

## Механизмы регуляции системы крови при миелосупрессирующих воздействиях

Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В.

## The mechanisms of blood system regulation under myelosuppressive influences

Goldberg E.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V.

НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В.

В результате многолетних экспериментов по изучению функционирования системы крови при лучевых и цитостатических миелосупрессиях показано, что наблюдаемые изменения и механизмы, лежащие в их основе, являются во многом неспецифическими и однотипными. Однако конкретная реакция системы крови зависит от природы действующего раздражителя. При этом динамика восстановления гемопоэза, наряду с прямым супрессирующим эффектом токсических агентов на кроветворные клетки, во многом определяется характером повреждений регуляторных систем, и в первую очередь отдельных элементов, составляющих гемопоэз-индуцирующее микроокружение.

**Ключевые слова:** система крови, микроокружение, регуляция, цитостатики, миелосупрессия.

As a result of many years experiments by studying of blood system function under radiation and cytostatic myelosuppressions it has been shown, that observing changes and mechanisms, underlying in their basis, are unspecific and of the same type. However the specific reaction of blood system depends on the nature of acting irritant. The hemopoiesis recovery dynamics, together with direct suppressed effect of toxic agents on hemopoietic cells, in many respects, is determined by character of regulatory systems, and first of all separate elements, forming hemopoiesis – inducing microenvironment.

**Key words:** blood system, microenvironment, regulation, cytostatics, myelosuppression.

УДК 616.361.018.46:616.151.5

Изучая функционирование системы крови в норме и при патологии, мы в своих исследованиях на протяжении многих лет использовали разнообразные экспериментальные модели патологических процессов (иммобилизационный стресс, инфекционное воспаление, кровопотеря, цитостатические, лучевые, невротические воздействия, спонтанный лейкоз и др.). При этом оценивали состояние основных отделов кроветворной ткани и регуляторных структур в их взаимодействии. Интегральный анализ результатов проведенных нами экспериментов и данных литературы позволяет заключить, что в организме существует единая сложноорганизованная система регуляции гемопоэза, включающая взаимосвя-

занные дистантные и локальные контролирующие структуры [4, 5, 18].

При действии на организм различных по своей природе экстремальных факторов происходит последовательная активация отдельных звеньев единого каскадного механизма регуляции кроветворения (рис. 1). Пусковым звеном, определяющим адаптивный ответ кроветворной ткани, при этом являются центральные нейро-эндокринные механизмы [5, 8, 9]. Последующая активация гипофиз-адреналовой и симпато-адреналовой систем [5, 9] приводит к развитию феномена гиперплазии кроветворной ткани костного мозга и увеличению клеточности периферической крови. Под действием глюкокортикоидов и катехоламинов

усиливается миграция Т-лимфоцитов — регуляторов в костный мозг [5, 7, 18]. Т-клетки повышают функциональную активность резидентных макрофагов, стромальных механоцитов, эндотелиальных и жировых клеток, формирующих гемопозиндуцирующее микроокружение (ГИМ) [3, 7,

15, 23]. Элементы ГИМ в кооперации с Т-лимфоцитами определяют пролиферативный и дифференцировочный статус кроветворных клеток-предшественников посредством усиления продукции гуморальных

