

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Ивановская Государственная Медицинская
Академия»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Доклад на тему: «Стволовая клетка крови»

Выполнили: студенты 13 группы

1 курса лечебного факультета

Лобанова А.Ю., Брагин М.А.

Проверил: к.в.н., доцент Козлов А.Б.

Иваново 2020

Содержание

Введение.....	3
Основная часть	
История открытия СК.....	3
Происхождение СК.....	4
Характеристика типов СК.....	5
Маркёры СК., клеточный фенотип.....	8
Стволовые клетки костного мозга.....	9
Факторы, регулирующие развитие и функционирование стволовой клетки.....	13
Циркулирующий пул стволовых клеток.....	17
Доказательства развития лимфоцитов и других клеток иммунной системы из стволовых клеток...	18
Понятие о родоначальных клетках.....	20
Лимфоидные и миелоидные родоначальные клетки.....	21
Заключение.....	24
Литература.....	25

ВВЕДЕНИЕ

Стволовые клетки — это клетки, сохраняющие потенциал к развитию в разных направлениях. Из стволовой клетки могут возникнуть и кожная, и нервная клетки, и клетки крови. Считалось, что во взрослом организме стволовые клетки отсутствуют, что их существование ограничивается самым ранним периодом эмбрионального развития. Однако в 70-е годы А.Я. Фриденштейн с соавторами обнаружили эти клетки в мезенхиме (строме) «взрослого» костного мозга. По принадлежности к строме их в дальнейшем стали называть стромальными стволовыми клетками. В 70-е годы были опубликованы работы, демонстрировавшие наличие стволовых клеток практически во всех органах взрослых животных и человека. В связи с этим принято разделять стволовые клетки на эмбриональные стволовые клетки — ЭСК (их выделяют из эмбрионов на стадии бластоцисты) и региональные стволовые клетки — РСК (их выделяют из органов взрослых особей или из органов эмбрионов более поздних стадий).

Будучи мультипотентными, стволовые клетки составляют существенный восстановительный резерв в организме и способствуют замещению дефектов, возникающих в силу тех или иных обстоятельств.

Особое удивление биологов вызвало наличие стволовых клеток в центральной нервной системе. Они отвечают на различные поражения нервной ткани размножением (сами нервные клетки, как известно, утрачивают способность к размножению уже на стадии нейробласта) и дифференцировкой в нервные и глиальные клетки. Полагают, что изолированные нейральные РСК способны превращаться и в другие производные.

ИСТОРИЯ ОТКРЫТИЯ СК

Честь открытия СК принадлежит русскому ученому-гистологу Александру Александровичу Максиму (1874–1928 гг.; членкорреспондент Российской Академии наук, профессор, начальник кафедры гистологии и эмбриологии Военно-медицинской академии, основоположник унитарной теории кроветворения). В 1908 г. он сделал доклад на съезде Немецкого гематологического общества в Берлине о том, что в нашем организме пожизненно сохраняются недифференцированные клетки, которые могут

превращаться в специализированные клетки крови и соединительной ткани. Позднее, А.А. Максимов назвал эти клетки «стволовыми», имея в виду, что они находятся в «стволе» — основе кроветворного древа.

ПРОИСХОЖДЕНИЕ СК

В организме взрослых млекопитающих кроветворение происходит главным образом в костном мозге. На протяжении всей жизни в нем поддерживаются стволовые кроветворные клетки (СКК), образующие все типы форменных элементов крови. В эмбриональном развитии кроветворение происходит в нескольких анатомических образованиях – желточном мешке, аорто-гонадо-мезонефральной области, плаценте и печени. Однако до сих пор не вполне ясно, где именно в ходе развития эмбриона впервые появляются клетки-предшественники, дающие начало СКК зрелого костного мозга. В обзоре рассмотрены современные представления об особенностях кроветворных клеток, образующихся в желточном мешке, аорто-гонадо-мезонефральной области и плаценте, и их вкладе в заселение печени зародыша, а впоследствии и костного мозга взрослого организма.

Костный мозг – основной орган кроветворения у взрослых млекопитающих, в котором на протяжении всей жизни воспроизводятся стволовые кроветворные клетки (СКК) и образуются зрелые клетки крови. СКК взрослого организма способны давать все типы форменных элементов крови (нейтрофилы, базофилы, эозинофилы, моноциты, лимфоциты, эритроциты, тромбоциты). Кроме того, после деления СКК воспроизводят самих себя, т.е. самоподдерживаются. Благодаря этому они обеспечивают кроветворение неопределенно долгое время. Основным функциональным критерием наличия в ткани СКК является способность к восстановлению кроветворения как после естественной гибели клеток, так и в ходе патологических процессов или действия повреждающих агентов. Полный набор этих свойств появляется у СКК только после рождения, в результате созревания их предшественников, так называемых пре-стволовых кроветворных клеток (пре-СКК), которые возникают в раннем развитии задолго до формирования костного мозга. Хотя процесс образования кроветворной системы изучается более 100 лет, остается не ясным вопрос, где впервые возникают клетки, дающие начало СКК, существующим во взрослом организме.

ХАРАКТЕРИСТИКА ТИПОВ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

В литературе чаще всего используют 2 классификации стволовых клеток: 1) способности к дифференцировке; 2) источнику их происхождения или выделения .

