

24. Tsutsui S., Kume M., Era S. Prognostic value of microvessel density in invasive ductal carcinoma of the breast // *Breast Cancer*. 2003. Vol. 10. P. 312–319.
25. Barbarecchi P., Dalla Palma P. Microvessel density quantification in breast carcinoma: a comparison between human counts and computer assisted image analysis // *Appl. Immunohistochem.* 1995. Vol. 3. P. 75–84.
26. Quantitation and prognostic value of breast cancer angiogenesis: comparison of microvessel density, Chalkley count and computer image analysis / S. B. Fox, R. D. Leek, M. P. Weekes [et al.] // *J. Pathol.* 1995. Vol. 177. P. 275–283.
27. Quantitative immunohistochemistry of factor VIII-related antigen in breast carcinoma / P. D. Kohlberger, A. Obermair, G. Sliutz [et al.] // *Amer. J. Clin. Pathol.* 1996. Vol. 105. P. 705–710.
28. Bernard U., Patrick N., Michel C., Perret G.-Y. Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64. P. 2941–2955.
29. Canine Mammary Tumors as a Model to Study Human Breast Cancer: Most Recent Findings / F. L. Queiroga, T. Raposo, M. I. Carvalho [et al.] // *In Vivo.* 2011. Vol. 25, № 3. P. 455–465.
30. Kitchell B.E., Loar A.S. Diseases of the mammary glands. In *Handbook of Small Animal Practice* / 3th ed. Edited by: R.V. Morgan, W.B. Saunders. Philadelphia, 1997. P. 615–625.
31. Molecular Carcinogenesis of Canine Mammary Tumors: News From an Old Disease / R. Klopffleisch, H. von Euler, G. Sarli [et al.] // *Veterinary Pathology.* 2011. Vol. 48, № 1. P. 98–116.
32. Rivera P., Von Euler H. Molecular Biological Aspects on Canine and Human Mammary Tumors // *Veterinary Pathology.* 2011. Vol. 48, № 1. P. 132–146.
33. Klopffleisch R., Klose P., Gruber A.D. The Combined Expression Pattern of BMP2, LTBP4, and DERL1 Discriminates Malignant From Benign Canine Mammary Tumors // *Veterinary Pathology.* 2010. Vol. 47, № 3. P. 446–454.
34. Thomassen M., Tan Q., Kruse T. A. Gene expression meta-analysis identifies metastatic pathways and transcription factors in breast cancer // *BMC Cancer.* 2008. № 8. 394 p.
35. Predicting features of breast cancer with gene expression patterns / X. Lu, Z.C. Wang, J.D. Iglehart [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* 2008. Vol. 108 (2). P. 191–201.
36. Molecular portraits and 70-gene prognosis signature are preserved throughout the metastatic process of breast cancer / B. Weigelt, Z. Hu, X. He [et al.] // *Cancer Res.* 2005. Vol. 65 (20). P. 9155–9158.
37. Metastatic canine mammary carcinomas can be identified by a gene expression profile that partly overlaps with human breast cancer profiles / R. Klopffleisch, D. Lenze, M. Hummel, A.D. Gruber // *BMC Cancer.* 2010. Vol. 10. P. 1471–1478.
38. Gene expression profiles of progesterin-induced canine mammary hyperplasia and spontaneous mammary tumors / N.A. Rao, M. E. van Wolferen, A. Gracanin [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* 2009. Vol. 60. P. 73–84.
39. Comparative expression pathway analysis of human and canine mammary tumors / P. Uva, L. Aurisicchio, J. Watters [et al.] // *BMC genomics.* 2009. Vol. 10. 135 p.
40. The dog as a cancer model / C. Khanna, K. Lindblad-Toh, D. Vail [et al.] // *Nat. Biotechnol.* 2006. Vol. 24 (9). P. 1065–1066.
41. Klopffleisch R., Gruber A.D. Increased Expression of BRCA2 and RAD51 in Lymph Node Metastases of Canine Mammary Adenocarcinomas // *Vet. Pathol.* 2009. Vol. 46 (3). P. 416–422.
42. Sassi F., Benazzi C., Castellani G., Sarli G. Molecular-based tumor subtypes of canine mammary carcinomas assessed by immunohistochemistry // *BMC Vet. Res.* 2010. Vol. 6. P. 5–6.
43. Gene-expression profiles to predict distant metastasis of lymph-node-negative primary breast cancer / Y. Wang, J. G. Klijn, Y. Zhang [et al.] // *Lancet.* 2005. Vol. 365 (9460). P. 671–679.
44. Otto A.M., Muller C.S., Huff T., Hannappel E. Chemotherapeutic drugs change actin skeleton organization and the expression of beta-thymosins in human breast cancer cells // *Journal of cancer research and clinical oncology.* 2002. Vol. 128 (5). P. 247–256.
45. Misdrof W., Else R.W., Hellman E., Lipscomb T. P. Histological Classification of Mammary Tumors of the Dog and the Cat / 2nd series, vol. VII: WHO International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals. AFIP, Washington, DC, 1999.
46. Insulin receptor is expressed in normal canine mammary gland and benign adenomas but decreased in metastatic canine mammary carcinomas similar to human breast cancer / R. Klopffleisch, H. Henning, A. Costa [et al.] // *Vet. Comp. Oncol.* 2010. Vol. 2. P. 286–289.

УДК 616.419:576.364]-092-06:612.119 (045)

Обзор

ГЕМОПОЭЗ И ЕГО РЕГУЛЯЦИЯ НА РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА (ОБЗОР)

Н. П. Чеснокова — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра патофизиологии, профессор, доктор медицинских наук; **В. В. Моррисон** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, заведующий кафедрой патофизиологии, профессор, доктор медицинских наук; **Е. В. Понукалина** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры нормальной физиологии, профессор, доктор медицинских наук; **Т. Н. Жевак** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, старший преподаватель кафедры патофизиологии, кандидат медицинских наук; **Г. А. Афанасьева** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра патофизиологии, профессор, доктор медицинских наук; **Н. В. ПолUTOва** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры патофизиологии, доктор медицинских наук; **Т. А. Невважай** — ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, кафедра патофизиологии, доцент, доктор медицинских наук.

HAEMOPOIESIS AND ITS REGULATION AT VARIOUS STAGES OF HAEMOPOIETIC CELL DIFFERENTIATION OF BONE MARROW (REVIEW)

N. P. Chesnokova — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **V. V. Morrison** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **E. V. Ponukalina** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Normal Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **T. N. Zhevak** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **G. A. Afanasieva** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Professor, Doctor of Medical Science; **N. V. Polutova** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **T. A. Nevvazhay** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Department of Pathological Physiology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления — 13.04.2012 г.

Дата принятия в печать — 12.09.2012 г.

Чеснокова Н. П., Моррисон В. В., Понукалина Е. В., Жевак Т. Н., Афанасьева Г. А., ПолUTOва Н. В., Невважай Т. А. Гемопоз и его регуляция на различных стадиях дифференцировки гемопоэтических клеток костного мозга (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2012. Т. 8, № 3. С. 711–719.

Представлен анализ данных литературы, отражающий взгляды авторов на закономерности последовательной смены этапов дифференцировки гемопоэтических клеток костного мозга. Сделан акцент на роли ряда цитокинов (фактора стволовых клеток, fit-3-лиганда, интерлейкина-3, интерлейкина-4, интерлейкина-6, интерлейкина-7, фактора некроза опухоли, колониестимулирующих факторов, эритропоэтина, тромбопоэтина) в механизмах миело-, эритро- и тромбоцитопоэза в условиях нормы. Результаты собственных исследований авторов указывают на высокую значимость нарушений цитокинового профиля крови в патогенезе опухолевой прогрессии при хроническом лимфолейкозе.

Ключевые слова: гемопоэз, регуляция, цитокины.

Chesnokova N.P., Morrison V.V., Ponukalina E.V., Zhevak T.N., Afanasieva G.A., Polutova N.V., Nevvazhay T.A. Haemopoiesis and its regulation at various stages of haemopoietic cell differentiation of bone marrow (review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2012. Vol. 8, № 3. P. 711–719.

