменений функционирования регуляторных структур. Поэтому наряду с равномерной стимуляцией различных ростков костномозгового кроветворения при стрессе, при воспалении преобладают изменения со стороны белой, а при острой кровопотере — красной крови. Многократные экстремальные воздействия приводят к истощению приспособительных возможностей кроветворной ткани вследствие выраженной дисрегуляции процессов гемопоэза.

**Ключевые слова:** система крови, регуляция, гемопоэз-индуцирующее микроокружение.

It has been revealed that blood system changes observed under the impact of pathogenic factors, different by their nature, and mechanisms laying in their basis were, in many respects, of the same kind. However the specific blood system response is defined by the nature of the acting exciter owing to specific changes in regulation structure functioning. Therefore changes in white blood, and at the acute hemorrhage — in red blood, prevail at inflammation during stress along with the proportional stimulation of different medullary hematosi s outgrowths. Repeated extreme impacts lead to the emaciation of adaptive abilities of hemopoietic tissue as a result of the expressed hemopoiesi s process irregularity.

**Key words:** blood system, regulation, hemopoiesis-inducing microenvironment.

УДК 612.019:616.22

Основной функциональной чертой гемопоэза является продукция огромного количества клеточных элементов в единицу времени [1], что объясняется гибелью соответствующего числа клеток крови в процессе жизнедеятельности и выполнения ими своих функций. 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, 55]. Такие ситуации, неоднократно повторяющиеся в жизни любого сложноорганизованного индивидуума, могли бы привести к полной дисрегуляции пула родоначальных клеток крови [93, 98] в случае их ответа на каждое по-

добное воздействие. Поэтому представляется неизбежным существование локальных механизмов, обеспечивающих количественную регуляцию гемопоэза на уровне коммитированных и частично детерминированных предшественников и ограничивающих реакцию полипотентных стволовых кроветворных клеток на дальноранговые нервные и гуморальные стимулы. Роль такой локальной регуляторной системы выполняет комплекс клеточных, экстрацеллюлярных и гуморальных факторов, расположенных в непосредственной близости от гемопоэтических элементов и носящих название кроветворного, или гемопоэз-индуцирующего, микроокружения (ГИМ) [86, 105, 107].

Согласно современным представлениям, в формировании ГИМ принимают участие различные

клеточные элементы и продукты их жизнедеятельности, входящие в состав как стромы, так и паренхимы кроветворных органов. К компонентам микроокружения

следует в первую очередь отнести отдельные субпопуляции

Т-лимфоцитов и макрофагов (мобильные элементы), фибробласты с продуцируемыми ими компонентами экстрацеллюлярного матрикса, резидентные макрофаги, адипоциты, эндотелиальные клетки, элементы микроциркуляторного русла и нервные волокна [68, 77, 78, 86, 102, 103].

Элементы ГИМ осуществляют контроль за процессами кроветворения как через продуцируемые цитокины, так и благодаря непосредственным контактам с гемопоэтическими клетками [46, 101]. Межмембранное связывание служит при этом для сообщения регуляторной информации, передачи необходимых веществ, миграции и последующего хоминга клеток-предшественников в специфических участках кроветворной ткани, а также представления гемопоэтических ростовых факторов в биологически доступной форме [86, 107].

Необходимо отметить, что такой контроль может быть не только положительным, но и отрицательным (ингибция пролиферации и дифференцировки) в зависимости от субпопуляции клеток микроокружения и от их функционального состояния [17, 46, 75, 101].

К раннедействующим гемопоэтинам (которые самостоятельно или в сочетании с другими факторами участвуют в стимуляции процессов пролиферации и дифференцировки ранних кроветворных предшественников либо индуцируют полипотентные стволовые кроветворные клетки (ПСКК), находящиеся в фазе  $G_0$  к делению [90, 94]) относятся интерлейкин-3 (ИЛ-3), вырабатываемый активированными Т-лимфоцитами, фактор Стила (SF), ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-11 и Flt3-лиганд, которые продуцируются макрофагами, стромальными механоцитами, эндотелиальными и жировыми клетками, а также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (ГМ-КСФ), способность к синтезу которого обна-

ружена практически у всех клеточных элементов ГИМ [65, 87, 88, 91, 96].

Т-лимфоциты вырабатывают линейно-рестриктированный цитокин ИЛ-5, контролирующей продукцию эозинофилов [65, 66]. Как резидентные костномозговые макрофаги, так и моноциты секретируют эритропоэтин (ЭПО) и ИЛ-6, которые стимулируют пролиферацию эритроидных прекурсоров, причем эта их способность возрастает при активации Т-лимфоцитами, продуктами деструкции эритроцитов и другими факторами [21, 55, 92].

К позднедействующим гемопоэтинам, продуцируемым макрофагами, фибробластами и эндотелиальными клетками, относят Г-КСФ и М-КСФ, участвующие в регуляции соответственно грануло- и моноцитопоза [23, 46, 65, 79, 95]. Кроме того, клетки стромы и специализированные макрофаги вырабатывают коллаген I, III и IV типов, ретикулиновые волокна, фибронектин, ламинин, тенасцин и другие белковые компоненты нитчатой сети внеклеточного матрикса [86, 99].

Комплекс входящих в состав основного вещества соединительной ткани гликозаминогликанов и указанных выше экстрацеллюлярных белков рассматривается как структура, обеспечивающая концентрацию гемопоэтических ростовых факторов и модуляцию их функций [76, 78, 103]. Таким образом, основное вещество соединительной ткани костного мозга представляет собой физиологически весьма активную среду, что дает основание рассматривать ее в качестве важнейшего регулятора кроветворения.

На основании литературных и собственных данных была предложена схема участия цитокинов, вырабатываемых клетками ГИМ, в регуляции кроветворения (рис. 1).

Накопленные к настоящему времени в мировой литературе многочисленные сведения, касающиеся различных сторон функционирования системы крови в норме и при патологии, тем не менее оставляют во многом открытым вопрос о закономерностях и механизмах функционирования кроветворной ткани как единой динамической системы, адекватно реагирующей на изменяющиеся условия внешней и внутренней среды. Решение данной проблемы в целом на уровне современ-

ных знаний, по-видимому, не может быть достигнуто без применения системного подхода [20, 69, 106].