* *Тотипотентные (омнипотентные)* стволовые клетки могут дифференцироваться в клетки эмбриональных и экстраэмбриональных тканей, организованные в виде трехмерных связанных структур (тканей, органов, систем органов, организма). Такие клетки могут дать начало полноценному жизнеспособному организму. К ним относится оплодотворённая яйцеклетка, или зигота. Клетки, образованные при первых нескольких циклах деления зиготы, также являются тотипотентными у большинства биологических видов. Однако к ним не относятся, например, круглые черви, зигота которых утрачивает тотипотентность при первом делении. У некоторых организмов дифференцированные клетки также могут обретать тотипотентность. Так, срезанную часть растения можно использовать для выращивания нового организма именно благодаря этому свойству.

* *Плюрипотентные* стволовые клетки являются потомками тотипотентных и могут давать начало практически всем тканям и органам, за исключением экстраэмбриональных тканей (например, плаценты). Из этих стволовых клеток развиваются три зародышевых листка: эктодерма, мезодерма и энтодерма.

* *Мультипотентные* стволовые клетки порождают клетки разных тканей, но многообразие их видов ограничено пределами одного зародышевого листка.

Эктодерма даёт начало нервной системе, органам чувств, переднему и заднему отделам кишечной трубки, кожному эпителию. Из мезодермы формируются хрящевой и костный скелет, кровеносные сосуды, почки и мышцы. Из энтодермы -- в зависимости от биологического вида -- образуются различные органы, ответственные за дыхание и пищеварение. У человека это -- слизистая оболочка кишечника, а также печень, поджелудочная железа и лёгкие.

* *Олигопотентные* клетки могут дифференцироваться лишь в некоторые, близкие по свойствам, типы клеток. К ним, например, относятся клетки лимфоидного и миелоидного рядов, участвующие в процессе кроветворения.

* *Унипотентные* клетки (клетки-предшественницы, бластные клетки) -- незрелые клетки, которые, строго говоря, уже не являются стволовыми, так как могут производить лишь один тип клеток. Они способны к многократному самовоспроизведению, что делает их долговременным источником клеток одного конкретного типа и отличает от нестволовых. Однако их способность к самовоспроизведению ограничена определённым количеством делений, что также отличает их от истинно стволовых клеток. К клеткам-предшественницам относятся, к примеру, некоторые из миосателлитоцитов, участвующих в образовании скелетной и мышечной тканей.

По происхождению и источнику выделения СК можно разделить на три основные группы: эмбриональные, фетальные и постнатальные (стволовые клетки взрослого организма).

Эмбриональные стволовые клетки

Эмбриональные стволовые клетки (ЭСК) образуют внутреннюю клеточную массу (ВКМ), или эмбриобласт, на ранней стадии развития эмбриона. Они являются плюрипотентными. Важный плюс ЭСК состоит в том, что они не экспрессируют HLA (human leucocyte antigens), то есть не вырабатывают антигены тканевой совместимости. Каждый человек обладает уникальным набором этих антигенов, и их несовпадение у донора и реципиента является важнейшей причиной несовместимости при трансплантации.

Соответственно, шанс того, что донорские эмбриональные клетки будут отторгнуты организмом реципиента очень невысок. При пересадке иммунодефицитным животным эмбриональные стволовые клетки способны образовывать опухоли сложного (многоклеточного) строения -- тератомы, некоторые из них могут стать злокачественными. Достоверных данных, о том как ведут себя эти клетки в иммунокомпетентном организме, например, в организме человека, нет. Вместе с тем, следует отметить, что клинические испытания с применением дифференцированных дериватов (производных клеток) ЭСК уже начаты. Для получения ЭСК в лабораторных условиях приходится разрушать бластоцисту, чтобы выделить ВКМ, то есть разрушать эмбрион. Поэтому исследователи предпочитают работать не с эмбрионами непосредственно, а с готовыми, ранее выделенными линиями ЭСК.

Клинические исследования с использованием ЭСК подвергаются особой этической экспертизе. Во многих странах исследования ЭСК ограничены законодательством.

Одним из главных недостатков ЭСК является невозможность использования аутогенного, то есть собственного материала, при трансплантации, поскольку выделение ЭСК из эмбриона несовместимо с его дальнейшим развитием.

Фетальные стволовые клетки

Фетальные стволовые клетки получают из плодного материала после аборта (обычно срок гестации, то есть внутриутробного развития плода, составляет 9--12 недель). Естественно, изучение и использование такого биоматериала также порождает этические проблемы. В некоторых странах, например, на Украине и в Великобритании, продолжают работы по их изучению и клиническому применению. К примеру, британская компания ReNeuron исследует возможности использования фетальных стволовых клеток для терапии инсульта. Эти клетки уже начали дифференцировку, и, следовательно, каждая из них, во-первых, может пройти только ограниченное число делений, и, во-вторых, дать начало не любым, а достаточно определенным видам специализированных клеток. Так, из клеток фетальной печени могут развиваться специализированные клетки печени и кроветворные клетки. Из фетальной нервной ткани, соответственно, развиваются более специализированные нервные клетки.

Постнатальные стволовые клетки

Несмотря на то, что стволовые клетки зрелого организма обладают меньшей потентностью в сравнении с эмбриональными и фетальными стволовыми клетками, то есть могут порождать меньшее количество различных типов клеток, этический аспект их исследования и применения не вызывает серьезной полемики. Кроме того, возможность использования аутогенного материала обеспечивает эффективность и безопасность лечения. Стволовые клетки взрослого организма можно подразделить на три основных группы: гемопоэтические (кроветворные), мультипотентные мезенхимальные (стромальные) и тканеспецифичные клетки. Иногда в отдельную группу выделяют клетки пуповинной крови, поскольку они являются наименее дифференцированными из всех клеток зрелого организма, то есть обладают наибольшей потентностью. Пуповинная кровь в основном содержит гемопоэтические стволовые клетки, а также мультипотентные

мезенхимальные, но в ней присутствуют и другие уникальные разновидности стволовых клеток, при определённых условиях способные дифференцироваться в клетки различных органов и тканей.