Analysis of literature review has presented authors' opinion about regularities of consistent change of haemopoietic cell differentiation steps in bone marrow. Particular attention has been paid to the role of numerous cytokines (stem cell factor, fit-3ligand, interleukine-3, interleukine-4, interleukine-6, interleukine-7, tumor necrosis factor, colony stimulating factors, erythropoietin, thrombopoietin) in mechanisms of myelo-, erythro- and thrombocytopoiesis in the normal conditions. Results of investigation have showed the important significance of blood cytokine profile disturbances in pathogenesis of tumor progression in chronic lymphocytic leukaemia.

Key words: haemopoiesis, regulation, cytokines.

Кровь является исключительно реактогенной системой, характеризующейся разнообразными изменениями клеточного состава, а также растворимых компонентов в ответ на действие патогенных факторов.

Система крови представляет собой производное мезенхимы и включает следующие основные компоненты: кровь и лимфу, органы кроветворения и иммунопоэза, а также клетки крови, эмигрирующие в соединительную ткань, и эпителиальные ткани [1]. Естественно, чрезвычайно важная роль в регуляции гомеостаза периферической крови отводится органам кроветворения, в частности костному мозгу, где в условиях нормы имеют место сохранение динамического равновесия между процессами гемопоэза и распада клеток, а также определенная стадийность дифференцировки элементов миелоидного, лимфоидного, эритроцитарного и мегакариоцитарного рядов.

В последние годы достигнуты определенные успехи в унификации представлений о характере и механизмах процессов гемопоэза в костном мозге, роли цитокинов в гистогенезе элементов крови.

С момента рождения человека развитие первичных полипотентных стволовых клеток и миелопоэз происходят в костном мозге, в то время как лимфопоэз — в тимусе, селезенке и лимфатических узлах. В условиях патологии миелопоэз у взрослого человека может возобновиться в селезенке и печени, повторяя гемопоэз плода.

Как известно, костный мозг является гетерогенной структурой, включающей клетки ретикулярной стромы, кроветворные клетки костного мозга и клетки крови на различных этапах дифференцировки. В свою очередь клетки ретикулярной стромы включают фибробласты, остеобласты, жировые клетки, эндотелиальные клетки [2–5].

У эмбриона человека костный мозг закладывается к концу третьего месяца, но лишь к четвертому месяцу внутриутробного развития в костном мозге появляются лимфоидные элементы, а с пятого месяца возникает дифференцированное костно-мозговое кроветворение с элементами гранулоцитарного, эритроцитарного и мегакариоцитарного рядов. В первой половине внутриутробного периода местом кроветворения являются печень и селезенка.

В костном мозге существуют области так называемого гемопоэтического индуктивного микроокру-

жения, обеспечивающие эритропоэз, лейкопоэз и тромбоцитопоэз за счет продукции ростовых факторов — цитокинов.

Ежедневно у человека обновляется около 100 млрд форменных элементов периферической крови. В гемопоэтической ткани костного мозга гранулоциты и их предшественники составляют около 60%, эритроидные предшественники — 20%, лимфо- и моноциты — около 10%, а недифференцированные и разрушающиеся клетки — также около 10% [1].

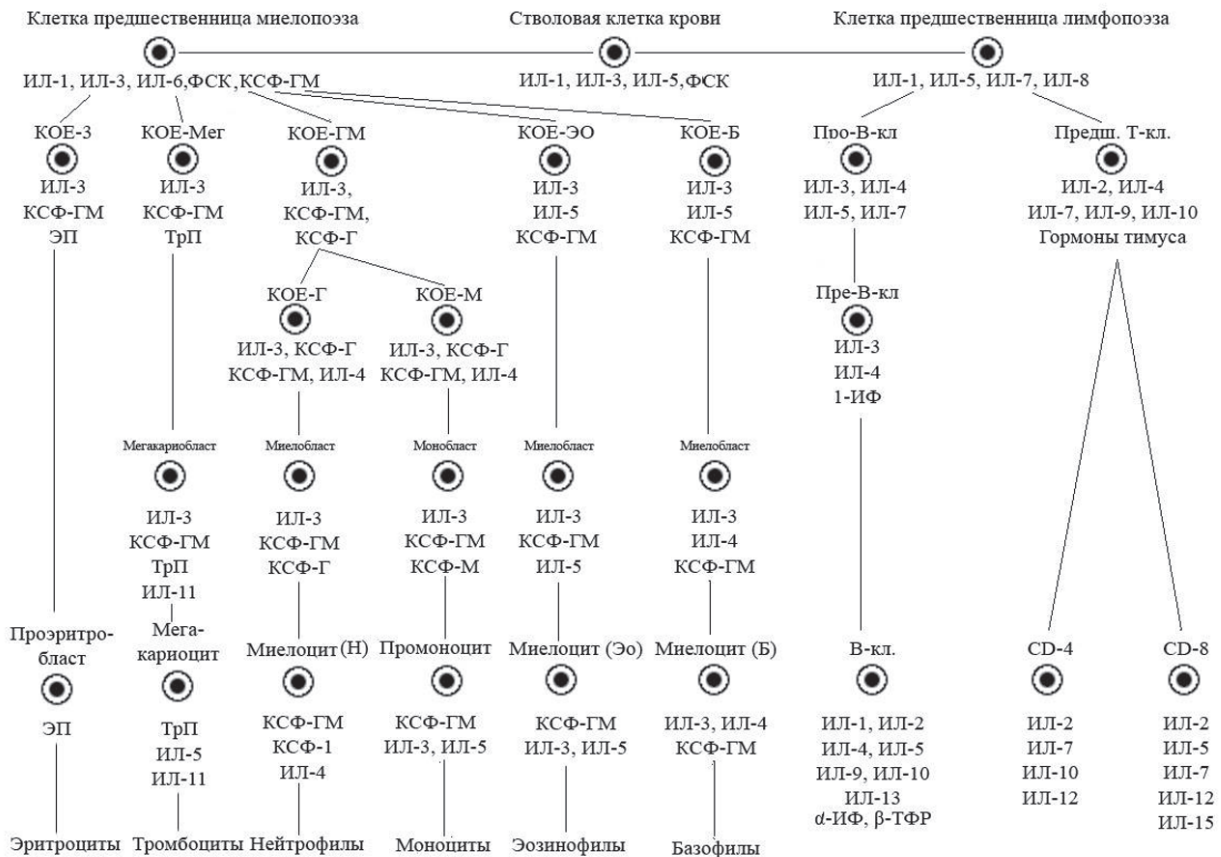
Согласно унитарной теории кроветворения, сформулированной А.А. Максимовым, источником всех линий кроветворения в костном мозге являются «родоначальные клетки». Длительное время не существовало единой терминологии для их обозначения. В настоящее время используют термин «плюрипотентные стволовые клетки» (ППСК), трансформирующиеся в костном мозге в мультипотентные стволовые клетки.

Кроветворная ткань является динамичной постоянно обновляющейся системой, в связи с этим знание кинетики гемопоэза необходимо для понимания патогенеза заболеваний различной этиологии. Гемопоэтические клетки отличаются большим разнообразием структуры и функции, обеспечивающим в процессе их созревания самые разнообразные биологические процессы, такие, как транспорт O_2 , гемостаз, фагоцитоз, иммунитет.

В настоящее время очевидно наличие шести классов дифференцировки клеток периферической крови (схема), причем первые два класса клеток включают плюрипотентные и мультипотентные клетки костного мозга, морфологически не распознаваемые элементы. К III классу относят коммитированные унипотентные клетки-предшественницы, к IV классу относятся бласты — ядросодержащие клетки эритроцитарного, лимфоидного, миелоидного и мегакариоцитарного рядов, V класс — это созревающие клетки. Часть клеток миелоидного ряда (юные и палочкоядерные) уже содержатся в периферической крови, а VI класс — это зрелые клетки крови и костного мозга.