Следует подчеркнуть, что кроветворная ткань является удобной моделью для изучения закономерностей функционирования регенерирующей ткани, поэтому ключевые моменты механизмов регуляции ее активности в оптимальных условиях жизнедеятельности и в экстремальных ситуациях могут быть положены в основу решения общепрограммной проблемы, касающейся создания теории тканевого адаптогенеза [20].

Экстремальные воздействия вызывают активацию единого каскадного механизма регуляции кроветворения. Звеном, «запускающим» адаптивный ответ кроветворной ткани, при этом являются центральные нейро-эндокринные структуры [4, 6, 52], реализующие свое влияние посредством универсальных стресс-реализующих (вегетативной, гипоталамико-адренальной, опиоидных пептидов) и стресс-лимитирующих (гамма-аминобутирической, опиоидных пептидов и др.) систем [13, 21, 55, 61].

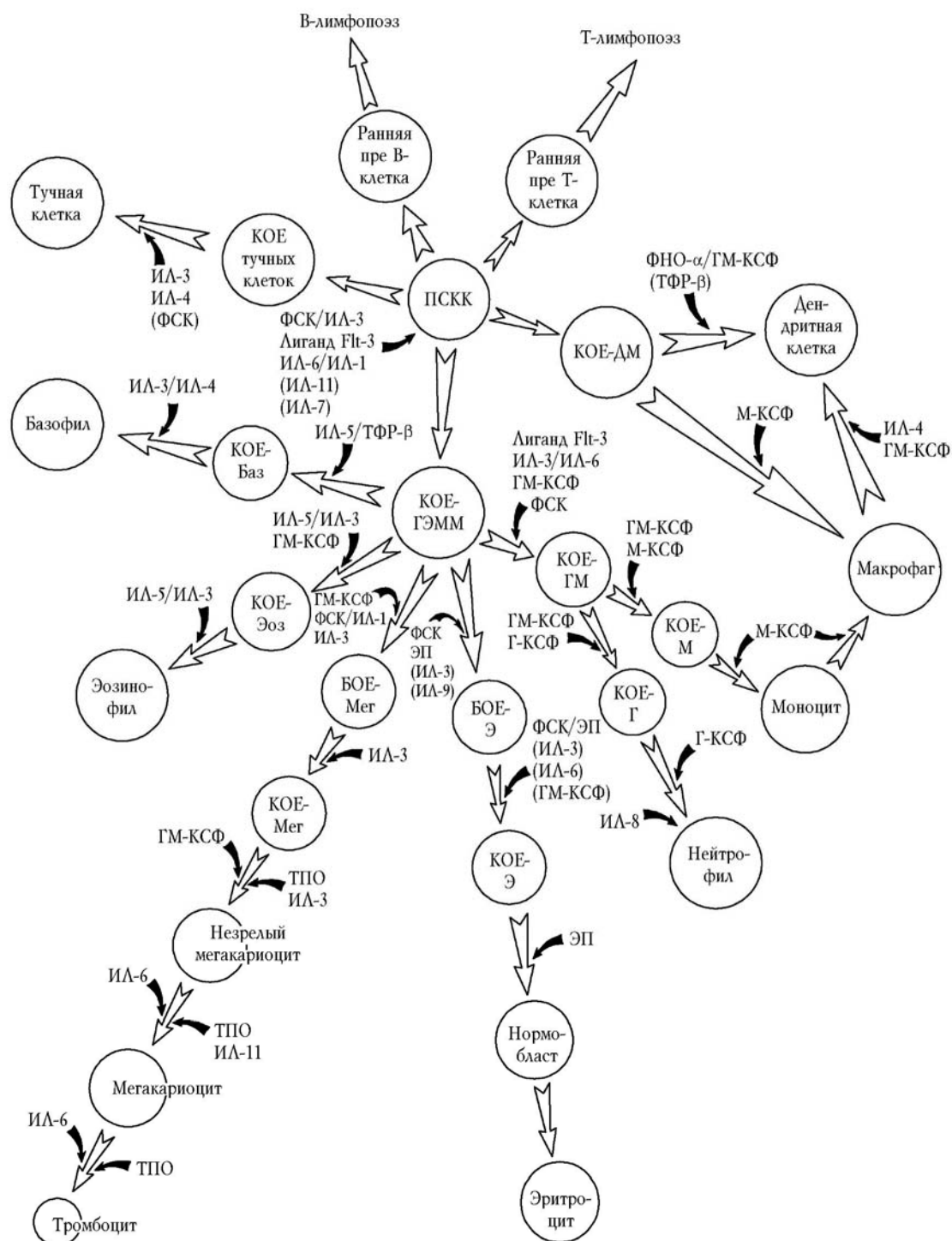


Рис. 1. Схема участия цитокинов в регуляции кроветворения. Здесь и на других рисунках: ИЛ — интерлейкины; КСФ — колоние-стимулирующие факторы; ГМ — гранулоцитарно-макрофагальный, Г — гранулоцитарный, М — макрофагальный; ТПО — тромбопоэтин; ТФР — трансформирующий фактор роста; ФНО — фактор некроза опухоли; ФСК — фактор Стила (фактор стволовой клетки); ЭП — эритропоэтин; МАФ — макрофагактивирующие факторы. ПСКК — полипотентная стволовая кроветворная клетка; КОЕ — клетки-предшественники: ДМ — дендритных клеток и макрофагов, ГЭММ — гранулоцито-, эритро-, моноцито- и тромбоцитопоэза, ГМ — грануломоноцитопоэза, М — моноцитопоэза, Э — эритропоэза, Мег — мегакариоцитов, Г — нейтрофильного ростка, Эоз —

эозинофильного роста, Баз — базофильного роста гранулоцитопоза; Мег — мегакариоцитарные; ГО — гемопоэтические островки

При этом основным звеном, реализующим вегетативные влияния на гемопоэз, является симпатoadреналовая система [33].