МАРКЕРЫ СК. КЛЕТОЧНЫЙ ФЕНОТИП

Обнаружение и выделение СК происходит с помощью маркеров, которые, однако, найдены не ко всем видам СК. Существует серия поверхностных маркеров, характеризующих плюрипотентные ЭСК человека. К ним относятся ранние эмбриональные антигены SSEA-3 и SSEA-4. J. Weissman и соавт. предложили набор сравнительных маркеров, экспрессирующих КСК мыши и человека в недифференцированном состоянии: CD34, SCA-1/CD59, Thy1, CD38, C-kit, lin. Маркером для нейральных СК является белок промежуточных филаментов-нестин.

Для идентификации гемопоэтических стволовых клеток следует признать AC133 — антигенный маркер клеток-предшественников гемопоэза, экспрессия которого впервые выявлена на клетках эмбриональной печени (Miraglia et al., 1997). AC133 — трансмембранный гликопротеид, который появляется на поверхности клеточной мембраны на самых ранних этапах созревания ГСК — не исключено, что даже раньше, чем антиген CD34 (Pearce et al., 2000). В исследованиях А. Петренко, В. Грищенко (2003) установлено, что AC133 экспрессируют до 30% CD34-позитивных клеток эмбриональной печени. Таким образом, идеальный фенотипический профиль гемопоэтических стволовых клеток, по сегодняшним представлениям, складывается из клеточного абриса, в контурах которого должны присутствовать конфигурации антигенов CD34, AC133 и Thy-1, но нет места для молекулярных проекций CD38, HLA-DR и маркеров линейной дифференцировки GPA, CD3, CD4, CD8, CD10, CD14, CD16, CD19, CD20 (Muench, Naticawa, 2001). Вариацией фенотипического портрета гемопоэтических стволовых клеток может быть комбинация CD34+CD45^{low}CD71^{low} (Lansdorp et al., 1993; Vaziri et al., 1994; Nicolini et al., 1999), поскольку свойства клеток, описываемых данной формулой, не отличаются от функциональных параметров клеток с фенотипом CD34+CD38 (Nicolini et al., 1999). Кроме того, ГСК человека можно опознать по фенотипическим приметам CD34+Thy-1+CD38^{c-kit}-/low — всего 30 таких клеток полностью восстанавливают кроветворение у смертельно облученных мышей (Smith, 1991; Domen, 1999). С анализа общих фенотипических характеристик клеток костного мозга собственно и начался 40-летний период

интенсивного исследования ГСК, одновременно способных как к самовоспроизводству, так и к дифференцировке в другие клеточные элементы, что позволило обосновать применение трансплантации костного мозга с целью лечения различной патологии системы кроветворения. Открытые позднее новые типы стволовых клеток пока еще широкого применения в клинической практике не получили.

СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ КОСТНОГО МОЗГА

Количество СК в костном мозге максимально и представлено следующими видами клеток.

Различают гемопоэтические (дают начало клеткам крови) и стромальные мезенхимальные (дают начало всем тканям клеток стромальной линии дифференцировки - костной, хрящевой, мышечной, жировой и др.) стволовые клетки.

Гемопоэтические стволовые клетки

В 60е годы прошлого века Till и McCulloch, а также Metcalf и его сотрудники впервые показали, что внутривенное введение костномозговых клеток от здоровой сингенной к летально облученной мыши приводит к образованию в селезенке колоний из клеток всех направлений гуманистической дифференцировки. С разработкой клонального метода для выявления в опытах *in vitro* клеток предшественников, так называемых колониеобразующих единиц (КОЕ), стало возможным проследить за дифференцировкой всех миелондных ростков. На вершине иерархии клеток-предшественников находится чрезвычайно редко встречающаяся клетка – плюрипотентная стволовая клетка. Хотя число таких клеток невелико, их пролиферативной способности достаточно для обеспечения потребностей организма. Трансплантация одной единственной полипотентной стволовой клетки способна восстановить гемопоэз смертельно облученной мыши. С этого момента трансплантация ауто- или аллогенных гемопоэтических стволовых клеток стала реальностью при лечении лейкозов, различных нарушений метаболизма или иммунодефицитов.

Стромальные стволовые клетки

А.Я. Фриденштейн и его сотрудники впервые показали, что в костном мозге помимо гемопоэтических имеются стромальные стволовые

колониеобразующие клетки, которые при культивирования формировали колонии фибробластоподобных клеток, Пересадка таких колоний под капсулу почки мыши в диффузионной кА мере приводила к формированию костной или адипозной ткани. А. Я. Фриденштейн назвал клетки колониеобразующими единицами и в то же время сохраняют полипотентность в хондрогенном, остеогенном и адипогенном на правлениях дифференцировки.

Согласно современным представлениям, можно различать стволовые клетки, стволовые колониеобразующие единицы (клетки) и вылет клетки-предшественники. Стволовые клетки морфологически и вероятно, иммунофенотипически неразличимы. Это чрезвычайно малочисленная популяция примитивных клеток, стоящих на вершине иерархии стволовых колониеобразующих клеток и клеток-предшественников. Они способны к неограниченному самоподдержанию, т.е. после деления остаются клетками того же типа, сохраняя способность к последующему воспроизводству, обладают высоким пролиферативным потенциалом и могут дифференцироваться в различных направлениях. За "истинно" стволовыми клетками следуют стволовые колониеобразующие единицы (клетки) и клетки-предшественники. По мере дифференцировки клеток падают как их пролиферативный потенциал, так и способность к самоподдержанию. Наименее зрелыми клетками, наученными *in vitro*, являются колониеобразующие единицы. При создании условий к развитию КОЕ интенсивно репопулируют и образуют колонии. Количество и тип образующихся колоний позволяют судить о численности и составе исходных стволовых КОЕ.