Касаясь более детальной характеристики гемопоэтических клеток костного мозга, следует отметить, что ППСК, являющиеся источником образования клеток крови, составляют 0,01% от всех ядросодержащих клеток костного мозга. Однако этого количества достаточно для восстановления гемопоэза в случаях аплазии и гипоплазии костного мозга. Ранее считалось, что клетки крови происходят из гемоцитобласта — производного гемогистиобласта.

Ответственный автор — Жевак Татьяна Николаевна.
Адрес: 410056, г. Саратов, ул. Бахметьевская, 34/42, кв. 215.
Тел.: +79272261977.
E-mail: zhevakt@rambler.ru



Упрощенная схема регуляции кроветворения (по Алмазову В.А., 1999): ФСК – фактор стволовой клетки, КОЕ – колониеобразующая единица, ИЛ – интерлейкин, КСФ – колониестимулирующий фактор, ИФ – интерферон, ТФР – трансформирующий фактор роста, ЭП – эритропоэтин, ТрП – тромбопоэтин.

ППСК — морфологически не распознаваемая клетка, условно относится к I классу кроветворения, маркерной молекулой этих клеток является CD34, экспрессируемая и эндотелиоцитами сосудов. ППСК относится к категории самоподдерживающихся клеток, способных к митотическому делению до 100 раз в течение своей жизни. Всего у человека примерно $4-400 \times 10^5$ стволовых клеток крови, некоторые из них выходят из костного мозга и обнаруживаются в крови [4–6]. Миграция стволовых клеток усиливается при нарушениях гомеостаза, в частности при гипоксией, радиации, химиотерапии и других стрессорных воздействиях, находится под контролем хемокина CXCL-12, синтезируемого остеокластами, эндотелиальными клетками, клетками стромы. Регуляторами миграции стволовых клеток являются также КСФ-Г и ИЛ-1. Стволовые клетки в покое состоянии выполняют две основные функции: 1) самоподдержание за счет низкого уровня пролиферативной активности; 2) дифференцировку в сторону образования коммитированных предшественников.

Дальнейшая дифференцировка ППСК обеспечивается различными специфическими и неспецифическими механизмами [7]. Авторы различают локальные и длиннодистантные механизмы регуляции. Локальные механизмы регуляции обеспечиваются за счет тканевого, микрососудистого, нервного компонентов и распространяются преимущественно на I и II классы клеток кроветворения в костном мозге. Тканевый компонент регуляции гемопоэза включает межклеточное взаимодействие, а также продукцию клетками соединительной ткани, моноцитарно-ма-

крофагальной, мегакариоцитарной линий, эндотелием различных цитокинов с ростстимулирующим действием. Микрососудистый и нервный компоненты обеспечивают соответственно оксигенацию и трофику стромы и паренхиматозных элементов, а также выход в кровотоки форменных элементов.

Начиная с коммитированных клеток костного мозга, в регуляции гемопоэза доминируют длиннодистантные механизмы, обеспечиваемые различными цитокинами, системой «кейлоны — антикейлоны», гормонами.

Касаясь динамики гемопоэза в костном мозге, следует отметить, что вслед за классом ППСК возникает образование мультипотентной полустволовой клетки, или клетки — предшественницы лимфопоэза, под влиянием фактора стволовой клетки (ФСК), ИЛ-1, ИЛ-6. Параллельно происходит образование из ППСК мультипотентной полустволовой клетки — предшественницы миелопоэза под влиянием ряда цитокинов: ФСК, ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, КСФ-Г [3, 5].

Третьим классом недифференцированных клеток гемопоэза костного мозга являются коммитированные, или унипотентные, клетки. Для лимфоидного ряда — это про-Т- и про-В-лимфоциты, а для миелоидного ряда — это колониеобразующие клетки эозинофильного и базофильного рядов (КOE-Эо, КОЕ-Б), нейтрофильного ряда (КOE-Г), моноцитарного ряда (КOE-М), а также эритроцитарного (КOE-Э) и мегакариоцитарного (КOE-Meg) рядов.

Гемопоэтические клетки III класса — короткоживущие, интенсивно пролиферирующие, идентифицируемые клетки. Регуляторами их пролиферации и

дифференцировки являются цитокины и «специфические» гемопоэтины.

Последними пролиферирующими клетками гемопоэтического ряда являются клетки IV класса — бласты — морфологически и гистохимически распознаваемые элементы (миелобласты, лимфобласты, монобласты, эритробласты). V класс дифференцировки включает созревающие клеточные элементы (для миелоидного ряда это промиелоцит, миелоцит, метамиелоцит, палочкоядерные лейкоциты; для лимфоидного ряда — пре- и про-B- и T-лимфоциты, протоплазмоциты; для эритроцитарного ряда — про-нормоцит, базофильный, полихроматофильный, оксифильный нормоцит, ретикулоцит.

VI класс включает в себя зрелые клетки костного мозга и периферической крови.

Обобщенные данные о регуляции гемопоэза представлены нами ранее в ряде публикаций [8]. Касаясь кинетики гемопоэза, следует отметить, что для делящихся клеток-предшественниц митотический цикл, помимо митоза, включает фазу G_1 , во время которой происходит подготовка гемопоэтических клеток к синтезу ДНК, а далее S-фазу, характеризующуюся удвоением количества ДНК, и фазу G_2 , включающую период подготовки к митотическому делению. Продолжительность митотического цикла для морфологически не распознаваемых клеток-предшественниц составляет в среднем около 20 часов.

Относительно регуляции гемопоэза необходимо отметить по крайней мере два его варианта — конститутивный и индуцированный гемопоэз. Конститутивный гемопоэз регулируется цитокинами и межклеточным взаимодействием и осуществляется в особых зонах скопления стволовых клеток. Часть стволовых клеток, медленно размножаясь, мигрирует в другие зоны костного мозга, где и дифференцируется. Индуцированный гемопоэз возможен при нарушениях гомеостаза при различных стрессорных воздействиях (гипоксия, интоксикация, ионизирующая радиация) и регулируется в основном КСФ-Г, ИЛ-1, ФСК [9].

Согласно данным литературы, важнейшими стимуляторами пролиферации и дифференцировки клеток гранулоцитарного и моноцитарного рядов оказываются колониестимулирующие факторы (КСФ). Последние являются пептидами, продуцируемыми у человека моноцитарно-макрофагальными клетками крови различных тканей, в частности костного мозга, а также лимфоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами, тучными клетками на фоне антигенной стимуляции. Наиболее изучены мульти-КСФ (ИЛ-3), гранулоцитарно-макрофагальный КСФ (КСФ-ГМ), макрофагальный КСФ (КСФ-М), гранулоцитарный КСФ (КСФ-Г). Усиление лейкопоэза возникает под влиянием провоспалительных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, а также под влиянием ряда медиаторов воспаления, в частности лейкотриенов V_4 , C_4 , а также ФСК, вырабатываемого клетками микроокружения стволовых клеток. Универсальными стимуляторами гранулоцитарно-моноцитарного лейкопоэза являются гормоны адаптации: катехоламины, глюкокортикоиды, реализующие свои эффекты на костный мозг через усиление образования КСФ и интерлейкинов. К числу стимуляторов лейкопоэза относятся также витамин B_{12} , аскорбиновая кислота, фолиевая кислота, железо. Подавление костно-мозгового кроветворения возможно под влиянием ряда медиаторов воспаления, таких, как простагландины E_1 , E_2 , ИЛ-10, ИЛ-13, ФНО- α , трансформирующий фактор роста

бета (ТФР- β), а также лактоферрина и кислого изоферритина [8, 10, 11].

Регуляция пролиферации и дифференцировки лимфоцитов находится под влиянием цитокинов, интенсивно образующихся на фоне воздействия различных антигенов инфекционной и неинфекционной природы лимфоцитами и моноцитами, в частности ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, blastогенного и митогенного факторов. Классическими ингибиторами лимфопоэза являются гормоны адаптации: АКТГ, глюкокортикоиды, индуцирующие развитие реакции апоптоза и цитолиза в лимфоидной ткани.