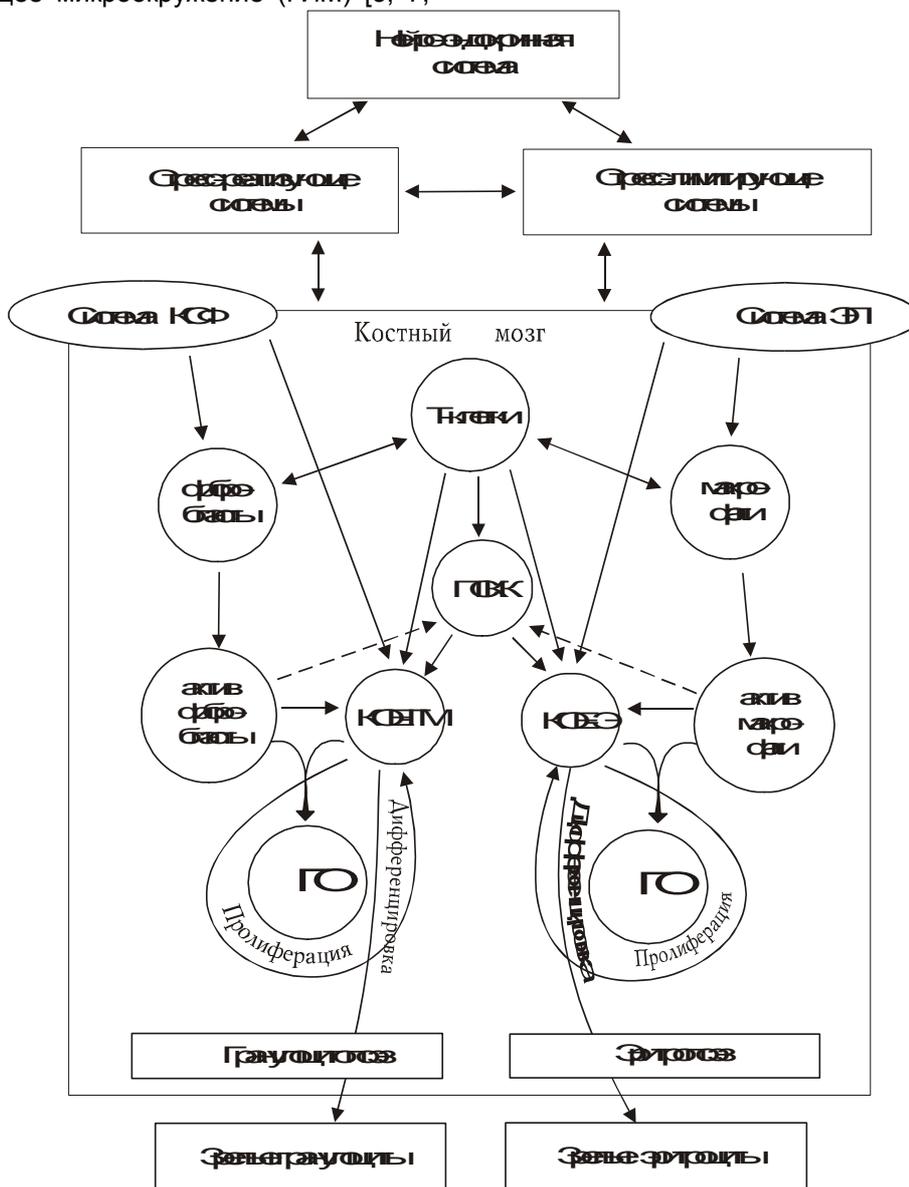


Рис. 1. Схема регуляции кроветворения при экстремальных воздействиях

регуляторов (цитокинов, гликозаминогликанов) [2, 3, 5, 6, 12, 14, 16, 20, 21] и межклеточных взаимодействий, приводящих к увеличению формирования клеточных ассоциаций (гемопоэтических ост-

ровков, ГО) [6, 19, 22, 23]. Кроме того, имеют место прямой (рецепторный) и опосредованный (через Т-лимфоциты, макрофаги, стромальные механоциты) эффекты гормонов мозгового и кор-

кового слоев надпочечников, а также вегетативных нервных стимулов в отношении кроветворных клеток, приводящие к синхронизации и повышению их пролиферативных и дифференцировочных потенциалов [4, 5, 6, 18].

В целом, наблюдаемые при действии различных по своей природе болезнетворных факторов изменения со стороны системы крови и механизмы, лежащие в их основе, являются во многом неспецифическими и однотипными. Это подчеркивает адаптационную сущность протекающих в кроветворной ткани процессов. Тем не менее, конкретная реакция системы крови зависит от природы действующего раздражителя.

Нами было показано, что в условиях экстремальных воздействий, вызывающих развитие гипоплазии кроветворной ткани (облучение, введение различных по механизмам действия цитостатических препаратов в эквивалентных по обще-

биологическому эффекту дозах), динамика восстановления гемопоэза, наряду с прямым супрессирующим эффектом токсических агентов на кроветворные клетки, во многом определяется характером повреждений регуляторных систем, и в первую очередь отдельных элементов, составляющих ГИМ [1, 2, 5, 13, 18].

Так, достаточно плавная, но не особенно интенсивная репарация гранулоцитарного и эритроидного ростков костного мозга после воздействия ионизирующей радиации [1] обусловлена тем, что тотальное облучение не вызывает существенных изменений функциональной активности элементов ГИМ (рис. 2). Повышение уровней сывороточных колониестимулирующей и эритропоэтической активностей приводит к ускорению пролиферации соответствующих прекурсоров. Благодаря весьма стабильному структурно-функциональному состоянию кроветворной ткани отсутствуют резкие скачки