Иммунофенотипирование и клональный анализ стволовых колониеобразующих клеток

Характеристика стволовых колониеобразующих клеток в основном базируется на изучении их способности *in-vitro* создавать колонии-клоны. Именно этот метод дал возможность охарактеризовать главную способность стволовых колониеобразующих клеток формировать клоны гранулоцитов, макрофагов, гранулоцитов-макрофагов, мегакариоцитов, лимфоцитов, эритроцитов, а также клоны стромальных клеток.

В настоящее время интенсивно развиваются методы иммунологического фенотипирования клеток с помощью моноклональных антител. В процессе созревания на мембранах стволовых клеток последовательно появляются и

исчезают различные белковые молекулы, которые можно количественно определять с их помощью. На- пример, на гемопоэтических стволовых клетках сначала появляется антиген CD133, несколько позднее - CD34, а далее признаки линейной дифференцировки Lin.

Основные источники стволовых клеток

Наиболее богата стволовыми клетками костномозговая ткань. Зрелый костный мозг содержит как гемопоэтические, так и стромальные стволовые клетки. Причем по литературным данным, обе эти линии имеют общего предшественника, способного дифференцироваться как в гемопоэтическую, так и в стромальную линию.

В костном мозге человека продуцируется до 10 терминальных клеток в день. Считается, что эту потребность обеспечивает небольшая доля полипотентных стволовых клеток, находящихся в митотическом цикле, в то время как остальные полипотентные стволовые клетки находятся в фазе покоя. Полипотентные стволовые клетки обеспечивают две потребности взрослого организма: поддержание исходного пула и уход из него части клеток в дифференцирующуюся фракцию. Костномозговую ткань наиболее часто используют как источник полипотентных стволовых клеток для ауто- или аллогенной трансплантации.

Кровь пуповины также богата стволовыми клетками. Гемопоэз в процессе эмбриогенеза ко времени формирования скелета перемещается из печени в кости. При этом стволовые клетки уже циркулируют в кровотоке плода. В крови пуповины содержатся гемопоэтические стволовые клетки в значительном количестве. К преимуществам использования пуповинной крови можно отнести то, что ее можно получить во время родов без воздействия на плод и мать. Кроме того, эти клетки могут использоваться для успешной трансплантации даже после длительного криоконсервирования.

В периферической крови значительно меньше стволовых клеток, однако с появлением стимуляции (стимуляция гранулоцитарным и гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим факторами и химиотерапия) периферическая кровь во многих случаях становится предпочтительным источником стволовых клеток для пересадки. В первую очередь это касается пересадки CD34+гемопоэтических стволовых клеток.

Соматические стволовые клетки (стволовые клетки взрослого организма)

Стромальные стволовые клетки взрослого организма обладают значительно большим дифференцировочным потенциалом, чем это считалось ранее. Полипотентность стромальных стволовых клеток не ограничивается ретикулярной, хондрогенно/остеогенной и адипозной дифференцировкой. В модельных опытах на животных показано, что ткани производные экто- мезо- и эндодермы можно получить из клеток костного мозга взрослого организма. В опытах на животных из стволовых клеток костного мозга были выращены мышечные клетки, гепатоциты, нервные клетки, эндотелиальные клетки, эпителий кожи и различных внутренних органов. В одной из работ для того, чтобы показать возможность внедрения стволовых клеток донора в различные ткани реципиента, была создана химера из мужской и женской особи мышей. Одна-единственная соматическая костномозговая стволовая клетка от мужской особи была внутривенно введена смертельно облученной взрослой мыши. У последней были обнаружены Y-положительные производные донорской клетки в печени, почках, коже и эпителии различных внутренних органов.

Соматические стволовые клетки и регенерация поврежденных тканей

Накоплен большой фактический материал по использованию стволовых клеток для репарации поврежденных тканей в различных моделях на животных. Имплантация стволовых клеток при повреждении ткани в эксперименте приводит к восстановлению этих тканей. Например, в некоторых исследованиях показана возможность стромальных стволовых клеток человека при введении их в сердечную мышцу овцы к специфической дифференцировке в миоциты функционирующего миокарда. По-видимому, стромальные стволовые клетки способны избежать конфликта с иммунной системой организма реципиента и могут иметь значительную перспективу для аллогенной пересадки. Многих современных исследования показали способность стромальных стволовых клеток костного мозга восстанавливать нервные клетки, кардиомиоциты, эндотелий, гепатоциты.

Таким образом, в свете современных данных костный мозг взрослого организма может рассматриваться как депозитарий гемопоэтических и стромальных стволовых клеток, способных участвовать в репарации тканей. Стволовые клетки костного мозга взрослого организма могут транспортироваться через кровотоки в другие органы и ткани и давать рост клеткам необходимого фенотипа.