Стимуляторами эритропоэза являются эритропоэтин, гормоны аденогипофиза (АКТГ, ТТГ, ГТГ, СТГ), глюкокортикоиды, андрогены, гормоны щитовидной железы, витамин B_{12} , витамин С, фолиевая кислота, железо.

Активация тромбоцитопоэза возникает под влиянием КСФ мегакариоцитов, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-9, ИЛ-11, тромбопоэтина, вырабатываемого преимущественно в печени и почках.

Таким образом, в последние годы важная роль в регуляции гемопоэза отводится цитокинам. Классификация цитокинов, особенности их локального и системного действия приведены в ряде работ [10–14].

В данной работе предпринята попытка проанализировать молекулярно-клеточные механизмы регуляции цитокинами гемопоэза на различных стадиях дифференцировки клеточных элементов в костном мозге.

Как известно, цитокины — это группа полипептидных медиаторов, участвующих в формировании и регуляции адаптивных реакций организма. Термин «цитокины» предложен S. Cohen в 1974 г. [15], однако история изучения цитокинов началась в 40-е гг. XX в., когда впервые были описаны эффекты кахексина, а затем доказана его идентичность ФНО.

В настоящее время в системе цитокинов идентифицировано около 200 полипептидных веществ, обладающих рядом общих биохимических и функциональных характеристик. К ним относят плейотропность и взаимозаменяемость биологического действия, отсутствие антигенной специфичности, индуцибельный процесс синтеза, существование отрицательных обратных связей с уровнем простагландинов, глюкокортикоидов в крови. Биологические эффекты цитокинов опосредуются через «специфические» рецепторные трансмембранные гликопротеиновые комплексы, состоящие из нескольких высокоаффинных и низкоаффинных субъединиц. При этом высокоаффинные рецепторы реагируют лишь с определенным цитокином, а низкоаффинные — с различными, обеспечивая их взаимозаменяемость. Кроме того, на мембранах клеток существуют групповые рецепторы, обеспечивающие устранение избытка цитокинов [9–12, 14].

Рецепторы цитокинов могут быть в растворенной форме и, тем не менее, связывать лиганды [16]. Биологическая активность цитокинов реализуется при участии различных внутриклеточных систем в соответствии с морфофункциональными особенностями клеточной мишеней [17, 18]. Митогенное действие, связанное с активацией синтеза ДНК в различных гемопоэтических клетках, реализуется с участием с-Мус, m-TOR, Cdk. Дифференцировочный сигнал, приводящий к выбору терминальной дифференцировки клеток, осуществляется с участием внутриклеточных белков STAT (сигнальные трансдукторы и активаторы транскрипции), G-белки участвуют в передаче

сигнала от хемокинов, что приводит к усилению миграции и адгезии клеток в зоне воспалительного процесса [10, 11].

В последние годы стало очевидным значение Toll-белков — рецепторов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов и соответственно за активацию гемопоэза на фоне антигенной стимуляции при инфекциях различной этиологии. Среди 12 известных Toll-белков существует определенная селективность в узнавании бактериальных антигенов [19].

До настоящего времени нет единого принципа классификации цитокинов. Согласно одной из классификаций выделяют следующие группы цитокинов:

- интерлейкины, обеспечивающие медиаторное межклеточное взаимодействие в иммунной системе;
- факторы некроза опухоли, обладающие цитотоксическим и регуляторным действием;
- колониестимулирующие факторы — факторы роста и дифференцировки гемопоэтических клеток;
- хемокины — хемоаттрактанты для лейкоцитов;
- факторы роста, регулирующие рост, дифференцировку и функциональную активность клеток различной тканевой принадлежности (факторы роста фибробластов, эндотелиальных клеток, эпидермиса, тромбоцитов, трансформирующие факторы роста).

По данным ряда авторов [11–14], в регуляции гемопоэза участвуют следующие цитокины: ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-11, ИЛ-12, ИЛ-13, ИЛ-14.

По характеру участия в гемопоэзе цитокины условно делят на две группы: 1) цитокины, регулирующие конститутивный и индуцированный гемопоэз, которые включают ФСК, КСФ-Г, КСФ-М, КСФ-ГМ, ИЛ-3, тромбопоэтин (ТрП), ИЛ-11, эритропоэтины (ЭП) и провоспалительные цитокины: ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, ИЛ-3, КСФ-ГМ. Последние стимулируют пролиферацию и дифференцировку всех клеток — предшественниц миелоидного ряда на ранних этапах их развития; 2) специфические цитокины, под контролем которых находятся более дифференцированные клетки. Так, тип созревания эритроцитов контролируется ЭП, тромбоцитов — ТрП и ИЛ-11, созревание предшественников лимфоцитов находится под контролем ИЛ-4 и ИЛ-5. Созревание лимфоидного ростка кроветворения контролирует также ИЛ-7 — ростовой фактор для Т- и В-лимфоцитов.

В зависимости от структуры клеток-мишеней цитокины делят на 3 группы:

- 1) цитокины, влияющие в основном на стволовые клетки, — ФСК (kit-ligand), fit-3 лиганд;
- 2) цитокины, обладающие широким спектром биологической активности, направленной на стволовые клетки, коммитированные предшественники и зрелые клетки нескольких ростков кроветворения — КСФ-ГМ, ИЛ-3;
- 3) местно-специфические цитокины, действующие главным образом на клетки определенного ростка: КСФ-Г (гранулоцитарного ростка), КСФ-М (моноцитарного ростка), ИЛ-3 (мульти-КСФ), ТрП (тромбоцитарного ростка), ЭП (эритроцитарного ростка), ИЛ-5 стимулирует конечные стадии образования эозинофилов.

Цитокины, участвующие в гемопоэзе, могут быть разделены по строению их рецепторов на 3 группы:

- 1) гемопоэтические рецепторы I класса: ТрП, ЭП, КСФ-Г, КСФ-ГМ и другие;
- 2) иммуноглобулиноподобные рецепторы с внутриклеточной тирозин-киназной активностью: ФСК (kit-ligand), fit-3-ligand, КСФ-М;

3) рецепторы с общей β -субъединицей: КСФ-ГМ, ИЛ-3, ИЛ-5;

4) рецепторы с общей γ -субъединицей: ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-15, ИЛ-21 и другие.

Цитокины, регулирующие созревание и функции лимфоцитов. Цитокины, участвующие в регуляции всех стадий антигеннезависимой дифференцировки лимфоцитов, включают ФСК, fit-3-ligand, хемокин, SDF-1, ИЛ-7, цитокины семейства ФНО, Fas-лиганд, CD30-лиганд. Начальные стадии дифференцировки всех лимфоцитов в костном мозгу находятся под контролем ФСК, fit-3-лиганд. Последующие этапы дифференцировки связаны с ИЛ-7.

В настоящее время очевидна определяющая роль цитокинов в регуляции костно-мозгового кроветворения, в частности ФСК, КСФ-Г, КСФ-М, КСФ-ГМ, а также ИЛ-3 или мульти-КСФ, регулирующих дифференцировку и созревание практически всех ростков кроветворения [14]. К настоящему моменту для многих цитокинов определены структура и биологические свойства.

Далее приведены особенности биологических эффектов некоторых из указанных цитокинов, влияющих на процессы роста и дифференцировки гемопоэтических клеток костного мозга.

Фактор стволовых клеток (ФСК). ФСК — ростовой фактор для гемопоэтических стволовых клеток, образование которого детерминировано геном 12-й хромосомы (q22-q24). Биологическая активность ФСК проявляется в виде растворимой и мембранно-связанной форм. Трансмембранный белок состоит из 273 аминокислотных остатков, растворимая форма представлена нековалентно-связанным димером.

Рецептор ФСК, c-kit, обозначается как CD117, его связывание с ФСК приводит через ряд промежуточных реакций к активации протеинкиназы С и yak^2/STAT пути клеточной активации [20]. ФСК интенсивно синтезируется в разных тканях плода, а в постнатальном периоде в фибробластах, эндотелиоцитах, недифференцированных стромальных клетках.