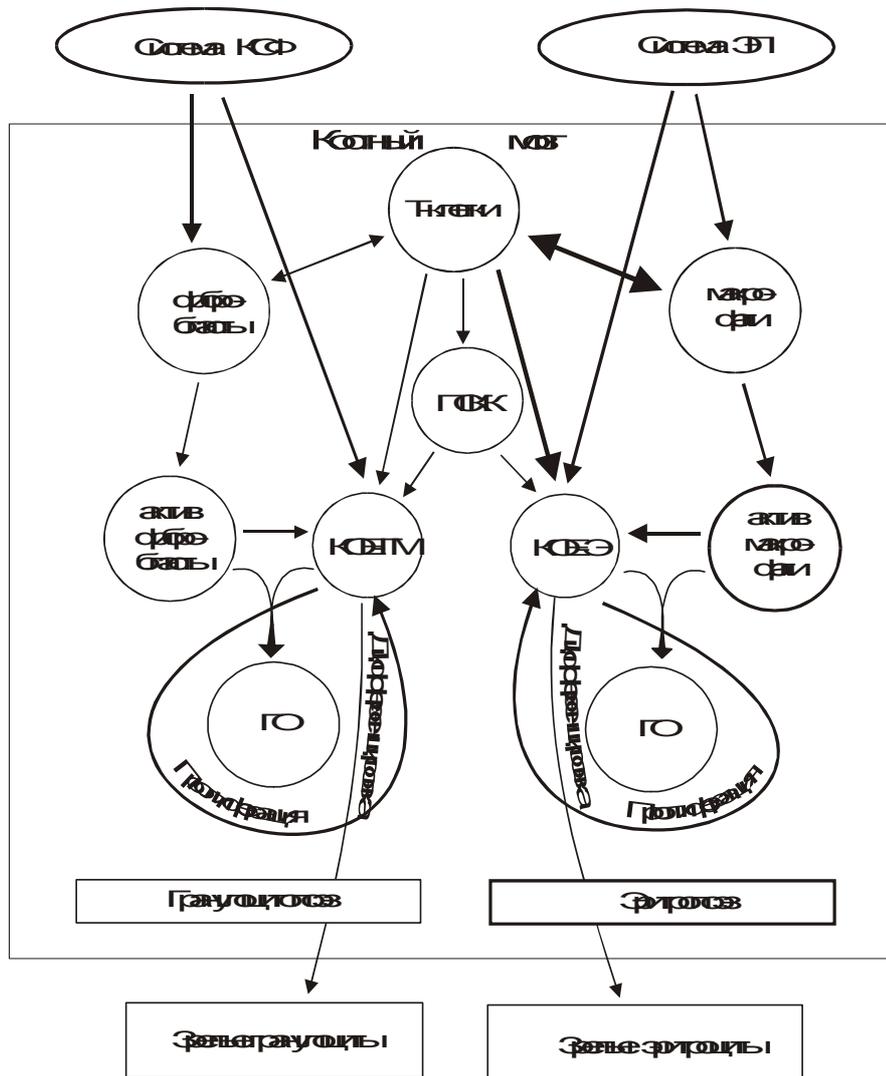


Рис. 2. Схема регуляции кроветворения при миелосупрессии, вызванной тотальным облучением. Здесь и на рис. 3—6: тонкие линии — изменения под действием миелотоксического агента практически отсутствуют, пунктирные — ингибция, толстые — активация

в созревании гемопоэтических элементов. Стимуляция Т-клеточных механизмов регуляции эритропоэза, как непосредственных, так и опосредованных системой макрофагов, приводит к более быстрому восстановлению эритрона [1].

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 [2, 5] (рис. 3). Указанное явление обу-

словлено стимуляцией пролиферации гемопоэтических прекурсоров на фоне не восстановленной (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.

