

УДК 636.7:612.419:57. 086.13

Водоп'янова Л.А., Жукова І.О., Югай К.Д.,
Бобрицька О. М., Антипін С.Л. ©
Харківська державна зооветеринарна академія

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КІСТКОВОГО МОЗКУ І ЙОГО КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ

У статті узагальнено літературні дані, щодо комплексу клітин, які підтримують гемопоез впродовж життя тварини. Наведені данні про високий терапевтичний потенціал клітин кісткового мозку (ККМ), що дає можливість використовувати їх при лікуванні різних порушень гемопоезу.

Ключові слова: клітини кісткового мозку, трансплантація

Гемопоетична популяція кісткового мозку (КМ) налічує п'ять класів клітин системи гемопоезу [2, 3, 19, 23]. Перший клас є гетерогенною клітинною популяцією, в яку входять різні по проліферативному потенціалу стовбурові кровотворні клітини (СКК). Другий клас — це поліпотентні і біпотентні клітини-попередники, що мають нижчий диференційний потенціал, але здатні диференціюватися в декількох напрямках. Третій клас — уніпотентні клітини-попередники, що диференціюються тільки в певному напрямі. Клітини перших трьох класів морфологічно невиразні. Четвертий і п'ятий класи — це клітини, що морфологічно розпізнаються.

До стовбурових клітин (СК) відносяться клітини, що володіють, принаймні, трьома основними властивостями: здатністю ділитися впродовж життя, здатністю до перетворення на диференційовані клітини, а також чутливі до типу регуляції, характерному для цього класу СК [10, 19].

СКК не мають характерних морфологічних ознак і за будовою схожі на малі лімфоцити [19]. Їх кількість може варіювати і залежить від різних чинників [4]. Їх можна виділяти з гетерогенної популяції КМ, оскільки вони є найбільш цінним джерелом, що поновлює кровотворення [19]. Для цієї мети використовують різні методи: формування колоній *in vitro* та *in vivo*, диференціювання за специфічними маркерами та ін. [9, 20]. Встановлені антигени, що властиві гемопоетичним стовбуровим клітинам людини та тварин (Sca - 1, CD117, CD34, DEA та ін.) [27].

Під час диференціювання СКК зберігають високий, чутливий до регуляції проліферативний потенціал, внаслідок чого, кількість їх поділів та число їх нащадків залежить від запиту організму. Така регуляція заснована на функціонуванні спеціальної системи біологічно активних речовин, кожна з яких, стимулює утворення з клітин-попередників тільки одного виду спеціалізованих клітин (еритропоетин, лейкопоетин, тромбопоетин, лімфопоетин) [15].

Регуляція диференціації СКК пов'язана з функціонуванням клітин строми кровотворних органів — що називають кровотворним мікрооточенням. Зараз до

елементів мікрооточення відносять ретикулярні, остеогенні, жирові, адвентиціальні, ендотеліальні клітини, макрофаги, а також, фібробластоподібні клітини [3]. Кістковомозкове мікрооточення містить спеціалізовані клітинні структури — «ніші», які, взаємодіючи із СКК, підтримують їх проліферацію, блокуючи при цьому їх подальше диференціювання. Якщо ж в «ніші», з тієї або іншої причини, місця для них не знаходиться, то, такі клітини стають чутливими до диференціюючих стимулів. Очевидно, що чим більше часу СКК знаходиться поза «нішею», тим більше зрілою вона є, і тим ближче до завершення дозрівання вона розташовується [23, 26].

В процесі диференціації у СКК знижуються властивості характерні для ствольних елементів, і з'являються ознаки, властиві наступному класу клітин, що стоїть в ланцюзі розвитку за ними [15].

Клітини-попередники, здатні до поділу в еритроцитарному ряді включають: пронормоцити, базофільні і поліхроматофільні нормоцити; у гранулоцитарному ряді - мієлобласти, промієлоцити і мієлоцити; у мегакаріоцитарному ряді - мегакаріобласти і промегакаріоцити; у моноцитарному ряді - монобласти і промоноцити.