Активация гипоталамико-адреналовой [56] и симпатoadреналовой систем [12] приводит к развитию феномена гиперплазии кроветворной ткани костного мозга (преимущественно за счет стимуляции процессов эритро- и грануломоноцитопоза) и увеличению клеточности периферической крови. В основе активации гемопоэза при этом лежит усиление миграции Т-лимфоцитов-регуляторов в костный мозг [45] под действием глюкокортикоидов и катехоламинов [16, 81]. К настоящему времени достаточно хорошо изучен фенотип Т-клеток, контролирующих процессы кроветворения, ряд их свойств [10, 30, 31, 32, 40, 52, 85]. Т-клетки повышают функциональную активность резидентных макрофагов и стромальных механоцитов, формирующих гемопоэз-индуцирующее микроокружение [11, 15, 36, 50, 104], во многом ответственное за пролиферацию и созревание кроветворных клеток от родоначальных до зрелых форм [55]. Кроме того, имеют место прямой (рецепторный) и опосредованный (через Т-лимфоциты, макрофаги, стромальные механоциты) эффекты гормонов мозгового и коркового слоев надпочечников на кроветворные клетки, приводящие к синхронизации и повышению их пролиферативных и дифференцировочных потенций [20, 27, 16, 71, 81]. Существует определенная тропность  $\beta$ -адренергических стимулов к эритроидным,  $\alpha$ -адренергических — к гранулоцитарно-макрофагальным механизмам кроветворения [71], подтвержденная методами корреляционного анализа [21]. От соотношения активностей стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем, имеющих в системе крови аналогичные клетки-мишени [20, 85], зависит адаптивный ответ кроветворной ткани.

Элементы ГИМ (макрофаги, стромальные механоциты) в кооперации с Т-лимфоцитами определяют пролиферативный и дифференцировочный статус кроветворных клеток-предшественников посредством усиления продукции гуморальных регуляторов (цитокинов, гли-

БОЕ — ранние предшественники: Э — эритроидные,

козаминогликанов) [38, 42, 51, 57, 71, 74] и межклеточных взаимодействий, приводящих к усилению формирования клеточных ассоциаций (гемопоэтических островков) [21, 55]. При этом одной из наиболее ранних реакций ГИМ, наблюдаемых при экстремальных воздействиях, является увеличение уровней ИЛ-1 и ИЛ-3 [21]. В то же время значительно возрастает число горизонтальных (на уровне системы крови) и вертикальных (с высшими регуляторными системами) корреляционных взаимоотношений параметров, что уменьшает пластичность компенсаторно-приспособительных механизмов гемопоэза в условиях постоянно меняющихся условий жизнедеятельности организма [23].

Несмотря на то, что наблюдаемые при действии различных по своей природе болезнетворных факторов изменения со стороны системы крови и механизмы, лежащие в их основе, являются во многом однотипными, конкретная реакция системы крови определяется природой действующего раздражителя.

В частности, в условиях иммобилизационного стресса (у мышей, подвергнутых 6—10-часовой фиксации) имеет место «равномерная» стимуляция костномозгового эритро- и грануломоноцитопоза с развитием ретикулоцитоза, эритроцитоза, нейтрофилеза и моноцитоза в периферической крови [82]. При этом в кроветворной ткани происходит активация стволовых и коммитированных клеток стромы, ответственных за перенос гемопоэз-индуцирующего микроокружения, увеличение числа гемопоэтических островков, состоящих как из макрофагов, так и из стромальных механоцитов, ассоциированных с кроветворными клетками. Кроме усиления формирования структурно-функциональных элементов гемопоэтической ткани клетки ГИМ продуцируют повышенные количества ИЛ-1 и ИЛ-3 начиная с самых ранних сроков от начала воздействия. Имеет место также повышение колониестимулирующей и эритропоэтической активности сыворотки крови и кондиционных сред от адгезирующих и неадгезирующих костномозговых кариоцитов. В результате возрастает пролиферативная активность эритро-

идных, гранулоцитарно-макрофагальных, гранулоцитарных и моноцитарно-макрофагальных клеток-предшественников с последующим увеличением их числа в костном мозге (рис. 2).

Исследованию острого действия на организм стрессовых факторов посвящено множество работ. Вместе с тем значительно меньше изучены эффекты хронических и, в частности, многократно повторяющихся воздействий. В костном мозге мышей, подвергнутых многократной 15-часовой иммобилизации, отмечается значительное подавление эритро- и лимфопоэза, что сопровождается соответствующими изменениями в периферической крови. При этом в ранние сроки эксперимента наблюдается резкое увеличение выхода эритроидных прекурсоров, когда их число возрастает в 10 и более раз относительно интактного контроля. Увеличение количества КОЕ-Э в костном мозге происходило на фоне усиления продукции ЭПА неприлипающими и прилипающими миелокариоцитами.

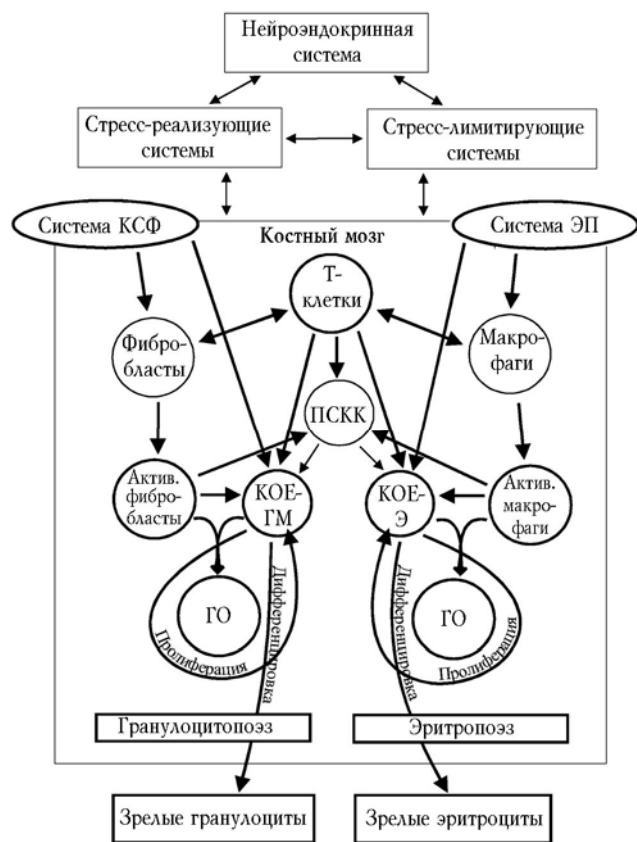


Рис. 2. Схема регуляции кроветворения при иммобилизационном стрессе. Здесь и на рис. 3 и 4: линии средней толщины — изменения под действием цитостатика практически отсутствуют, тонкие — ингибирование, жирные — активация