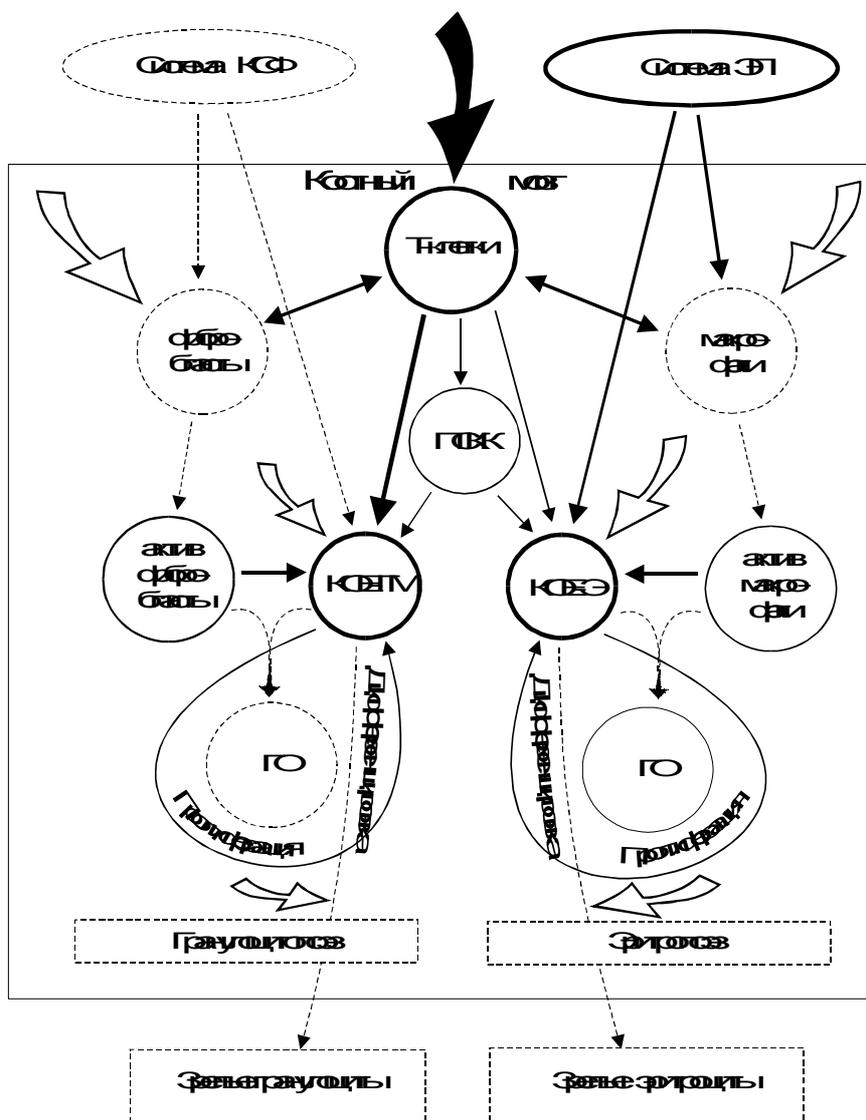


Рис. 3. Схема регуляции кроветворения при миелосупрессии, вызванной введением фторпиримидинового антиметаболита (5-фторурацил). Темная фигурная стрелка — активирующее, светлая — ингибирующее влияние со стороны симпатической нервной системы

Активация процессов дифференцировки коммитированных предшественников после введения антрациклинового антибиотика адриамицина и, как следствие — быстрая регенерация кроветворной ткани (рис. 4) осуществляются благодаря опережающему восстановлению в костном мозге числа ГО и особенно — усиленному формированию их зрелыми макрофагами, а также стимуляции сопряжения стромальных механоцитов с кроветворными прекурсорами [2]. Высокий уровень пролиферативной активности последних обу-

словлен при этом увеличением продукции гемопоэзстимулирующих активностей элементами микроокружения в ранние сроки исследования, чему способствует активное восстановление их популяции.

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 гранулоцито-

макрофагальных прекурсоров в дифференцировку [2]. Вследствие этого содержание нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге резко

возрастает (рис. 5). В то же время продолжительная депрессия числа эритрокариоцитов объясняется, видимо,