У подальшому розвитку клітини втрачають здатність до поділу і дозрівають морфологічно змінюючись. У гранулоцитарному ряді це метамієлоцити, паличкоядерні і сегментоядерні гранулоцити, а в еритроцитарному - оксифільні нормоцити і поліхроматофільні еритроцити [16]. Лімфоїдні попередники диференціюються в Т і В клітини [18]. У зрілих мегакаріоцитах формуються тромбоцити, а моноцити можуть трансформуватися в гліальні клітини - макрофаги [19].

Методика отримання КМ з подальшою трансплантацією була розроблена групою D. Thomas в 50-х роках. Подальші дослідження у цьому напрямку довели ефективність трансплантації КМ при лікуванні різних порушень гемопоезу [4, 6, 8, 20, 21]. Цей напрямок інтенсивно розвивається [8, 14, 21] і зараз розроблена велика кількість методик введення КМ в організм реципієнта [5, 13].

Проте існує низка важливих запитань, на які ще не знайдено відповідей. Так при проведенні алогенної трансплантації КМ часто розвивається імунологічний конфлікт. Причиною його розвитку є несумісність донора і реципієнта по антигенах головного комплексу гістосумісності - HLA у людини, у собак DLA, DEA [12, 25]. В результаті виникає необхідність підбору донора і реципієнта КМ. Одним з варіантів вирішення цього питання, є ауто трансплантація [1, 6]. Проте у такої трансплантації є свої недоліки, застосування у хворих з онкологічними захворюваннями органів кровотворення може підвищити ризик рецидиву [19].

Уникнути імунного конфлікту також можна шляхом введення ембріонального або фетального КМ. За даними літератури [7, 11, 17, 24] такі клітини не викликають вираженої імунологічної реакції. Крім того, кількість СКК у ембріона і плода у кілька разів вище, чим в дорослому організмі, що робить такий матеріал ефективнішим при використанні у терапевтичних цілях [22].

Висновок: Трансплантація гемопоетичної тканини - це ефективний спосіб відновлення кровотворення при його порушенні. Подібний метод терапії є новим для ветеринарії, проте в останні роки він вже показав свою ефективність у дослідках на лабораторних тваринах-савцях.

Перспективи подальших досліджень: Одержані результати зумовлюють необхідність створення банків кісткового мозку та проведення подальших досліджень у даній області.

Література

1. Козлова Ю.А. Предпосылки оптимизации метода криоконсервирования костного мозга животных с аутоиммунной патологией / Ю.А. Козлова, А.Н. Гольцев, Т.Г. Дубрава, Т.М. Гурина // Проблемы криобиологии. – 2004. – Т. 14, №2.- С. 76-83.
2. Малоштан Л.Н. Основы общей эмбриологии / Л.Н. Малоштан, Н.В. Дедух, С.В. Малышкина, И.А. Батура – Х., 2004. – 50 с.
3. Хоффбрант В. Атлас-справочник. Гематология. / В. Хоффбрант, Д. Петит – М.: Практика, 2007. – 408 с.
4. Abkowitz J. L. Evidence that the number of hematopoietic stem cells per animal is conserved in mammals / J. L. Abkowitz, S. N. Catlin, M. T. McCallie, P. Gutter // Blood. - 2002. - Vol. 100, №. 7. - P. 2665-2667.
5. Bain B.J. Bone marrow biopsy morbidity: review of 2003 / B.J. Bain // Journal of clinical pathology. - 2005. - Vol.58. - P. 406-408.
6. Carvallo C. Prior chemotherapy and allograft CD34+ dose impact donor engraftment following nonmyeloablative allogeneic stem cell transplantation in patients with solid tumors / C. Carvallo, N. Geller, R. Kurlander // Blood. – 2004. – Vol. 103, №4. – P. 1560-1563.
7. Champlin R. Cancer medicine. Bone marrow transplantation / R. Champlin - BC Decker Inc. Hamilton, London. Printed in Spain. 2003. - P. 1687.
8. Copelan E.A. Hematopoietic stem-cell transplantation / E.A. Copelan // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 354, №17. - P. 1813-1826.
9. Fermin M.L. Canine long- term bone marrow culture neutrophil production and functionality / M.L. Fermin, S. Gainan, C. Fragio // Acta haematologica. – 2004. - Vol. 111, №4. – P. 196-204.
10. Heike T. Stem cell plasticity in the hematopoietic system / T. Heike, T. Nakahata // Int. J. Hematol. - 2004. - Vol. 79, №1. – P. 7-14.
11. Keller G. Embryonic stem cell differentiation: emergence of a new era in biology and medicine / G. Keller // Genes & Development. - 2005. – №19. - P. 1129-1155.
12. Laughlin M.J. Outcomes after transplantation of cord blood or bone marrow from unrelated donors in adults with leukemia / M.J. Laughlin, M. Eapen, P. Rubinstein, E.J. Wgner // N. Engl. J. Med. – 2004. - Vol. 351, №22. - P. 2265-2275.
13. Matsubara T. Alveolar bone marrow as a cell source for regenerative medicine: differences between alveolar and iliac bone marrow cells / T. Matsubara, K. Suardita, M. Ishii, M. Sugiyama // J. of Bone Research. – 2005. – Vol. 20, №3. – P. 399-408.
14. Miano M. Survey on hematopoietic stem cells transplantation for children in Europe / M. Miano, R. Cancedda, O. Hartmann // Bone Marrow Transplant. –