В сыворотке крови опытных животных также наблюдалось стойкое увеличение уровня ЭПА, что может быть связано с внекостномозговой продукцией эритропоэтина [100]. Снижение числа эритрокариоцитов при незначительном повышении количества эритроидных островков и увеличении выхода эритроидных прекурсоров может быть связано с нарушением процессов дифференцировки эритроидных клеток, так как, по современным представлениям, в гемопоэтических островках идет созревание кроветворных клеток от стадий предшественников до зрелых форм [80].

Усиление гранулоцитарно-макрофагального колониобразования при многократном иммобилизационном воздействии также наблюдается с первых суток эксперимента на фоне снижения числа гранулоцитарных островков в костном мозге относительно исходного уровня. Уровень колониестимулирующей активности повышается при многократном стрессировании как в кондиционных средах от миелокариоцитов, так и в сыворотке крови экспериментальных животных.

Многократная 15-часовая иммобилизация приводит к значительной инволюции тимуса, при этом не отмечается значительного накопления  $\text{Thy-1,2}^+$  клеток в костном мозге в ранние сроки эксперимента, хотя ранее было показано значительное повышение числа Т-лимфоцитов в костном мозге в условиях иммобилизационного стресса [55]. Таким образом, нарушение миграции Т-клеток в костный мозг и их взаимодействия с резидентными макрофагами и стромальными механоцитами может быть одной из причин отсутствия гиперплазии костномозгового кроветворения при многократном стрессировании. В то же время отмечается достоверное накопление  $\text{Thy-1,2}^+$  клеток в костном мозге в более поздние сроки эксперимента.

С этой популяцией клеток, возможно, связано повышение продукции ИЛ-3 в супернатантах от неприлипающих клеток костного мозга стрессированных мышей. Усиление продукции ИЛ-1 в кондиционных средах от адгезирующих миелока-

риоцитов наблюдалось с первых суток эксперимента и оставалось повышенным до конца срока исследования, что явилось проявлением неспецифической реакции организма в ответ на любое повреждающее воздействие [97]. При этом вырабатываемый ИЛ-1, в свою очередь, вероятно, стимулирует продукцию костномозговыми клетками как ЭПА, так и колониестимулирующую активность начиная с ранних сроков опыта.

Таким образом, отсутствие развития гиперплазии костномозгового кроветворения при повышении выхода кроветворных прекурсоров, усилении продукции короткодистантных регуляторов гемопоэза, незначительном повышении числа гемопоэтических островков говорит о разбалансировке процессов пролиферации и дифференцировки кроветворных клеток при таком мощном воздействии на организм, как ежедневная

15-часовая иммобилизация.

При остром воспалении (на модели перитонита) преобладает дисрегуляция аппарата продукции клеток белой крови [55], что объясняется ключевой ролью нейтрофилов, тучных клеток и моноцитов в развертывании и разрешении воспалительного процесса [46, 64, 84]. Активация костномозгового грануломоноцитопоэза носит двухфазный характер, при этом имеют место соответствующие изменения в периферической крови с наличием в динамике двух пиков содержания нейтрофильных лейкоцитов и моноцитов. Развитие гиперплазии костного мозга при воспалении связано со стимуляцией процессов пролиферации и дифференцировки коммитированных прекурсоров грануло- и моноцитопоэза, количество которых в костном мозге волнообразно изменяется. Мы склонны связывать указанное явление с двухфазным возрастанием содержания в кроветворной ткани ГО преимущественно гранулоцитарного и смешанного типов. Уже сам последний факт свидетельствует об активации функции ГИМ. При этом клеточные элементы микроокружения начинают продуцировать короткодистантные гуморальные факторы, стимулирующие процессы пролиферации и дифференцировки кроветворных клеток. Так, уже через сутки после воздействия воспалительного агента уровень продукции ИЛ-1 адгезирующими

нуклеарами существенно возрастает. Кроме того, вскоре после начала наблюдения обнаруживается повышение КСА супернатантов от прилипающих, неприлипающих костномозговых элементов и КСА сыворотки крови, что свидетельствует о роли колониестимулирующих факторов, в том числе, вероятно, продуцируемых лейкоцитами очага, в регуляции костномозгового грануломоноцитопоэза и формировании системного ответа кроветворной ткани при воспалении. Однако острое воспаление, как и другие стрессорные реакции, сопровождается также активацией эритропоэза, в основе которой лежит усиление функциональной активности ГИМ (увеличение продукции короткоранговых гуморальных стимуляторов пролиферации и дифференцировки эритроидных предшественников) и системы эритропоэтина сыворотки крови [7, 19, 63]. Следует подчеркнуть в этой связи, что в повышении ЭПА крови при воспалении существенная роль принадлежит веществам, высвобождаемым активированными лейкоцитами очага [65]. Говоря о механизмах активации кроветворения при воспалении, следует иметь в виду, что в данных условиях, как и при воздействии других раздражителей, в костный мозг мигрируют Т-лимфоциты, которые прямо (посредством продуцируемых ими лимфокинов) и в кооперации с другими элементами ГИМ стимулируют процессы пролиферации и дифференцировки миелоидных прекурсоров (КОЕ-ГМ, КОЕ-Э) (рис. 3).