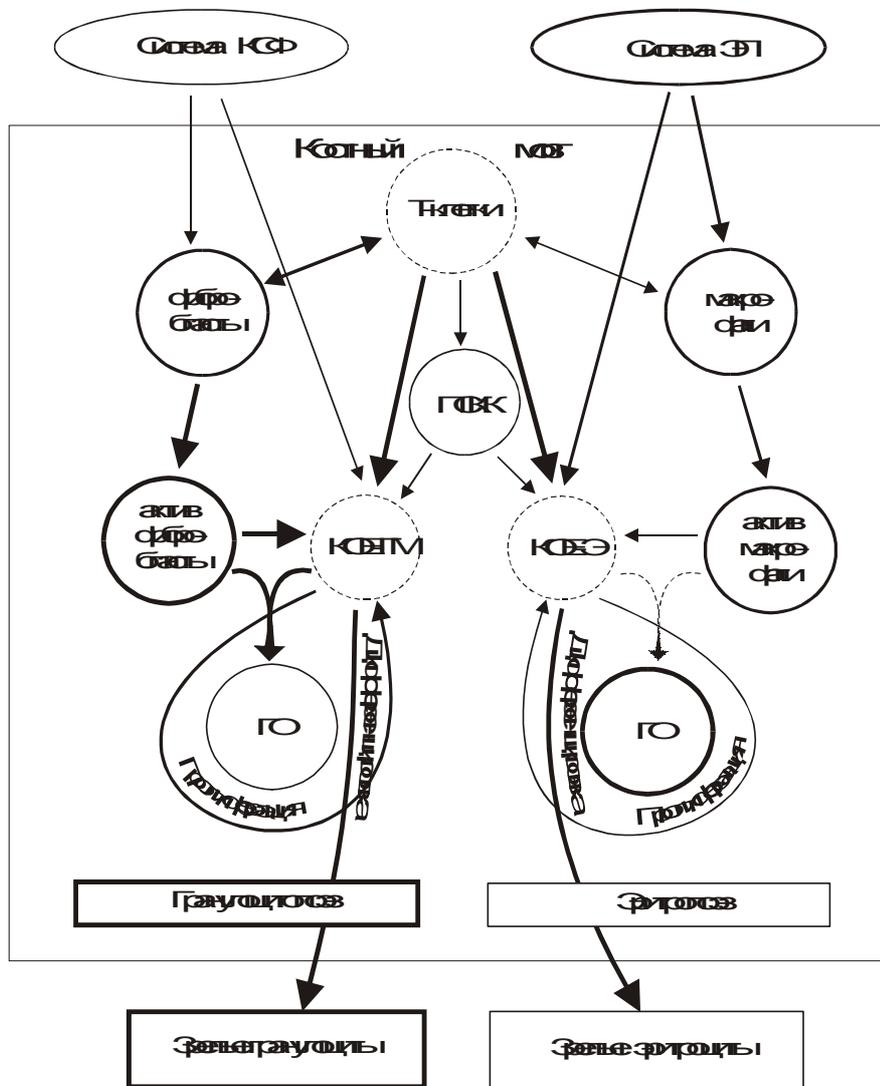


Рис. 4. Схема регуляции кроветворения при миелосупрессии, вызванной введением антрациклинового антибиотика (адриамицин)