2005. - Vol. 35, Suppl. 1: S - P. 3-8.

15. Mikkola H.K. The journey of developing hematopoietic stem cells / H.K. Mikkola, S.H. Orkin // *Development*. – 2006. – Vol.133, №19. - P. 3733-3744.

16. Pang L. Megakaryocyte biology and related disorders / L. Pang, M. J. Weiss, M. Poncz // *J. Clin. Invest.* – 2005, Vol.115, №12. – P. 3332-3338.

17. Priddle H. Hematopoiesis from human embryonic stem cells: overcoming the immune barrier in stem cell therapies / H. Priddle, D.R. Jones, P.W. Burridge, R. Patient // *Stem Cells*. – 2006. – Vol. 24, №4. – P. 815-824.

18. Rolink A.G. Early lymphocyte development in bone marrow and thymus / A.G. Rolink, S. Massa, G. Balciunaite, R. Ceredig // *Swiss. Med. Wkly.* – 2006. – Vol.136, №43-44. – P.679-683.

19. Sharples F.E. Stem cells and the future of regenerative medicine / F.E. Sharples, T.C. Pellmar - Washington, National academy press, Printed in the USA, 2002. - P. 726.

20. Sumida S. Cryomedicine. Part 5 / S. Sumida // *Low temp. med.* – 2006. – Vol. 32, №1. – P. 13-17.

21. Sumida S. Cryomedicine / S. Sumida // *Low temp. med.* – 2005. – Vol. 31, №1. – P. 25-30.

22. Suter S.E. Isolation and characterization of pediatric canine bone marrow CD34+ cells / S.E. Suter, T.A. Gouthro, P.A. McSweeney, R.A. Nash // *Vet. Immunol. Immunopathol.* – 2004. – Vol. 101, №1-2. – P. 31-47.

23. Taichman R.S. Blood and bone: two hematopoietic stem-cell niche / R.S. Taichman // *Blood*. – 2006. – Vol. 105, №7. – P.2631-2639.

24. Wang T.Y. Embryonic stem cell-derived hematopoiesis stem cells / T.Y. Wang, F. Yates, O. Naveiras // *PNAS* – 2005. – Vol. 102, № 52. – P. 19081-19086.

25. Weiss D.G. Recognition and classification of dysmyeloidosis in the dog: a review / D.G. Weiss // *J. Vet. Intern Med.* - 2005. - Vol. 19, № 2. - P. 147-154.

26. Yin T. The stem cell niches in bone / T. Yin, L. Li // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116, №5. – P. 1195-1201.

27. Wang Y. Characterization of canine monocyte-derived dendritic cells with phenotypic and functional differentiation / Y. Wang, K. Chi, K. Liao // *J. Vet. Res.* – 2007. – Vol.71, №3. – P. 165-174.

Summary

L.A. Vodopyanova, I.O. Zhukova, K.D. Yugay, O.M. Bobritska, S.L. Antipin
Kharkiv State Veterinary Academy

MORPHOLOGICAL DESCRIPTION OF BONE MARROW AND HIS CLINICAL APPLICATION

The article summarized literature data about complex of cells, which give rise to the blood cells during animal's life. Information about high therapeutic potential of bone marrow cells (BMC), it gives an opportunity to use them for treatment of different destructions of hematopoiesis are presented.

Рецензент – д.вет.н., професор Гуфрій Д.Ф.