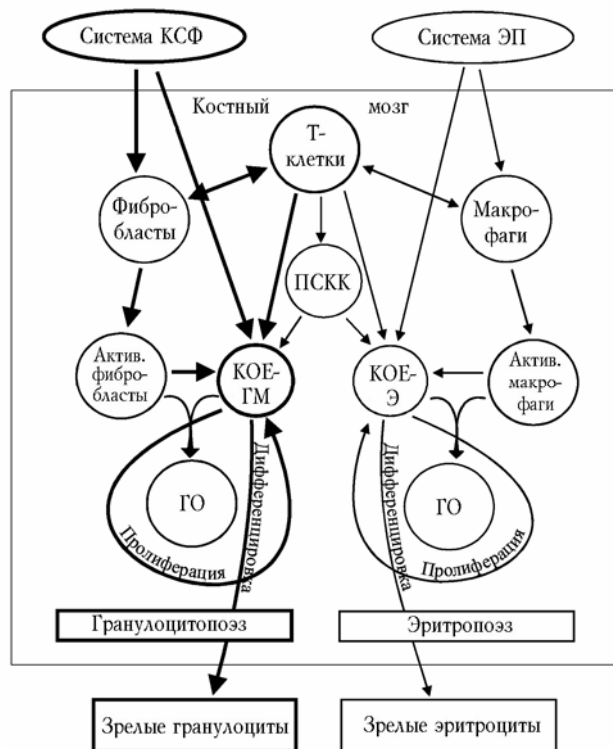


Рис. 3. Схема регуляции кроветворения при инфекционном воспалении

При острой кровопотере, напротив, среди других изменений костномозгового кроветворения превалирует активация эритропоза. Потеря крови в объеме 1% от массы тела приводит к возрастанию у крыс общего количества миелокариоцитов преимущественно за счет увеличения абсолютного числа эритроидных клеток. При этом в ранние сроки исследования отмечается стимуляция образования эритроидных колоний, не выявляемых при клонировании костного мозга от интактных животных (без добавления в культуральную среду эритропоэтина). Кроме того, в ответ на кровопотерю наблюдается возрастание количества эритробластических островков в костном мозге, подобное таковому при иммобилизационном стрессе, но более выраженное и продолжительное, что свидетельствует об активации ГИМ (рис. 4). Развитие гиперплазии эритроидного ростка гемопоэза у крыс, перенесших кровопотерю, сопровождается закономерным увеличением числа ретикулоцитов и эритроцитов в перифе-

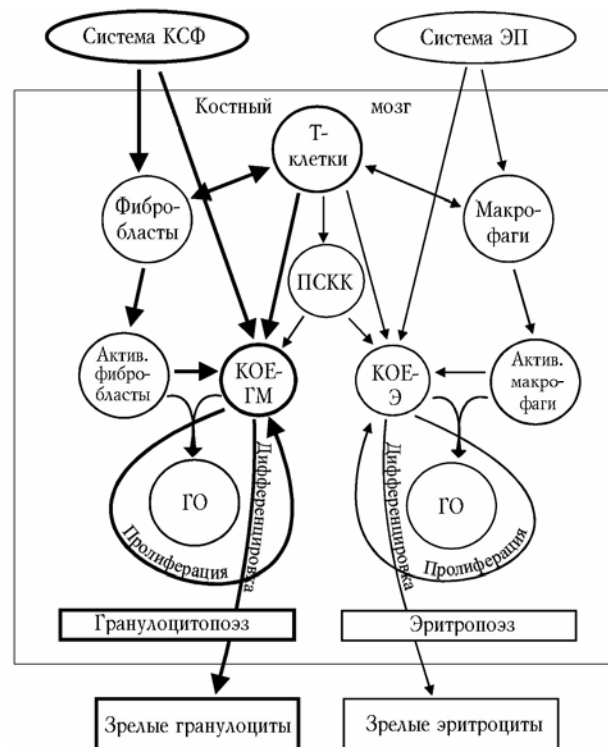


Рис. 4. Схема регуляции кроветворения при острой кровопотере

продуктивной реакции эритрона при кровопотере, как и при других гемопоэзвозмущающих воздействиях, пропорциональна концентрации эритропоэтина в периферической крови. Эти факты свидетельствуют о существовании идентичных гуморальных механизмов регуляции пролиферации и дифференцировки эритроидных клеток-предшественников. Однако при кровопотере указанные изменения уровня эритропоэтической активности крови связаны преимущественно с развивающейся циркуляторной и гемической гипоксией [46, 82]. Необходимо отметить тот факт, что в данных экспериментальных условиях наряду с активацией эритропоза наблюдаются также выраженные в меньшей степени признаки дисрегуляции других миелоидных ростков: возрастание колониестимулирующей активности сыворотки крови, повышение интенсивности пролиферации и дифференцировки гранулоцитомакрофагальных предшественников в костном мозге, приво-



дающие к стимуляции процессов грануломоцитопоза в целом.

В совокупности вышеприведенные данные легли в основу предложенной нами схемы регуляции кроветворения (рис. 5).

Принципиальным является вопрос, касающийся роли локальных и дистантных регуляторных систем организма в поддержании достаточного плацдарма кроветворения в условиях нормы, под которой мы подразумеваем оптимальную жизнедеятельность организма. На наш взгляд, в условиях сбалансированного гемопоэза нейроэндокринные субстанции, включая вегетативные медиаторы [46], гормоны коры надпочечников [46, 55], опиоидные пептиды [14], не оказывают прямого влияния на пролиферативный и дифференцировочный статус кроветворных клеток (то есть в таких условиях система работает во многом автономно).

В частности, изменение функциональной активности нейроэндокринного аппарата (мозгового и коркового слоев надпочечников, опиатергической системы) у животных, не подвергавшихся воздействию экстремальных факторов, не оказывало заметного эффекта на процессы кроветворения [20]. Создание в интактном организме дефицита Т-лимфоцитов, являющихся одним из основных связующих звеньев (мессенджеров) дистантных и локальных систем регуляции гемо-

поэза, также не вызывает существенных изменений показателей системы крови [82]. Тем не менее существование анатомической единицы — так называемого нейроретикулярного комплекса [89], подразумевающего участие нервных терминалей в формировании ГИМ [104], — предполагает возможность опосредованной реализации влияний высших регуляторных центров на интактный гемопоэз. Она может осуществляться через

контроль обмена веществ, потребления кислорода и секреции эритропоэтина [67, 73], посредством трофогенного воздействия на внутриклеточные метаболические процессы [76] в клетках кроветворного окружения, управляющих, в свою очередь, пролиферативным и дифференцировочным потенциалами кроветворных элементов [108]. Низкие уровни продукции клетками стромы костного мозга гуморальных регуляторов гемопоэза в условиях нормы [22] определяет, по-видимому, их основное участие в обновлении клеточных популяций посредством межклеточных контактов. При этом минимальное количество горизонтальных (на уровне костного мозга) и вертикальных корреляционных связей [21, 23] отражает неизменные потребности организма в функционально зрелых клетках системы крови в условиях его оптимальной жизнедеятельности.