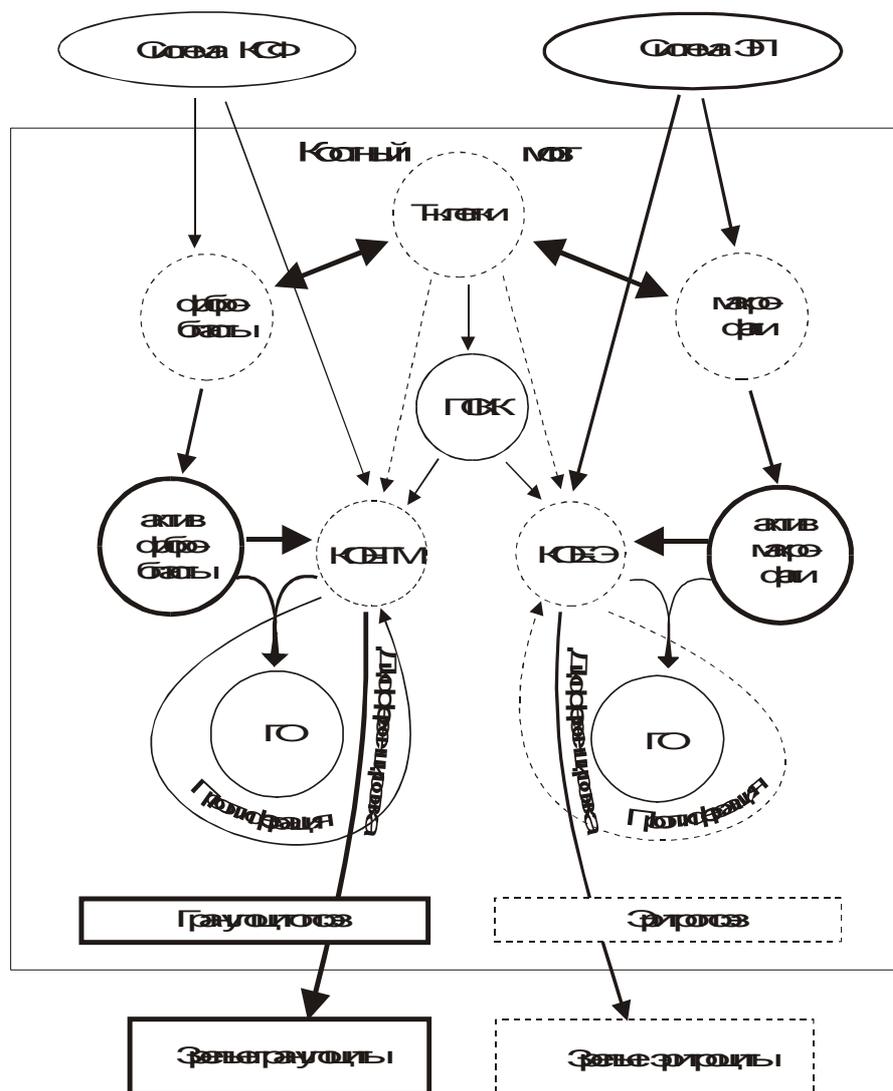


Рис. 5. Схема регуляции кроветворения при миелосупрессии, вызванной введением алкилирующего агента (циклофосфан)

выраженным повреждающим действием алкилирующего агента непосредственно на коммитированные прекурсоры эритроидного ростка кроветворения [2, 11].

Накопление в костном мозге предшественников эритро- и грануломоноцитопоза за счет дифференцировки менее зрелых клеток после воздействия этопозида (производное подофиллотоксина, рис. 6) происходит одновременно с интенсивным восстановлением соответствующих ростков гемопоэза [10, 13]. Увеличение клеточности кроветворной ткани обеспечивается при этом, прежде всего, активацией созревания коммити-

рованных прекурсоров. Данный процесс обусловлен усилением связывающей способности элементов микроокружения в отношении колониеобразующих клеток при повышенном уровне ростовых факторов в сыворотке крови и активной продукции колониестимулирующих факторов прилипающими клетками костного мозга [13].

Таким образом, характер восстановления гемопоэза при воздействии того или иного миелоингибирующего агента существенным образом зависит от особенностей нарушений регуляции, вызванных данным конкретным воздействием. Это объясняется тем, что интенсивность процессов

роста и созревания кроветворных клеток в период регенерации определяется повреждением

тех или иных элементов ГИМ. Так, для 5-фторурацила

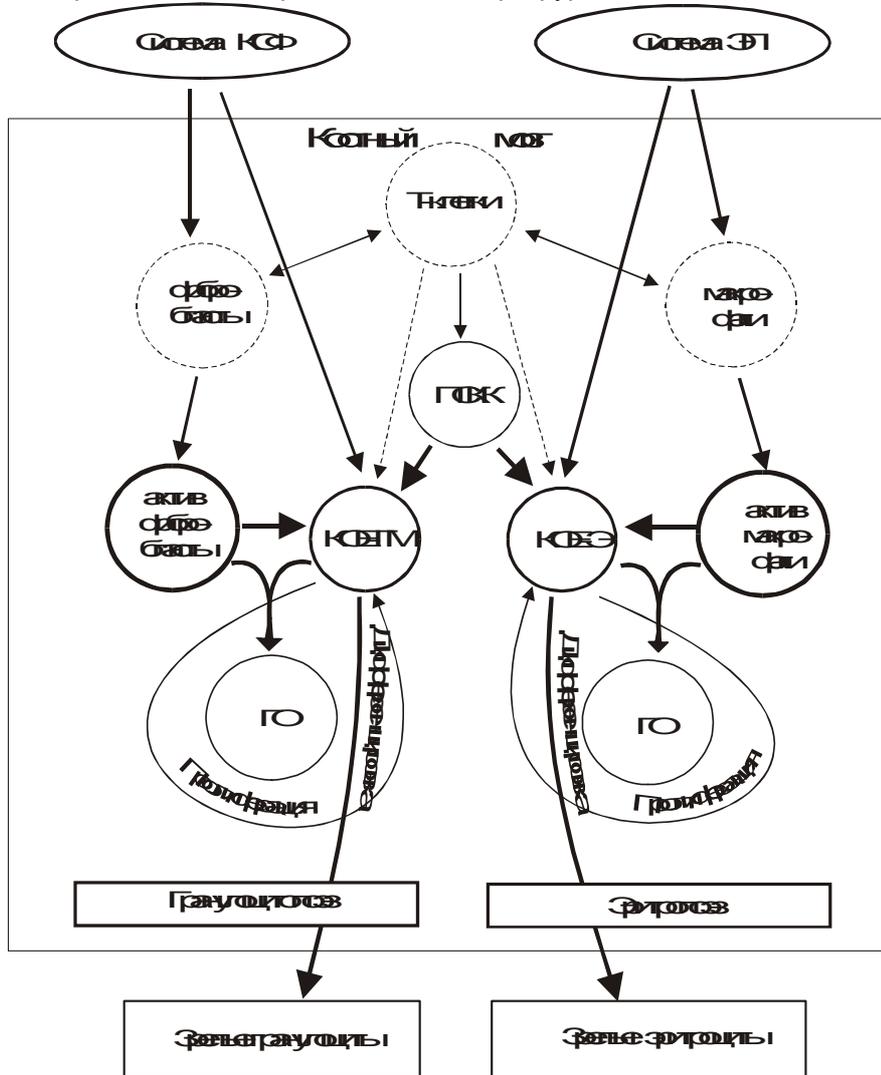


Рис. 6. Схема регуляции кроветворения при миелосупрессии, вызванной введением производного подофиллотоксина (этопозид)