Циркуляция стромальных стволовых клеток в кровотоке

До середины 80-х годов XX в. экспериментального подтверждения возможности циркуляции костномозговых стромальных предшественников практически не существовало. Преобладало мнение о локальной тканевой оседлости КОЕ-фибробластов в постэмбриональном периоде. Первой в ряду доказывающих существование костномозговых циркулирующих КОЕ-Ф можно назвать работу, вышедшую в 1971 г., в которой было показано, что в монослойных культурах клеток крови морской свинки происходит формирование колоний фибробластов. Только с 1984 г. данные новых исследований свидетельствовали о возможности циркуляции стромальных предшественников. Так, при трансплантации костного мозга в исследованиях на животных и у человека было косвенно доказано присутствие стромальных предшественников в кровотоке. Дальнейшие работы косвенно или прямо свидетельствовали о циркуляции в кровотоке костномозговых клоногенных КОЕ-Ф, способных оставаться в местах воспаления, повреждения и ремоделировать различные ткани организма. Было доказано, что именно циркулирующие предшественники эндотелиальных клеток формируют эндотелиальную выстилку участков протезированных сосудов. У мышей костномозговые предшественники мышечных клеток, попадающие в кровотоки, преодолевают сосудистый барьер и появляются в местах повреждения мышц, где формируют новые мышцы. Сегодня не вызывают сомнения факты о циркуляции костномозговых клеток-предшественников фибробластов и благодаря этому их способности попадать в различные ткани и органы через кровотоки как в норме, так и при патологии.

ФАКТОРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ РАЗВИТИЕ И **ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ СТВОЛОВОЙ** **КЛЕТКИ**

Кроветворное микроокружение.

Нормальное функционирование и дифференцировка СКК могут происходить только при наличии соответствующего кроветворного микроокружения, т.е. в участках костного мозга, которые имеют определенную структуру стромы и экстрацеллюлярного матрикса.

Основные компоненты кроветворного микроокружения:

- 1) Экстрацеллюлярный матрикс - стромальные клетки
- 2) Фибронектин - макрофаги
- 3) Гемонектин - фибробласты
- 4) Ламинин - эндотелиальные клетки

5) Коллаген - жировые клетки

6) Протеогликаны (хондроитин, гепарин) - ретикулярные клетки

Влияние кроветворного микроокружения на гемопоэз реализуется: 1) путем прямых межклеточных контактов между СКК и клетками стромы; 2) при взаимодействии ростовых факторов с молекулами экстрацеллюлярного матрикса и мембранными протеинами; 3) продукцией компонентами кроветворного микроокружения позитивных и негативных регуляторов гемопоэза.

С помощью экспрессируемых клеточной поверхностью адгезивных молекул СКК связывается со специфическими структурами (лигандами) экстрацеллюлярного матрикса и клеток стромы. Ростовые факторы, продуцируемые стромальными клетками и СКК, играют важную роль в регуляции деятельности и направления дифференцировки клеток-предшественниц.

Ростовые факторы.

Большое значение в нормальном функционировании системы гемопоэза имеют ростовые факторы, к которым относятся собственно гемопоэтические ростовые факторы и интерлейкины. Гемопоэтические ростовые факторы называются также колониестимулирующими факторами, поскольку они обладают способностью стимулировать клетки-предшественницы различных линий к образованию колоний созревающих клеток *in vitro*. Характеристика основных свойств ростовых факторов представлена далее.

Общая характеристика ростовых факторов:

1. Обладают множественной биологической активностью.
2. Индуцируют пролиферацию и дифференцировку клеток-предшественниц и повышают функциональную активность зрелых клеток.
3. Обычно продуцируются различными видами клеток.
4. Обычно оказывают действие более чем на одну клеточную линию.
5. Обычно действуют синергично с другими ростовыми факторами.

Основная часть ростовых факторов продуцируется Т-лимфоцитами, моноцитами (макрофагами), эндотелиальными клетками и фибробластами (стромальными клетками). Исключением является эритропоэтин, 90% которого синтезируется в почках.

Важным свойством ростовых факторов является их иерархическое действие, т.е. влияние на различные по зрелости гемопоэтические клетки.

Иерархическое действие ростовых факторов:

1) Действуют на стромальные клетки:

ИЛ-1 ! Стимулируют продукцию ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ, ИЛ-6

2) Действуют на стволовые кроветворные клетки:

Фактор стволовых клеток

3) Действуют на ранние полипотентные кроветворные клетки:

ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-6, ГМ-КСФ

Действуют на клетки, коммитированные по одной или двум линиям:

Г-КСФ, М-КСФ, ИЛ-5, эритропоэтин

Примечание: КСФ- колониестимулирующий фактор, Г-гранулоцитарный, М-моноцитарный, ГМ-грануломоноцитарный, ФНО - фактор некроза опухоли.

Краткая характеристика основных ростовых факторов:

1. Интерлейкин-1 (эндогенный пироген, лимфоцит-активирующий фактор).

Имеет две молекулярные формы, которые кодируются генами, расположенными на хромосоме 2. Продуцируется большинством клеток организма под воздействием эндотоксина, ГМ-КСФ, ИЛ-2 и ИЛ-1 (аутокринный эффект). Стимулирует выработку других гемопоэтических ростовых факторов (ИЛ-6, ГМ-КСФ, Г-КСФ) опосредованно, путем воздействия на Т-лимфоциты, макрофаги, фибробласты, эндотелиальные клетки.

2. Альфа-фактор некроза опухоли (кахеكتин).

Кодируется геном, расположенным на хромосоме 6. Продуцируется макрофагами, В-лимфоцитами, НК-клетками под влиянием эндотоксина, ГМ-КСФ, ИЛ-3. Как и ИЛ-1, действует опосредованно, стимулируя выработку ростовых факторов (ИЛ-1, Г-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-6) фибробластами и эндотелиальными клетками. Может выступать также как ингибитор пролиферации клеток-предшественниц.

3. Фактор стволовых клеток (ростовой фактор тучных клеток).

Кодируется геном, локализующимся на хромосоме 12. Продуцируется фибробластами, эндотелиальными клетками, стромальными клетками костного мозга. Способствует пролиферации и дифференцировке СКК, а также предшественников тучных клеток

4. Интерлейкин-3 (мультипотентный КСФ).