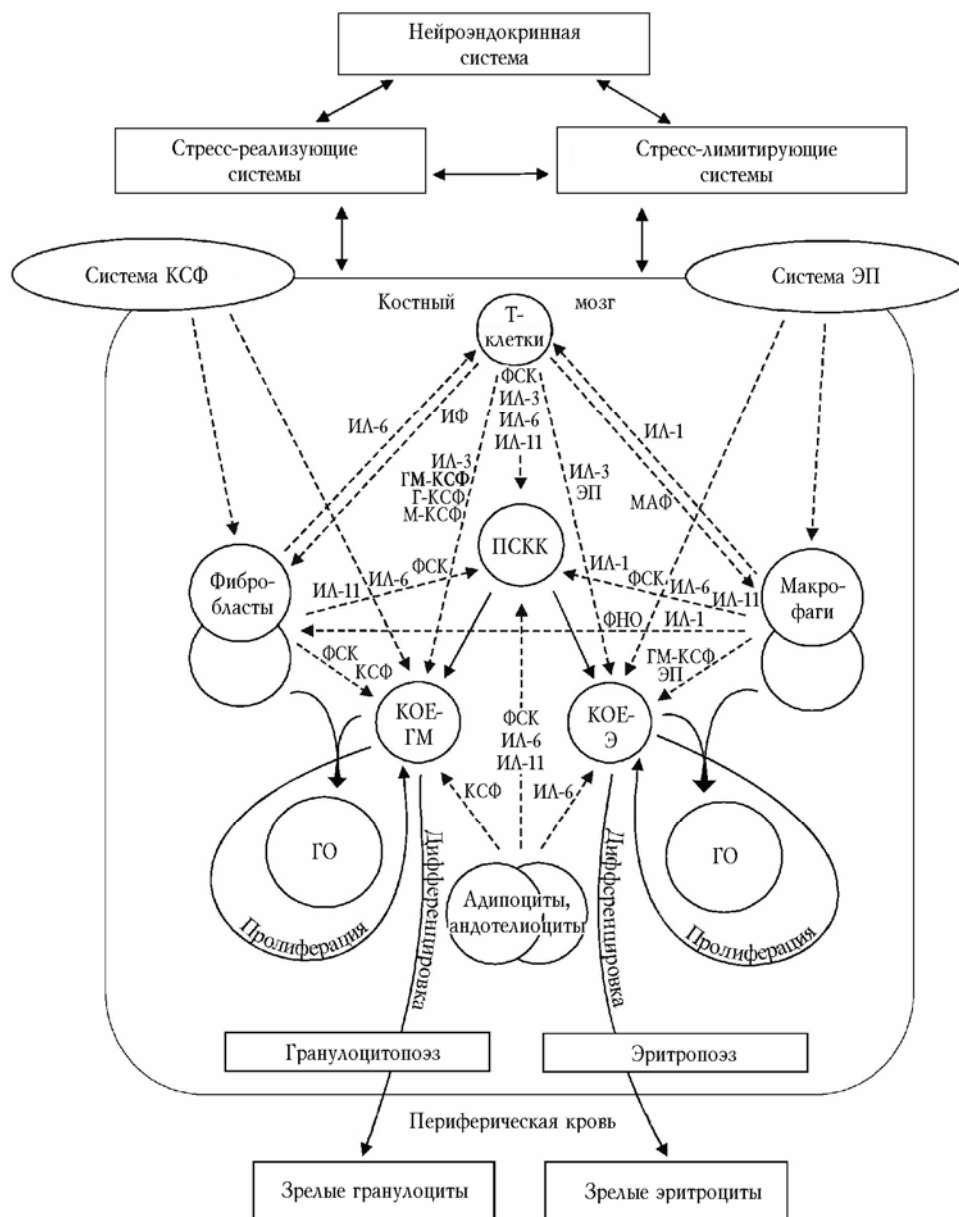


Рис. 5. Схема регуляции кроветворения при экстремальных воздействиях

Обобщая краткое изложение материалов, касающихся разработки теории регуляции кроветворения при экстремальных воздействиях, хотелось бы подчеркнуть, что ее закономерность определяется результатами прикладных исследований. Так, на основе данной теории предложены и апробированы в клинике методы терапии цитостатических миелосупрессий с помощью нейрофармакологических средств [23]. Создан ряд новых высокоэффективных гемости-

муляторов на основе производных гликозаминогликанов [5], дано патогенетическое обоснование применения рекомбинантных форм цитокинов [60], проводится изучение механизмов соматизации неврозов [52], развития лейкозов [2].

#### Литература

1. Гейл Р.П., Буттурини А. Стволовые клетки, клональность и лейкоз // Гематол. и трансфузиол. 1994. Т. 39. к 6. С. 3—6.
2. Гольдберг Е.Д., Бельский Ю.П., Данилец М.Г. и др. //

- Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1998. < 3. С. 266—268.
3. Гольдберг Е.Д., Бельский Ю.П., Данилец М.Г. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1998. < 7. С. 25—27.
  4. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М. // Гомеостаз и регуляция кроветворения // Гомеостаз и регуляция физиологических систем организма. Новосибирск, 1992. С. 126—150.
  5. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Агафонов В.И. и др. // Эксперим. и клин. фармакол. 1995. < 1. С. 3—7.
  6. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Богдашин И.В. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1991. < 7. С. 15—17.
  7. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Богдашин И.В. и др. // Иммунология. 1995. < 5. С. 29—33.
  8. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Богдашин И.В. и др. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1988. < 4. С. 29—32.
  9. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. // Вестник РАМН. 1998. < 10. С. 6—10.
  10. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Зарицкий А.Ю. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1988. < 6. С. 270—272.
  11. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Зарицкий А.Ю. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1989. < 12. С. 710—712.
  12. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Захаров Ю.М. и др. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1991. < 3. С. 7—10.
  13. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Захаров Ю.М. и др. // Гематол. и трансфузиол. 1990. < 3. С. 20—23.
  14. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Захарова О.Ю. Роль опиоидных пептидов в регуляции гемопозза. Томск, 1990. 138 с.
  15. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Захарова О.Ю., Шахов В.П. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1989. < 8. С. 216—219.
  16. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Карпова Г.В. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1993. < 4. С. 350—352.
  17. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Карпова Г.В. Роль лимфоцитов в регуляции гемопозза. Томск, 1983. 160 с.
  18. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Клименко Н.А. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1993. < 6. С. 602—604.
  19. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Клименко Н.А. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1995. < 10. С. 382—384.
  20. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Удуг В.В. и др. Закономерности структурной организации систем жизнеобеспечения в норме и при развитии патологического процесса. Томск, 1996. 304 с.
  21. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. // Вестник РАМН. 1997. < 5. С. 56—59.
  22. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1993. < 9. С. 244—246.
  23. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. Роль вегетативной нервной системы в регуляции гемопозза. Томск, 1997. 218 с.
  24. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А., Шахов В.П. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1991. < 3. С. 14—17.
  25. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. // Патол. физиол. эксперим. терапия. 1988. < 5. С. 32—34.
  26. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П. Методы культуры ткани в гематологии. Томск, 1992. 264 с.
  27. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шахов В.П., Кириенкова Е.В. // Гематол. и трансфузиол. 1987. < 6. С. 47—50.
  28. Гольдберг Е.Д., Захарова О.Ю., Дыгай А.М. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1988. < 7. С. 23—26.
  29. Гольдберг Е.Д., Хлусов И.А., Дыгай А.М., Агафонов В.И. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1993. < 11. С. 457—460.
  30. Дыгай А.М. // Гематол. и трансфузиол. 1983. < 6. С. 44—47.
  31. Дыгай А.М. // Мед. радиология. 1984. < 3. С. 64—70.
  32. Дыгай А.М. // Радиобиология. 1984. < 6. С. 811—814.
  33. Дыгай А.М., Богдашин И.В., Шахов В.П. и др. // Биол. науки. 1991. < 4. С. 29—36.
  34. Дыгай А.М., Богдашин И.В., Шахов В.П. и др. // Иммунология. 1989. < 5. С. 26—29.
  35. Дыгай А.М., Богдашин И.В., Шерстобоев Е.Ю. и др. // Иммунология. 1991. < 2. С. 20—23.
  36. Дыгай А.М., Богдашин И.В., Шерстобоев Е.Ю. и др. // Иммунология. 1992. < 3. С. 36—38.
  37. Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д. // Гематол. и трансфузиол. 1984. < 12. С. 25—26.
  38. Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д., Агафонов В.И. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1983. < 11. С. 102—103.
  39. Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д., Богдашин И.В. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1989. < 5. С. 590—593.
  40. Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д., Козлов Ю.А. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1984. < 8. С. 234—236.
  41. Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д., Колмогорова Л.А. // Радиобиология. 1983. < 3. С. 349—353.
  42. Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д., Попов Г.К., Шахов В.П. // Гематол. и трансфузиол. 1985. < 11. С. 33—36.
  43. Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д., Шахов В.П. и др. // Гематология и трансфузиология. 1992. < 1. С. 3—5.
  44. Дыгай А.М., Жданов В.В., Минакова М.Ю. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1997. < 12. С. 616—620.
  45. Дыгай А.М., Кириенкова Е.В., Михленко А.В. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1986. < 4. С. 397—400.
  46. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопозз. Томск, 1992. 276 с.
  47. Дыгай А.М., Клименко Н.А., Абрамова Е.В. и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1991. < 9. С. 305—307.
  48. Дыгай А.М., Клименко Н.А., Абрамова Е.В. и др. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1991. < 6. С. 28—31.
  49. Дыгай А.М., Клименко Н.А., Богдашин И.В. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1993. < 6. С. 599—