характерно нарушение функциональной активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов при относительной сохранности системы Т-лимфоцитов [2, 5]. Циклофосфан обладает выраженным токсическим эффектом в отношении Т-клеток [2, 6]. В том и другом случае дезрегуляция кроветворения имеет в своей основе разобщение кооперативного взаимодействия Т-лимфоцитов и макрофагов в регуляции клеточного цикла родоначальных клеток, что и сопровождается преобладанием процессов соответственно их проли-

ферации, либо дифференцировки. При этом в условиях разрушения межклеточных кооперативных взаимодействий различных элементов ГИМ определяющим для жизнедеятельности кроветворной ткани является, по-видимому, спектр секретируемых ими гуморальных субстанций (цитокинов, гликозаминогликанов). Другими словами, в подобных ситуациях Т-лимфоциты могут определять процессы пролиферации (в частности, через продукцию интерлейкина-3), а прилипающие клетки — процессы дифференцировки клеток (например,

посредством выработки интерлейкина-1, линейно-рестриктированных гемопоэтинов).

Нарушение механизмов гемопоэза отмечается также при радиационном воздействии, хотя оно выражено в гораздо меньшей степени, нежели при использовании двух указанных цитостатиков [1]. Соответственно, и изменения регуляции не тормозят существенно регенерацию кроветворной ткани.

В условиях применения адриамицина либо этопозида изменения микроокружения под влиянием цитостатиков в целом способствуют процессам восстановления кроветворения, в связи с чем можно заключить, что в данном случае они носят адаптивный характер и играют позитивную роль.

Существование общих неспецифических моментов (миграция Т-лимфоцитов в костный мозг, активация ГИМ и кроветворных прекурсоров), характерных для реакции стресс, при супрессирующих гемопоэз экстремальных воздействиях [1, 2, 3, 7, 8, 9], позволяет поднять вопрос о наличии единых нейроэндокринных механизмов физиологической и репаративной регенерации кроветворной ткани.

Действительно, нарушения регуляции при гемопоэзингибирующих воздействиях (введение цитостатиков, ионизирующая радиация и др.) помимо значительной дезорганизации структурно-функциональной целостности кроветворной ткани, включают выраженную нейроэндокринную составляющую, связанную с активацией стрессреализующих систем организма [4, 5, 17]. Однако, в отличие от «чистой» реакции стресс, разрушается позитивная причинно-следственная взаимосвязь симпатно-адреналовой системы и системы крови. При этом адренергические медиаторы усиливают характерное для гемопоэзсупрессирующих раздражителей разобщение механизмов кроветворения, поскольку на фоне стимуляции относительно резистентных клеток системы крови они тормозят восстановление кроветворных прекурсоров и элементов ГИМ, поврежденных экстремальным фактором. В конечном итоге это замедляет темпы регенерации кроветворной ткани.

В частности, катехоламины в условиях применения высоких доз 5-фторурацила (рис. 3) усили-

вают обусловленное цитостатиком подавление пролиферации и дифференцировки КОЕ-Э и, в меньшей степени, КОЕ-ГМ [5]. Кроме того, увеличивая хоминг и функциональную активность относительно устойчивых к антиметаболиту Т-лимфоцитов, они в то же время тормозят восстановление поврежденных клеток ГИМ (числа и секреторной способности прилипающих клеток, их способности формировать ГО посредством межклеточных взаимодействий), что нарушает кооперацию элементов микроокружения в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки родоначальных клеток и обуславливает характерный для 5-фторурацила длительный период угнетения кроветворения [2, 5]. Такой же регулирующий эффект катехоламинов в отношении гемопоэза сохраняется и в условиях цитостатического воздействия, вызванного применением высоких доз циклофосфана. Отмечается аналогичная направленность влияний, контролирующих процессы кроветворения при введении цитостатиков, и со стороны других стрессреализующих гормонов — глюкокортикоидов.