В организме человека ФСК оказывает интенсивное стимулирующее влияние на тучные клетки, пролиферацию предшественников Т- и В-лимфоцитов, интраэпителиальных $\gamma\delta$ -лимфоцитов.

ФСК стимулирует CD34+ стволовые клетки человека и в сочетании с ИЛ-3, КСФ-Г, КСФ-ГМ усиливает формирование гранулоцитарно-макрофагальных и эритроцитарных колоний, предшественников тучных клеток [14, 21].

Fit-3-лиганд. Другим стимулятором гемопоэза в костном мозге является Fit-3-лиганд. Fit-3-лиганд, взаимодействующий с тирозинкиназными рецепторами. Подобно ФСК и КСФ-М, Fit-3-лиганд продуцируется стромальными клетками, клетками эндотелия и Т-лимфоцитами, а его рецептор экспрессируется на ранних гемопоэтических клетках — предшественниках миеломоноцитарного ряда и на пре-В-лимфоцитах.

Эффекты fit-3-лиганда на костно-мозговые клетки усиливаются цитокинами ИЛ-3 и КСФ-ГМ [22]. Комбинация ФСК и Fit-3-лиганда значительно усиливает пролиферацию костно-мозговых стволовых клеток. Рекombинантный fit-3-лиганд стимулирует пролиферацию CD34+ стволовых клеток костного мозга человека, а также ранних гемопоэтических клеток-предшественниц. Однако его эффекты слабее, чем у ФСК-ГМ.

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (КСФ-Г). Образование КСФ-Г детерминировано

геном хромосомы 17 у человека [23]. Зрелый цитокин имеет глобулярную структуру с ММ 18,6 кДа, синтезируется моноцитами, фибробластами, эндотелием, стромальными клетками [14], а далее поступает в системный кровоток и в костный мозг. Рецепторы цитокина экспрессируются на клетках миеломоноцитарного ростка кроветворения от миелобластов до зрелых гранулоцитов, а также на некоторых клетках моноцитарного ростка. Продукция КСФ-Г стимулируется вовлечением провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ФНО, бактериальных эндотоксинов. Биологическое действие КСФ-Г связано с ускорением пролиферации и созревания ранних предшественников гранулоцитов, усилением фагоцитарной активности нейтрофилов, их кислородзависимого киллинга и антителонезависимой цитотоксичности, продукцией зрелыми нейтрофилами ИЛ-8 и активацией хемотаксиса под влиянием ИЛ-8.

КСФ-Г после стимулирующего влияния на гемопоэз в условиях воспаления, инфекции, оказывает активирующее влияние на продукцию ИЛ-4, ИЛ-10, стимулирует Th^2 , усиливает гуморальное звено иммунитета, обеспечивает антибактериальную защиту организма.

Макрофагальный колониестимулирующий фактор (КСФ-М). Макрофагальный колониестимулирующий фактор КСФ-М продуцируется стромальными клетками костного мозга, фибробластами, моноцитами, макрофагами, гепатоцитами, эндотелием, гладкомышечными клетками. КСФ-М кодируется геном, расположенным на коротком плече первой хромосомы в зоне p13-p21 [24]. Мономер КСФ-М состоит из 256 аминокислот, существует в виде растворимой и мембранно-связанной формы.

Рецепторы М-CSF относятся к семейству рецепторов ростовых факторов, кодируются протоонкогеном *c-fms*, экспрессируются на всех клетках моноцитарного ряда, гладкомышечных клетках и на трофобласте.

Ген КСФ-М во многих клетках экспрессируется конститутивно, усиление синтеза цитокина возникает под влиянием ИЛ-10, ФНО- α , КСФ-ГМ, прогестероном, ИЛ-4 [25].

КСФ-М стимулирует пролиферацию, дифференцировку клеток — предшественниц моноцитарного ряда, вызывает развитие моноцитоза, тромбоцитопении, иногда нейтропении, повышает противоопухолевую антителозависимую цитотоксичность моноцитов и антибактериальную активность клеток моноцитарно-макрофагального ряда.

Гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (КСФ-ГМ). КСФ-ГМ — ростовой фактор, он синтезируется в условиях нормы в незначительных количествах, а при воспалении различного генеза интенсивность синтеза возрастает под влиянием бактериальных эндотоксинов, провоспалительных цитокинов.

Зрелый КСФ-ГМ имеет ММ 14,5 кДа, состоит из 127 аминокислотных остатков. Интенсивное гликозилирование КСФ-ГМ в процессе синтеза приводит к увеличению его ММ и синтетической биологической активности [14].

Рецепторы КСФ-ГМ обладают высокой аффинностью связывания лиганда.

Послесвязывания КСФ-ГМ с рецепторами активируется MAP-киназа, Src-киназа и фосфатидилинозитол-3-зависимая киназа, киназа Jak-2.

Биологическая активность КСФ-ГМ направлена на стимуляцию и дифференцировку миеломоноци-

тарных предшественников гемопоэза, колоний мегакариоцитов, а также на усиление функциональной активности нейтрофилов, эозинофилов, моноцитов за счет стимуляции хемотаксиса, адгезии, продукции активных форм кислорода [26].

КСФ-ГМ вызывает усиление антигенпрезентирующей функции моноцитов, цитотоксичности моноцитов в отношении опухолевых клеток.

Эритропоэтин (ЭП). Ген ЭП находится на хромосоме 7 (11q-22q). Зрелый ЭП состоит из 165 аминокислотных остатков, имеет ММ 18000 кДа, гликозилирование может приводить к образованию нескольких биологически активных форм ЭП с ММ до 30000 кДа [27].

Основным местом синтеза ЭП у взрослого человека являются интерстициальные фибробластоподобные клетки почек в области перитубулярных капилляров, 10–15% ЭП синтезируются гепатоцитами и эпителием, окружающим центральные вены печени. В мозге, плаценте, селезенке и легких синтезируется лишь незначительное количество ЭП.

Подавляют продукцию ЭП и эритропоэз ФНО- α , ИЛ-1, интерферон-гамма (ИФ- γ). Связывание ЭП с рецепторами клеток мишени приводит к активации тирозин-киназы Jak², MAR-киназы и других ферментов [28]. Рецепторы ЭП не экспрессируются на ППСК, клетках-предшественниках и на ранних предшественниках клеток эритроцитарного ряда, а также на ретикулоцитах и эритроцитах. ЭП стимулирует пролиферацию и дифференцировку КОЕ-Э. Действие ЭП постепенно прекращается на стадии дифференцировки нормобластов.

К числу биологических эффектов ЭП относится стимуляция образования фактора роста сосудистого эндотелия и соответственно ангиогенеза, а также торможения апоптоза клеток за счет активации bcl-2 и инактивации киназ. В связи с этим следует отметить, что рецепторы ЭП экспрессируются не только на клетках эритроидного ряда костного мозга, но и на эндотелии, гладких мышцах, клетках почек, слизистой желудочно-кишечного тракта.

Тромбопоэтин (ТрП). ТрП — это ростовой фактор мегакариоцитов и созревания тромбоцитов, в связи с чем синонимом ТрП является мегакариоцитарный ростовой и дифференцировочный фактор.

Ген ТрП человека кодирует полипептид с ММ 35,5 кДа, подвергающийся активному гликозилированию в области С-конца, потере аминокислотных остатков и снижению ММ. Однако при этом активность ТрП может возрастать, что обнаружено у 14-членного пептидного агониста ТрП [29].

Основными местами продукции ТрП являются печень, почки, селезенка. Рецепторы ТрП экспрессируются на стволовых клетках (CD34+), коммитированных предшественниках, мегакариоцитах и зрелых тромбоцитах, но отсутствуют на гранулоцитах, моноцитах, лимфоцитах.

Клетками-продуцентами ТрП являются фибробласты, эндотелиоциты, гладкомышечные элементы, возможно, и мегакариоциты, и тромбоциты. При активации тромбоцитов освобождаются большие концентрации ТрП.