Ген расположен на хромосоме 5. Продуцируется Т-лимфоцитами и тучными клетками при воздействии митогенов. Стимулирует мультипотентные клетки-предшественницы, дифференцировку В-лимфоцитов, индуцирует выработку М-КСФ макрофагами.

5. Интерлейкин-4 (В-клеточный стимулирующий фактор-1).

Кодируется геном, который находится на хромосоме 5. Продуцируется Т-лимфоцитами (CD4⁺ и CD8⁺). Индуцирует пролиферацию активированных

В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов и фибробластов, а также экспрессию генов М-КСФ и Г-КСФ моноцитами. Ингибирует высвобождение ИЛ-1 .

6. Интерлейкин-6 (В-клеточный стимулирующий фактор-2).

Ген локализуется на хромосоме 7. Продуцируется макрофагами, эндотелиальными клетками, фибробластами, Т-лимфоцитами в результате индукции ИЛ-1, митогенами и эндотоксином. Стимулирует мегакариопоэз; синергист многих других ростовых факторов (ИЛ-3, М-КСФ, ГМ-КСФ, ИЛ-4).

7. Гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор.

Ген расположен на хромосоме 5. Продуцируется тучными клетками, Т-лимфоцитами, эндотелиальными клетками, фибробластами после индукции ИЛ-1. Стимулирует рост полипотентных клеток-предшественниц, а также функциональную активность эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов и макрофагов.

8. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор.

Ген локализуется на хромосоме 17. Продуцируется моноцитами, макрофагами, эндотелиальными клетками и фибробластами в результате индуцирующего воздействия ИЛ-1 и эндотоксина. Стимулирует рост коммитированных клеток-предшественниц нейтрофилов, активизирует фагоцитарную функцию зрелых нейтрофилов.

9. Моноцитарный колониестимулирующий фактор.

Ген расположен на хромосоме 5. Продуцируется моноцитами, макрофагами, фибробластами, эпителиальными клетками, остеобластами и эндотелиальными клетками после индукции ИЛ-3, ИЛ-4. Индуцирует созревание моноцитов и макрофагов, активизирует фагоцитарную и секреторную функцию макрофагов.

10. Интерлейкин-5 (эозинофильный дифференцировочный фактор).

Кодируется геном, находящимся на хромосоме 5. Продуцируется Т-лимфоцитами в результате индукции антигенами и митогенами. Стимулирует продукцию и активацию эозинофилов, активизирует цитотоксические Т-лимфоциты.

11. Эритропоэтин.

Ген расположен на хромосоме 7. Вырабатывается почками в ответ на гипоксию. Стимулирует клональный рост клеток-предшественниц эритропоэза, индуцирует высвобождение ретикулоцитов из костного мозга.

ЦИРКУЛИРУЮЩИЙ ПУЛ СТВОЛОВЫХ СЛЕТОК

Кровь периферическая – это кровь, циркулирующая по сосудам вне кроветворных органов. У взрослого здорового человека на кровь приходится в среднем 7% массы тела

В зависимости от сосудов, в которых протекает кровь, различают ее виды: артериальную, венозную, капиллярную. Между этими видами крови имеются различия по биохимическим и морфологическим показателям, но они незначительны. Например, показатель концентрации водородных ионов (рН среды) в артериальной крови равен 7,35 – 7,47; венозной – 7,33 – 7,45. Эта величина имеет большое физиологическое значение, так как определяет скорость протекания многих физиологических и химических процессов в организме.

Абсолютное большинство циркулирующих форменных элементов крови составляют эритроциты – красные безъядерные клетки. Их количество у мужчин $4,710 \pm 0,017 \times 10^{12}/л$, у женщин – $4,170 \pm 0,017 \times 10^{12}/л$. У здорового человека эритроциты в 85% имеют дискоидную форму с двояковыгнутыми стенками, в 15% – другие формы. Диаметр эритроцита 7–8 мкм, толщина 1–2,4 мкм. Клеточная мембрана эритроцита толщиной 20 нм. Наружная поверхность ее состоит из липидов, олигосахаридов, определяющих антигенный состав клетки – группу крови, сиаловой кислоты и протеина, а внутренняя – из гликотических ферментов, натрия, калия, АТФ, гликопротеина и гемоглобина. Полость эритроцита заполнена гранулами (4,5 нм), содержащими гемоглобин.

Следующими по количеству клеток в крови являются тромбоциты – кровяные пластинки. Их число в крови здорового человека составляет 150000 – 400000/мкл. Тромбоциты, наименьшие по размерам форменные элементы крови, образуются из самых крупных костномозговых клеток – мегакариоцитов. Тромбоциты в циркулирующей крови имеют округлую или овальную форму, диаметром 2,5 мкм. Ядро в клетке отсутствует. В строении кровяных пластинок выделяют однослойную мембрану, периферическую бесструктурную зону (гиаломер) и центральную зернистую зону (грануломер). В гиаломере выявляют при электронной микроскопии плотные микротрубочки. Им отводится роль скелета клетки, а также участие в процессе ретракции сгустка. В грануломере находятся митохондрии, рибосомы, альфа-гранулы, плотные тельца, частицы гликогена. Альфа-гранулы содержат кислую фосфатазу, В-глюкоронидазу, катепсин, что дает

возможность их отнести к лизосомам, определяющим функцию клетки. В плотных тельцах находятся серотонин, сокращающий кровеносные сосуды при освобождении, АТФ и АДФ, участвующие в адгезии и реакции освобождения.