Подводя итог изложенному, следует подчеркнуть, что изменения регуляции кроветворения в условиях миелосупрессирующих воздействий могут иметь в зависимости от их механизма как повреждающий, так и приспособительный характер. Это обстоятельство свидетельствует о необходимости разработки дифференцированных методов терапии гемодепрессий различного генеза.

#### Литература

1. Агафонов В.И., Дыгай А.М., Шахов В.П., Гольдберг Е.Д. Роль гемопоэзиндуцирующего микроокружения в постлучевой регенерации гемопоэза // Радиационная биология. Радиозкология. 1994 . Т. 34. Вып. 1. С. 111—116.
2. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Роль гемопоэзиндуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях. Томск: «СТТ», 1999. 128 с.
3. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Карпова Г.В. Роль лимфоцитов в регуляции гемопоэза. Томск, 1983. 160 с.
4. Закономерности структурной организации систем жизнеобеспечения в норме и при развитии патологического процесса / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, В.В. Удут и др. Томск, 1996. 304 с.
5. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. Роль вегетативной нервной системы в регуляции гемопоэза. Томск, 1997. 218 с.

**Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Механизмы регуляции системы крови при миелосупрессирующих воздействиях**

- Томск, 1997. 218 с.
6. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шерстобоев Е.Ю. Механизмы локальной регуляции кроветворения. Томск: «СТТ», 2000. 147 с.
  7. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск, 1992. 276 с.
  8. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Суслов Н.И. и др. Реакции гранулоцитарного роста кроветворения в условиях экспериментальных невротических воздействий // Бюлл. эксперим. биол. и медицины. 1998. < 12. С. 628—631.
  9. Дыгай А.М., Шахов В.П. Роль межклеточных взаимодействий в регуляции гемопоэза. Томск, 1989. 224 с.
  10. Карпова Г.В., Фомина Т.И., Тимина Е.А. и др. О миелотоксичности вепезида // Эксперим. и клинич. фармакология. 1998. Т. 61. < 2. С. 51—53.
  11. Кинетические аспекты гемопоэза / Под ред. Г.П. Козинца и Е.Д. Гольдберга. Томск, 1982. 311 с.
  12. Натан Д.Г., Зифф К.А. Регуляция кроветворения // Гематол. и трансфузиол. 1994. Т. 39. < 2. С. 3—10.
  13. Удут Е.В., Жданов В.В., Гурьянцева Л.А. и др. Роль гемопоэтических ростовых факторов в регенерации кроветворения при миелосупрессии, вызванной введением этопозида // Бюлл. эксперим. биологии и медицины. 2001. Т. 131. < 5. С. 512—516.
  14. Ястребов А.П., Юшков Б.Г., Большаков В.Н. Регуляция гемопоэза при воздействии на организм экстрамальных факторов. Свердловск, 1988. 152 с.
  15. Bussolino F., Bocchietto E., Silvagno F. et al. Actions of molecules which regulate hemopoiesis on endothelial cells: memoirs of common ancestors // Pathol. Res. Pract. 1994. V. 190. < 9—10. P. 834—839.
  16. Cecchini M.G., Hofstetter W., Halasy J. et al. Role of CSF-1 in bone and bone marrow development // Mol. Reprod. Dev. 1997. V. 46. < 1. P. 75—83.
  17. Dygai A.M., Khlusov I.A., Udut V.V. et al. Regulating effect of sympathetic-adrenal system on hemopoiesis suppressed by cytostatic drugs // Pathophysiology. 1997. V. 4. P. 175—181.
  18. Goldberg E.D., Dygai A.M. The regulation of hemopoiesis and hemostasis // Hematology Reviews. London, 1992. V. 4. P. 11—67.
  19. Hardy C.L., Minguell J.J. Cellular interactions in hemopoietic progenitor cell homing: a review // Scanning Microsc. 1993. V. 7. < 1. P. 333—341.
  20. Hill A.D., Naama H.A., Calvano S.E., Daly J.M. The effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on myeloid cells and its clinical applications // J. Leukoc. Biol. 1995. V. 58. < 6. P. 634—642.
  21. Nguyen Y.K. Granulocyte colony stimulating factor // J. Fla. Med. Assoc. 1994. V. 81. < 7. P. 467—469.
  22. Taipale J., Keski-Oja J. Growth factors in the extracellular matrix // FASEB J. 1997. V. 11. < 1. P. 51—59.
  23. Wilson J.G. Adhesive interactions in hemopoiesis // Acta Haematol. 1997. V. 97. < 1—2. P. 6—12.

Поступила в редакцию 27.03.2002 г.