Эффекты ТрП заключаются в ускорении созревания предшественников тромбоцитопоэза, усиливаются гемопоэтическими ростовыми факторами ФСК, Fit-3-лигандом и ИЛ-3 [30]. ТрП не влияет на агрегационную способность тромбоцитов и высвобождение биологически активных веществ.

Важная роль в процессе дифференцировки и пролиферации лимфоцитов отводится системе цито-

кинов, в частности ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-10, ФНО- α , краткая характеристика биологического действия которых представлена далее.

Интерлейкин-3 (ИЛ-3). ИЛ-3 — мульти-КСФ стимулирует развитие гранулоцитарного, моноцитарного, мегакариоцитарного и эритроидного ростков кроветворения. Ген ИЛ-3 расположен на хромосоме 5 (q22-31). Зрелый ИЛ-3 состоит из 133 аминокислотных остатков, имеет ММ 15,1 кДа. Рецепторы ИЛ-3 экспрессируются на миеломоноцитарных клетках-предшественниках гемопоэза, а также на зрелых моноцитах, базофилах и эозинофилах. Указанный цитокин интенсивно продуцируется Т-лимфоцитами, НК-клетками, тучными клетками, в меньшей степени неактивными макрофагами, эпителиальными клетками на фоне воспалительного процесса различного генеза.

Действие ИЛ-3 затрагивает гемопоэтические клетки на ранних этапах развития, начиная со стволовой клетки, ИЛ-3 стимулирует пролиферацию предшественников В-лимфоцитов, функциональную активность зрелых лейкоцитов, моноцитов, усиливает цитотоксичность макрофагов в отношении опухолевых и бактериальных клеток, стимулирует дифференцировку базофилов, эозинофилов, пролиферацию эндотелиоцитов, экспрессию адгезивных молекул ELAM-1 [12–14].

Интерлейкин-4 (ИЛ-4). Одним из важных факторов роста, стимуляции активности и дифференцировки В- и Т-систем лимфоцитов является ИЛ-4, основными продуцентами которого являются Т-лимфоциты-хелперы II типа, базофилы, тучные клетки, а в меньшей степени цитотоксические Т-лимфоциты и эозинофилы. Сигналом для экспрессии генов ИЛ-4 в Т-лимфоцитах служит их антигенная активация через Т-клеточный антигенный рецептор. Различают два типа рецепторов для ИЛ-4, один из которых сформирован специфической субъединицей ИЛ-4R α в сочетании с γ -цепью рецептора ИЛ-2. Второй тип рецептора для ИЛ-4 включает субъединицу ИЛ-4R α в сочетании с ИЛ-13R α 1 [31].

ИЛ-4 является типичным плейотропным цитокином с широким спектром биологической активности, охватывающим многие типы лимфоидных клеток, одним из главных регуляторов развития аллергических реакций, ростовым фактором для базофилов, эозинофилов, тучных клеток. В то же время биологическая активность ИЛ-4 проявляется в роли одного из основных негативных регуляторов развития реакций клеточного иммунитета. Обращает на себя внимание обнаруженное нами прогрессирующее возрастание содержания ИЛ-4 в крови больных с ХЛЛ, достигающее максимума на терминальной стадии развития патологии [32, 33].

Интерлейкин-6 (ИЛ-6). ИЛ-6 открыт как один из медиаторов межклеточного взаимодействия Т- и В-лимфоцитов. Обнаружено существование двух рецепторных трансмембранных субъединиц для ИЛ-6, одна из которых специфически связывает ИЛ-6, а вторая субъединица (gp130) является общей для нескольких цитокинов: ИЛ-6, ИЛ-11, ИЛ-31 и ряда других [34].

ИЛ-6 синтезируется многими видами клеток, участвующих в инициации и регуляции иммунного ответа Т-лимфоцитами, моноцитами и макрофагами, эндотелиальными и гладкомышечными клетками, фибробластами. Экспрессия гена ИЛ-6 возникает на фоне воздействия бактериальных и вирусных антигенов, а также провоспалительных цитокинов. Основ-

ными проявлениями биологической активности ИЛ-6 в организме человека являются стимуляция пролиферации активированных антигеном В-лимфоцитов, а также активация пролиферации Т-лимфоцитов, гранулоцитарного ростка кроветворения и усиления активности мульти-КСФ.

Обращает на себя внимание резкое возрастание содержания в крови ИЛ-6 уже на ранней стадии ХЛЛ, остающегося стабильно высоким на II, III и терминальной стадиях развития заболевания [34].

Интерлейкин-7 (ИЛ-7). ИЛ-7 синтезируется клетками стромы костного мозга, стимулирует пролиферацию предшественников В-лимфоцитов и ранних миелоцитов. Ген ИЛ-7 расположен на хромосоме 8q-12–13. Зрелый цитокин имеет ММ около 17 кДа, состоит из 152 аминокислотных остатков, в процессе N-гликозилирования и присоединения 34 углеводных остатков ММ активного ИЛ-7 достигает 25 кДа.

Конститутивный синтез ИЛ-7 в небольших количествах обеспечивается стромальными клетками костного мозга эпителием тимуса, селезенки, кератиноцитами и клетками фетальной печени [9–12].

ИФ усиливает синтез ИЛ-7 в несколько раз. Рецептор ИЛ-7 состоит из двух субъединиц: α -цепи, специфичной только для ИЛ-7, и γ -цепи, выполняющей роль рецепторной субъединицы для ИЛ-2, ИЛ-7, и еще нескольких цитокинов. После связывания рецептора лигандом возникает активация сигнального пути, обеспечиваемого молекулами Jak/Stat, MEK/Erk и P13K/Akt.

Проведение сигнала с участием P13K/Akt ведет к индукции молекул bcl-2 и Mcl-1 и антиапоптотическому действию ИЛ-7. ИЛ-7 может вызывать подобные эффекты при остром Т-клеточном лимфобластном лейкозе, способствуя пролиферации опухолевых клеток.

Первые данные, свидетельствующие о способности ИЛ-7 усиливать пролиферацию про-В- и пре-В-лимфоцитов, опубликованы A. Namen et al., 1988 [35]. Позже было показано, что ИЛ-7 усиливает пролиферацию пре-В-лимфоцитов синергично с ФСК и fit-3-лигандом. ИЛ-7 стимулирует пролиферацию В-лимфоцитов.

ИЛ-7 — ростовой фактор не только для ранних предшественников Т-лимфоцитов, которые затем могут дифференцироваться в зрелые Th, Tc под влиянием других дифференцировочных факторов, но и для клеток поздних стадий дифференцировки Т-лимфоцитов. ИЛ-7 не обладает прямой митогенной активностью, а выступает в роли костимулятора при антигеном воздействии на Т-систему лимфоцитов. ИЛ-7 усиливает продукцию ИФ- γ и ИЛ-4, действует синергично с ИЛ-12.

Результаты проведенного нами комплексного обследования больных с ХЛЛ позволили обнаружить стабильное возрастание содержания в крови ИЛ-7 в динамике заболевания, что свидетельствует о важной патогенетической значимости указанного цитокина в механизмах гиперпролиферации В-системы лимфоцитов [32, 33].

Таким образом, обнаруженный нами факт резкого возрастания содержания в крови больных ХЛЛ ИЛ-4, ИЛ-6 и ИЛ-7, коррелирующего со стадиями развития заболевания, свидетельствует о важной роли данных цитокинов в регуляции гемопоэза не только в условиях нормы, но и в развитии онкогематологической патологии.

Резюмируя в целом данные литературы, следует отметить чрезвычайно важную роль цитокиновых сиг-

налов в процессах дифференцировки и пролиферации гемопоэтических клеток костного мозга [36–43]. Сравнительная оценка цитокиновой регуляции гемопоэза, в частности лимфопоэза, в норме и при хроническом лимфолейкозе свидетельствует о чрезвычайной трудности объективного анализа значения нарушения продукции и метаболизма одного какого-то цитокина в расстройствах гемопоэза, поскольку в ряде случаев дефицит того или иного цитокина компенсируется за счет синергизма действия других цитокинов. В то же время, учитывая плейотропность эффектов цитокинов, следует отметить возможность развития различного биологического действия в зависимости от морфофункциональных особенностей клеток-мишеней.