Белые ядродержащие кровяные клетки – лейкоциты составляют третью по численности популяцию форменных элементов крови. Число лейкоцитов в периферической крови в норме равняется в среднем 6400 в 1 мм лв. ($6,4 \times 10^9$ /л) при колебании $(4,0-8,8) \times 10^9$ /л. Клетки «белой крови», или лейкоциты, являются основой антимикробной защиты организма. В эту разнородную группу «защиты» входят основные эффекторы иммунных и воспалительных реакций.

Пуповинная кровь — это кровь, сохранившаяся в плаценте и пуповинной вене после рождения ребёнка. В пуповинной крови содержится некоторое количество стволовых клеток, которые потенциально могут быть собраны и использованы в лечении некоторых болезней у других людей.

В крови содержатся стволовые клетки, по большей части, гемопоэтические.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА РАЗВИТИЯ **ЛИМФОЦИТОВ И ДРУГИХ КЛЕТОК** **ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ИЗ СТВОЛОВОЙ** **КЛЕТКИ**

Эритроцитопоэз

В процесс эритропоэза вовлечено значительное количество регуляторных факторов и механизмов для поддержания баланса скорости образования новых эритроцитов и деструкции старых клеток. В норме баланс продукции и деструкции поддерживается на удивительно постоянном уровне. В этом хорошо сбалансированном механизме принимают участие как эндокринные, так и экзокринные гормоны. Самым ранним узнаваемым эритроидным предшественником, видимым в костном мозге, является большая базофильная клетка диаметром 15-20 мкм, которая содержит единственное большое хорошо очерченное круглое ядро, рибосомы, митохондрии и аппарат Гольджи.

Когда эта ранняя клетка-предшественник созревает, ее ядро становится более плотным и небольшим и со временем выталкивается во внеклеточный матрикс костного мозга. По мере созревания клетка постепенно становится меньше, а ее цитоплазма более эозинофильной вследствие увеличения

количества гемоглобина, синтезируемого рибосомами. В промежуточных стадиях созревания цитоплазма эритробласта полихроматофильна из-за смешивания базофильных цитоплазматических белков и эозинофильного гемоглобина. При дальнейшем созревании продолжается синтез гемоглобина, и цитоплазма становится полностью эозинофильной. На поздних стадиях созревания образуется обильное количество гемоглобина. В цитоплазме имеются несколько митохондрий и рибосом, определяется небольшое плотное хорошо очерченное ядро.

Когда ядро выталкивается, клетка становится ретикулоцитом, что является последней стадией развития перед тем, как она станет зрелым эритроцитом. Вскоре ретикулоцит приобретает двояковогнутый наружный контур и специфические качества деформируемости и пластичности. Его диаметр составляет приблизительно 8-9 мкм. Большая часть ретикуло-цитов проводят 1-2 сут в костном мозге, подвергаясь дальнейшему созреванию перед миграцией в системный кровоток.

Тромбоцитопоэз

Мегакариоциты являются специфическими клетками костного мозга, которые дифференцируются из миелоидной стволовой клетки и отвечают за продукцию тромбоцитов. Тромбоциты - это фактически цитоплазматические фрагменты и, по существу, не являются полностью клеточными элементами. Они отделяются от зрелых мегакариоцитов. В течение суток образуется 175 млрд тромбоцитов.

Созревание мегакариоцитов, как полагают, происходит в три следующие стадии.

1. Базофильная стадия. На этом этапе мегакариоциты небольшие и содержат диплоидное ядро и базофильную цитоплазму.
2. Гранулярная стадия. Ядро мегакариоцита более полиплоидное, а цитоплазма более эозинофильная и гранулярная.
3. Созревание, или стадия формирования тромбоцитов. На этом этапе мегакариоциты огромны и легко заметны в костном мозге. Они имеют в богатой гранулами цитоплазме от 16 до 32 ядер. Тромбоциты образуются путем фрагментации (отделения) цитоплазмы.

Созревание мегакариоцитов - это уникальный процесс, в котором клетка не способна подвергаться митозу, а процесс ядерного и цитоплазматического созревания происходит не одновременно. Пролиферация и созревание регулируются несколькими сотнями факторов, ИЛ-11 и тромбопоэтином,

который был обнаружен недавно и стал полезным в клиническом использовании.

Количество мегакариоцитов в костном мозге может увеличиваться при повышении уровня деструкции тромбоцитов в кровотоке. Каждый мегакариоцит способен продуцировать тысячи тромбоцитов в результате уникального процесса отделения цитоплазмы. Продолжительность жизни отдельных тромбоцитов, выходящих в периферическое кровообращение, составляет 8-10 сут. Молодые тромбоциты в системе кровообращения выглядят крупнее и менее плотно, чем старые.

Лимфоцитопоз

Лимфоциты происходят из коммитированных стволовых клеток, которые развиваются из плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток.

Дифференцировка зависит от множества клеточных и гормональных факторов микроокружения, а также других специализированных клеток крови, происходящих из этих плюрипотентных стволовых клеток.

Как только клетки коммитировались в лимфоидную линию, они в дальнейшем дифференцируются в два основных класса лимфоцитов: В- и Т-лимфоциты, которые совместно формируют главные компоненты иммунной системы. Эти два класса лимфоцитов после созревания становятся различными подтипами и обладают разными возможностями и функциями. По мере созревания и дифференцировки они также становятся узнаваемыми по ряду мембранных маркеров, или лигандов. Однако оба подтипа лимфоцитов проявляют морфологическое сходство при исследовании их с помощью светового микроскопа. Третий подтип лимфоцитов, чья роль в иммунном ответе только недавно была понята и оценена, представляет собой небольшую популяцию «ни В-, ни Т-клеток», называемых нулевыми клетками (non-B, non-T, null cells).