- 600.
50. Дыгай А.М., Клименко Н.А., Гумилевский Б.Ю., Гольдберг Е.Д. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1992. < 5. С. 514—516.
  51. Дыгай А.М., Попов Г.К., Шахов В.П., Гольдберг Е.Д. // Радиобиология. 1985. Т. 25. Вып. 1. С. 81—83.
  52. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Суслов Н.И. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1998. < 12. С. 628—631.
  53. Дыгай А.М., Хлусов И.А., Аксиненко С.Г. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1995. < 2. С. 136—140.
  54. Дыгай А.М., Хлусов И.А., Шахов В.П., Гольдберг Е.Д. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1991. < 3. С. 17—20.
  55. Дыгай А.М., Шахов В.П. Роль межклеточных взаимодействий в регуляции гемопоэза. Томск, 1989. 224 с.
  56. Дыгай А.М., Шахов В.П., Кириенкова Е.В. и др. // Биологические науки. 1990. < 12. С. 71—76.
  57. Дыгай А.М., Шахов В.П., Юшков Б.Г. и др. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1989. < 1. С. 60—62.
  58. Дыгай А.М., Шерстобоев Е.Ю., Гольдберг Е.Д. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1998. < 4. С. 374—377.
  59. Жданов В.В., Аксиненко С.Г., Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1998. < 5. С. 509—512.
  60. Жданов В.В., Симанина Е.В., Аксиненко С.Г. и др. // Актуальные проблемы пропедевтической и клинической фармакологии. Омск, 1997. С. 41—43.
  61. Захарова О.Ю., Дыгай А.М., Шахов В.П., Гольдберг Е.Д. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1989. < 6. С. 11—14.
  62. Кинетические аспекты гемопоэза / Под ред. Г.П. Козинца, Е.Д. Гольдберга. Томск, 1982. 311 с.
  63. Клименко Н.А., Дыгай А.М., Гумилевский Б.Ю. и др. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1997. < 6. С. 626—629.
  64. Клименко Н.А., Дыгай А.М., Гумилевский Б.Ю. и др. // Гематол. и трансфузиол. 1992. < 4. С. 16—19.
  65. Маянский А.Н., Маянский Д.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге. Новосибирск: Наука, 1989. 344 с.
  66. Натан Д.Г., Зифф К.А. Регуляция кроветворения // Гематол. и трансфузиол. 1994. Т. 39. < 2. С. 3—10.
  67. Огава М. Стволовая кроветворная клетка: стохастическая дифференцировка и гуморальный контроль пролиферации // Гематол. и трансфузиол. 1990. Т. 35. < 2. С. 24—29.
  68. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Регуляция эритропоэза: Физиологические и клинические аспекты. М., 1987. 272 с.
  69. Фриденштейн А.Я., Лурия Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. М., 1980. 213 с.
  70. Функциональные системы организма / Под ред. К.В. Судакова. М., 1987. 432 с.
  71. Хлусов И.А., Дыгай А.М., Аксиненко С.Г., Гольдберг Е.Д. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1993. < 4. С. 372—375.
  72. Хлусов И.А., Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1993. < 12. С. 570—572.
  73. Хлусов И.А., Фомина Т.И., Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д. // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1997. < 3. С. 293—295.
  74. Чертков И.Л., Дризе Н.И. Как обеспечивается поддержание кроветворной системы // Гематол. и трансфузиол. 1998. Т. 43. < 4. С. 3—8.
  75. Шахов В.П., Дыгай А.М., Михленко А.В. и др. // Патол. физиол. и эксперим. терапия. 1986. < 5. С. 24—27.
  76. Шкловская Е.В., Орловская И.А., Козлов В.А. Негативные регуляторы гемопоэза // Гематол. и трансфузиол. 1998. Т. 43. < 6. С. 39—43.
  77. Ястребов А.П., Юшков Б.Г., Большаков В.Н. Регуляция гемопоэза при воздействии на организм экстремальных факторов. Свердловск, 1988. 152 с.
  78. Bethel C.A., Steinkirchner T., Zanjani E.D., Flake A.W. // Pathobiology. 1994. V. 62. < 2. P. 99—103.
  79. Bussolino F., Bocchietto E., Silvagno F. et al. // Pathol. Res. Pract. 1994. V. 190. < 9—10. P. 834—839.
  80. Crocker P.R., Gordon S. // J. Exp. Med. 1985. V. 162. < 3. P. 993—1014.
  81. Dygai A.M., Khlusov I.A., Udut V.V. et al. // Pathophysiology. 1997. V. 4. P. 175—181.
  82. Goldberg E.D., Dygai A.M. // Pathophysiology. 1994. V. 1. P. 3—23.
  83. Goldberg E.D., Dygai A.M. // Hematology Reviews. London, 1992. V. 4. P. 11—67.
  84. Goldberg E.D., Dygai A.M., Bogdashin I.V. // AMSE Transactions. Scientific Siberian. Series A. Exact and Natural Sciences. V. 5 (Homeostasis and the Regulation of Haematopoiesis). 1993. P. 168—181.
  85. Goldberg E.D., Dygai A.M., Klimenko N.A. // Hematology Reviews. London, 1998. V. 7. Part 4. P. 1—75.
  86. Goldberg E.D., Dygai A.M., Zakharova O., Shakhov V.P. // Folia Biologica (Praha). 1990. V. 36. P. 319—331.
  87. Hardy C.L., Minguell J.J. // Scanning Microsc. 1993. V. 7. < 1. P. 333—341.
  88. Hill A.D., Naama H.A., Calvano S.E., Daly J.M. // J. Leukoc. Biol. 1995. V. 58. < 6. P. 634—642.
  89. Ihle J.N. // Lear Immunol. (Basel). 1989. P. 59—102.
  90. Kazuto Y., Terence D. // Amer. J. of Anat. 1990. V. 187. P. 261—277.
  91. Keller D.C., Du X.X., Srouf E.F. et al. // Blood. 1993. V. 82. < 5. P. 1428—1435.
  92. Lebel B., Schneider E., Piquet-Pellorge C. et al. // J. Immunol. 1990. V. 145. < 4. P. 1222—1226.
  93. Metcalf D. Hemopoietic growth factors. 1. // The Lancet. 1989. V. 15. P. 825—827.
  94. Micklem H.S., Anderson N., Ross E. // Nature. 1975. V. 256. P. 41—43.
  95. Musashi M., Yang Y.Ch., Paul S.R. et al. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1991. V. 68. < 3. P. 765—769.
  96. Nguyen Y.K. // J. Fla. Med. Assoc. 1994. V. 81. < 7. P. 467—469.
  97. O'Garra A. // The Lancet. 1989. P. 943—946.
  98. Okada S., Suda T., Suda J. et al. // Exp. Hematol. 1991. V. 19. < 1. P. 42—46.
  99. Paukovits W.R., Moser M.-H., Paukovits J.B. // J. Cell. Biochem. 1992. Suppl. 16. P. 67.
  100. Rich I.N., Heit W., Kubaner B. // Blood. 1982. V. 60.

- P. 1007—1018.
101. Sakai T., Ohta M., Kawakatsu H. et al. // Exp. Cell. Res. 1995. V. 217. < 2. P. 395—403.
102. Savary Ch.A., Lotzova E. // Exp. Hematol. 1990. V. 18. < 10. P. 1083—1089.
103. Simmons P.J., Zannettino A., Gronthos S., Leavesley D. // Leuk. Lymphoma. 1994. V. 12. < 5—6. P. 353—363.
104. Taipale J., Keski-Oja J. // FASEB J. 1997. V. 11. < 1. P. 51—59.
105. Tavassoli M. // Exp. Hematol. 1975. V. 3. P. 213—226.
106. Trentin J.J. // Stem cells of renewing cell populations. N.Y., 1976. P. 155—164.
107. Udut V.V., Naumov S.A., Karpov A.B. et al. // Pathophysiology. 1995. V. 2. P. 123—127.
108. Wilson J.G. Adhesive interactions in hemopoiesis // Acta Haematol. 1997. V. 97. < 1—2. P. 6—12.

Поступила в редакцию 09.10.2004 г.