Костно-мозговое кроветворение и клеточный состав периферической крови, как и гормональный баланс организма, цитокиновый профиль крови, обладают чрезвычайно высокой реактенностью и, соответственно, характеризуются различными динамическими сдвигами в условиях нормы и патологии, обеспечивая развитие реакций адаптации или дезадаптации на фоне действия физиологических или патологических раздражителей.

Библиографический список

1. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Механизмы развития болезней и синдромов. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2002. 507 с.
2. Руководство по гематологии: в 2 т. Т. 1 // под ред. А. И. Воробьева. М.: Медицина, 1985. 448 с.
3. Гематология детского возраста: рук-во для врачей // под ред. Н. А. Алексеева. СПб.: Гиппократ, 1998. 544 с.
4. Гаврилов О. К., Козинец Г. И., Черняк Н. Б. Клетки костного мозга и периферической крови. М.: Медицина, 1985. 288 с.
5. Шиффман Ф. Дж. Патология физиология крови // пер. с англ. М.: СПб.: Бином, Невский Диалект, 2000. 448 с.
6. Алмазов В. А., Петрищев Н. Н., Шляхто Е. В. Клиническая патофизиология. М.: ВУНМЦ, 1993. 464 с.
7. Патология физиология / под ред. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. Т. 2. М.: МЕДпресс. 2000. 528 с.
8. Патология физиология / под ред. В. В. Моррисона, Н. П. Чесноковой. Саратов: Изд-во СГМУ, 2008. 664 с.
9. Driessen R., Johnston H., Nisson S. Membrane bound stem cell factor is a key regulator in initial lodgment of stem cells within the endosteal marrow region // *Exp. Hematol.* 2003. Vol. 31. P. 1284–1291.
10. Симбирцев А. С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма // *Цитокины и воспаление.* 2002. Т. 1, № 1. С. 9–17.
11. Симбирцев А. С. Цитокины: классификация и биологические функции // *Цитокины и воспаление.* Т. 3, № 2. 2004. С. 16–23.
12. Кадагидзе З. Г. Цитокины // *Практическая онкология.* 2003. Т. 4, № 3. С. 131–139.
13. Телетаева Г. М. Цитокины и противоопухолевый иммунитет // *Практическая онкология.* 2007. Т. 8, № 4. С. 211–218.
14. Кетлинский С. А., Симбирцев А. С. Цитокины. СПб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2008. 552 с.
15. Cohen S., Biguzzi P., Vochida T. Similarities of cell function in cell mediated immunity and antibody production // *Cell. Immunol.* 1974. Vol. 12. P. 150–159.
16. Fernandez B. R., Chielton P., Ma V. Soluble cytokine receptors: their roles in immunoregulation, disease and therapy // *Adv. Immunol.* 1996. Vol. 63. P. 269–236.
17. Heim M. The Jak STAT pathway: specific signal transduction from the cell membrane to the nucleus // *Eur. J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 26. P. 1–12.
18. Jhle J., Witthuhn B., Quelle F. Signaling through the hematopoietic cytokine receptors // *Ann. Rev. Immunol.* 1995. Vol. 13. P. 369–398.
19. Brightbill H., Modlin R. Toll like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response // *Immunology.* 2000. Vol. 101. P. 1–10.
20. Linnekin D. Early signaling pathways activated by c-Kit in hematopoietic cells // *J. Biochem. Cell. Biol.* 1999. Vol. 31. P. 1053–1074.
21. Facon T., Harousseau J., Maloisel F. Stem cell factor in combination with filgrastim after chemotherapy improves peripheral blood progenitor cell yield and reduces aphaeresis requirements in multiple myeloma patients a randomized controlled trial // *Blood.* 1999. Vol. 94. P. 1218–1225.
22. Koller M., Oxeuder M., Brott D. Fit-3-ligand is more potent than c-kit for the synergistic stimulation of ex vivo hematopoietic cell expansion // *J. Hematother.* 1996. Vol. 5. P. 449–459.
23. Platzar E. Human hematopoietic growth factors // *Eur. J. Haematol.* 1989. Vol. 42. P. 1–15.
24. Morris S., Valentine M., Shapiro D. Reassignment of the human CSF-1 gene to chromosome 1p13-p21 // *Blood.* 1991. Vol. 78. P. 2013–2020.
25. Besse A., Trimoreau F., Plarolan V. Effect of cytokines and growth factor on the M-CSF secretion by human bone marrow stromal cells // *Cytokine.* 2000. Vol. 12. P. 522–525.
26. Lindeman A., Rieder D., Oster W. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces cytokine secretion by human polymorphonuclear leukocytes // *J. Clin. Invest.* 1989. Vol. 83. P. 1308–1314.
27. Lin F., Suggs S., Lin C. Cloning and expression of the human erythropoietin gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1985. Vol. 82. P. 7580–7584.
28. Zhuang H., Patel S., He C. Inhibition of erythropoietin-induced mitogenesis by a Kinase-deficient form of Jak-2 // *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269. P. 21411–21414.
29. Linker C. Thrombopoietin in the treatment of acute myeloid leukemic and in stem cell transplantation // *Hematol.* 2000. Vol. 37. P. 35–40.
30. Kaushansky K., O'Hara P., Berkner K. Genomic cloning characterization and multiline age growth promoting activity of human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1986. Vol. 83. P. 2140–2146.
31. Brown M., Hurul I. Function of IL-4 and control of its expression // *Crif. Rer. Immunol.* 1997. Vol. 17. P. 1–32.
32. Закономерности изменения цитокинового профиля крови при хроническом лимфолейкозе различной степени тяжести / Т. Н. Жевак, Н. П. Чеснокова, Т. В. Шелехова [и др.] // *Фундаментальные исследования.* 2011. № 10. С. 65–69.
33. Особенности изменения цитокинового профиля крови при хроническом лимфолейкозе / Жевак Т. Н., Чеснокова Н. П., Шелехова Т. В. [и др.] // *Актуальные проблемы медицинской науки и образования: сб. тр. III межрегион. науч. конф. / под ред. проф. А. Н. Митрошина. Пенза: Изд-во ПГУ.* 2011. С. 93–94.
34. IL-6 trans-signalling: the in vitro consequences / Jones S., Richards P., Scheller J. [et al.] // *I. Interferon Cytokine Res.* 2005. Vol. 25. P. 241–253.
35. Stimulation of B-cell progenitor by cloned murine interleukin-7 / Namen A., Lupton S., Hjemid K. [et al.] // *Nature.* 1988. Vol. 333. P. 571–573.
36. Кардиология. Гематология // под ред. Н. А. Буни; пер. с англ. под ред. В. И. Маколкина. М.: ООО «Риу Элсивер», 2009. С. 288–289.
37. Козлов В. А. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор: физиологическая активность, патофизиологическая и терапевтические проблемы. 2004. Т. 3, № 2. С. 3–15.
38. Ляшенко А. А., Уваров В. Ю. К вопросу о систематизации цитокинов // *Успехи современной биологии.* 2001. Т. 121, № 6. С. 589–603.
39. Серебренникова С. Н., Селинский И. Ж. Роль цитокинов в воспалительном процессе // *Сибирский медицинский журнал.* 2008. № 8. С. 5–8.
40. Фрейдлин И. С. Паракринные и аутокринные механизмы цитокиновой иммунорегуляции // *Иммунология.* 2001. № 5. С. 4–7.
41. Ярилин А. А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и патологии. 1997. № 5. С. 7–14.
42. Wang T., Langley K., Gourley W. SCF can regulate the activation and expansion of murine intraepithelial lymphocytes // *Cytokine.* 2000. Vol. 12. P. 272–280.
43. Oppenheim Y., Feldman M. *Cytokine Reference.* London: Academic Press, 2000. P. 2015–2016.

Translit

1. Zajchik A. Sh., Churilov L. P. *Mehanizmy razvitiya boleznij i sindromov*. SPb.: JeLBI-SPb, 2002. 507 s.
2. Rukovodstvo po gematologii: v 2 t. T. 1 // pod red. A. I. Vorob'eva. M.: Medicina, 1985. 448 s.
3. *Gematologija detskogo vozrasta: ruk-vo dlja vrachej* // pod red. N. A. Alekseeva. SPb.: Gippokrat, 1998. 544 s.
4. Gavrilov O. K., Kozinec G. I., Chernjak N. B. *Kletki kostnogo mozga i perifericheskoj krovi*. M.: Medicina, 1985. 288 s.
5. Shiffman F. Dzh. *Patofiziologija krovi* // per. s angl. M.; SPb.: Binom, Nevskij Dialekt, 2000. 448 s.
6. Almazov V. A., Petriev N. N., Shljahto E. V. *Klinicheskaja patofiziologija*. M.: VUNMC, 1993. 464 s.
7. *Patofiziologija* / pod red. A. I. Volozhina, G. V. Porjadina. T. 2. M.: MEDpress. 2000. 528 s.
8. *Patofiziologija* / pod red. V. V. Morrisona, N. P. Chesnokovoj. Saratov: Izd-vo SGMU, 2008. 664 s.
9. Driessen R., Johnston H., Nisson S. Membrane bound stem cell factor is a key regulator in initial lodymat of stem cells within the endosteal marrow region // *Exp. Hematol.* 2003. Vol. 31. P. 1284–1291.
10. Simbircev A. S. Citokiny — novaja sistema reguljacii zavitnyh reakcij organizma // *Citokiny i vospalenie*. 2002. T. 1, № 1. S. 9–17.
11. Simbircev A. S. Citokiny: klassifikacija i biologicheskie funkcii // *Citokiny i vospalenie*. T. 3, № 2. 2004. C. 16–23.
12. Kadagidze Z. G. Citokiny // *Prakticheskaja onkologija*. 2003. T. 4, № 3. S. 131–139.
13. Teletaeva G. M. Citokiny i protivopuuholevyj immunitet // *Prakticheskaja onkologija*. 2007. T. 8, № 4. S. 211–218.
14. Kettlinskij S. A., Simbircev A. S. Citokiny. SPb.: OOO «Izd-vo Foliant», 2008. 552 s.
15. Cohen S., Biguzzi P., Vochida T. Similarities of cell function in cell mediated immunity and antibody production // *Cell. Immunol.* 1974. Vol. 12. P. 150–159.
16. Fernandez B. R., Chielton P., Ma V. Soluble cytokine receptors: their roles in immunoregulation, disease and therapy // *Adv. Immunol.* 1996. Vol. 63. P. 269–236.
17. Heim M. The Jak STAT pathway: specific signal transduction from the cell membrane to the nucleus // *Eur. J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 26. P. 1–12.
18. Jhle J., Witthuhn B., Quelle F. Signaling through the hematopoietic cytokine receptors // *Ann. Rev. Immunol.* 1995. Vol. 13. P. 369–398.
19. Brightbill H., Modlin R. Toll like receptors: molecular mechanisms of the mammalian immune response // *Immunology*. 2000. Vol. 101. P. 1–10.
20. Linnekin D. Early signaling pathways activated by c-Kit in hematopoietic cells // *J. Biochem. Cell. Biol.* 1999. Vol. 31. P. 1053–1074.
21. Facon T., Harousseau J., Maloisel F. Stem cell factor in combination with filgrastim after chemotherapy improves peripheral blood progenitor cell yield and reduces aphaeresis requirements in multiple myeloma patients a randomized controlled trial // *Blood*. 1999. Vol. 94. P. 1218–1225.
22. Koller M., Oxeuder M., Brott D. Fit-3-ligand is more potent than -c-kit for the synergistic stimulation of ex vivo hematopoietic cell expansion // *J. Hematother.* 1996. Vol. 5. P. 449–459.
23. Platzar E. Human hematopoietic growth factors // *Eur. J. Haematol.* 1989. Vol. 42. P. 1–15.
24. Morris S., Valentine M., Shapiro D. Reassignment of the human CSF-1 gene to chromosome 1p13-p21 // *Blood*. 1991. Vol. 78. P. 2013–2020.
25. Besse A., Trimoreau F., Plarolan V. Effect of cytokines and growth factor on the M-CSF secretion by human bone marrow stromal cells // *Cytokine*. 2000. Vol. 12. P. 522–525.
26. Lindeman A., Rieder D., Oster W. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor induces cytokine secretion by human polymorphonuclear leukocytes // *J. Clin. Invest.* 1989. Vol. 83. P. 1308–1314.
27. Lin F., Suggs S., Lin C. Cloning and expression of the human erythropoietin gene // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1985. Vol. 82. P. 7580–7584.
28. Zhuang H., Patel S., He C. Inhibition of erythropoietin-induced mitogenesis by a Kinase-deficient form of Jak-2 // *J. Biol. Chem.* 1994. Vol. 269. P. 21411–21414.
29. Linker C. Thrombopoietin in the treatment of acute myeloid leukemic and in stem cell transplantation // *Hematol.* 2000. Vol. 37. P. 35–40.
30. Kaushansky K., O'Hara P., Berkner K. Genomic cloning characterization and multiline age growth promoting activity of human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1986. Vol. 83. P. 2140–2146.
31. Brown M., Hurul I. Function of IL-4 and control of its expression // *Crif. Rev. Immunol.* 1997. Vol. 17. P. 1–32.
32. Zakonomernosti izmenenija citokinovogo profilja krovi pri hronicheskom limfolejkoze razlichnoj stepeni tjazhesti / T. N. Zhevak, N. P. Chesnokova, T. V. Shelehova [i dr.] // *Fundamental'nye issledovanija*. 2011. № 10. S. 65–69.
33. Osobennosti izmenenija citokinovogo profilja krovi pri hronicheskom limfolejkoze / Zhevak T. N., Chesnokova N. P., Shelehova T. V. [i dr.] // *Aktual'nye problemy medicinskoj nauki i obrazovanija: sb. tr. III mezhregion. nauch. konf. / pod red. prof. A. N. Mitroshina*. Penza: Izd-vo PGU. 2011. S. 93–94.
34. IL-6 trans-signalling: the in viro consequences / Jones S., Richards P., Scheller J. [et al.] // *I. Interferon Cytokine Res.* 2005. Vol. 25. P. 241–253.
35. Stimulation of B-cell progenitor by cloned murine interleukin-7 / A. Namen, S. Lupton, K. Hjermid [et al.] // *Nature*. 1988. Vol. 333. P. 571–573.
36. *Kardiologija. Gematologija* // pod red. N. A. Buni; per. s angl. pod red. V. I. Makolkina. M.: OOO «Riu Jelsiver», 2009. S. 288–289.
37. Kozlov V. A. Granulocitarnyj koloniestimulirujujij faktor: fiziologicheskaja aktivnost', patofiziologicheskaja i terapevticheskie problemy. 2004. T. 3, № 2. S. 3–15.
38. Ljashenko A. A., Uvarov V. Ju. K voprosu o sistematizacii citokinov // *Uspehi sovremennoj biologii*. 2001. T. 121, № 6. S. 589–603.
39. Serebrennikova S. N., Selinskij I. Zh. Rol' citokinov v vospalitel'nom processe // *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2008. № 8. S. 5–8.
40. Frejdlin I. S. Parakrinnye i autokrinnye mehanizmy citokinovoj immunoreguljacii // *Immunologija*. 2001. № 5. S. 4–7.
41. Jarilin A. A. Sistema citokinov i principy ee funkcionirovanija v norme i patologii. 1997. № 5. S. 7–14.
42. Wang T., Langley K., Gourley W. SCF can regulate the activation and expansion of murine intraepithelial lymphocytes // *Cytokine*. 2000. Vol. 12. P. 272–280.
43. Oppenheim Y., Feldman M. *Cytokine Reference*. London: Academic Press, 2000. P. 2015–2016.