ПОНЯТИЕ О РОДОНАЧАЛЬНЫХ КЛЕТКАХ

Родоначалницей эритроидных клеток человека, как и других клеток крови, является полипотентная стволовая клетка крови (СКК), способная формировать колонии. Дифференцирующаяся полипотентная СКК дает 2 типа мультипотентных частично коммитированных СКК: 1) коммитированные к лимфоидному типу дифференцировки, 2) КОЕ-ГЭММ, единицы, образующие смешанные колонии, состоящие из гранулоцитов, эритроцитов, моноцитов и мегакариоцитов. Из второго типа мультипотентных СКК дифференцируются унипотентные единицы: бурстообразующая (БОЕ-Э) и колониеобразующая (КОЕ-Э) эритроидные

клетки, которые являются коммитированными родоначальными клетками эритропоэза.

Образующиеся из КОЕ-Э эритроидные клетки морфологически идентифицируются. Сначала образуется проэритробласт.

Проэритробласт – клетка, имеющая круглое ядро с мелкозернистым хроматином, 1-2 ядрышка, цитоплазму со средней базофилией, в которой содержатся свободные рибосомы и полисомы, слабо развитый аппарат Гольджи и гранулярная ЭПС. Базофильный эритробласт – клетка меньшего размера, содержит больше гетерохроматина. Цитоплазма клетки обладает выраженной базофильностью в связи с накоплением в ней рибосом, в которых начинается синтез гемоглобина. Полихроматофильный эритробласт – ядро содержит много гетерохроматина. Следующая стадия дифференцировки – образование оксифильного эритрона (нормобласта). Это клетка небольшого размера, имеющая маленькое ядро. В цитоплазме эритробласта содержится много гемоглобина, обеспечивающего его оксифилию.

Ретикулоцит – безъядерная клетка с небольшим содержанием рибосом, обуславливающих наличие участков базофилии, и преобладанием гемоглобина. При выходе в кровь ретикулоцит созревает в эритроцит в течение 1-2 суток. Эритроцит – клетка, образующаяся на конечной стадии дифференцировки клеток эритроидного ряда. Эритрон — совокупность незрелых и зрелых, неподвижных и циркулирующих, расположенных интра- и экстравазально клеток эритроцитарного ряда, находящихся на всех стадиях развития — образования.

ЛИМФОИДНЫЕ И МИЕЛОИДНЫЕ РОДОНАЧАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ

Врождённые лимфоидные клетки (ВЛК) это группа лимфоцитов которые вовлечены в быстрое цитокин-зависимое реагирование организма во время воспалительного процесса.

Они играют важную роль в гомеостазе органов тканей и в иммунном ответе организма на внешние раздражители а также регулируют процессы развития клеток приобретённого иммунитета.

В отличии от "обычных" лимфоцитов приобретённого иммунитета у ВЛК отсутствуют антиген-специфичные рецепторы, они могут реагировать на широкий спектр воспалительных стимулов.

Как и Т-хелперы, ВЛК имеют общего предшественника охарактеризованного как клетка экспрессирующая транскрипторный фактор inhibitor of DNA binding 2 (ID2).

На сегодняшний день выделяют три группы ВЛК в зависимости от их функции и экспрессии воспалительных медиаторов (Рисунок 1).

1-ая группа ВЛК имеют множество характеристик с естественным киллером (ЕК) (Natural killer, NK cells). Также как и ЕК, 1-тип ВЛК экспрессируют интерферон- γ и нуждаются в транскрипторном факторе T-bet для своего развития, но в отличие от ЕК, они не экспрессируют перфорин, гранзим В (granzyme B) и рецептор киллерных клеток (Killer-cell Ig-like receptor) и также активизируются в основном на интерлейкин-7 (ИЛ-7) чем ИЛ-15. Высокое содержание 1-го типа ВЛК были обнаружены в кишечнике пациентов страдающие болезнью Крона.

2-ая группа ВЛК имеют способность продуцировать ИЛ -13, -5 и -9. Впервые эта популяция клеток была описана в контексте анти-гельминтной реакции организма. Исследователи показали что 2-ой тип ВЛК стимулирует эозинофилию и гиперплазию бокаловидных клеток, два важных процесса в анти-глистном ответе организма. Также недавно, 2-ой тип ВЛК был обнаружен в лёгких и играет важную роль в патофизиологии астмы. Для дифференциации во 2-ой тип ВЛК необходима активация таких транскрипторных факторов как retinoic acid receptor-related orphan receptor (ROR) α и Gata3.

3-я группа ВЛК для своего развития также нуждаются в Gata3 и ROR- γ t. Эта группа делится на 3 под-группы. 1) Клетки индуцирующие лимфоидную ткань (Lymphoid tissue inducer, LTi) , они необходимы для лимфоидного органогенеза и продуцируют ИЛ -17 и -22. 2) ИЛ-22 продуцирующие ВЛК (natural cytotoxicity receptor, NCR позитивные) участвуют в защите организма от внешних патогенов. 3) ИЛ-17 продуцирующие ВЛК (NCR негативные) были обнаружены у пациентов страдающие язвенным колитом, также существуют исследования показывающие вовлечение этой группы клеток в прогрессии астмы и других аллергически-воспалительных процессах.

МИЕЛОИДНЫЕ КЛЕТКИ

У человека миелопоэз начинается в печени, примерно на 6 неделе внутриутробного развития. Изучение роста колоний из индивидуальных стволовых клеток *in vitro* показало, что первая образующаяся из ГСК клетка-предшественник представляет собой колониобразующую единицу (КОЕ), которая может дать начало образованию гранулоцитов, эритроцитов,

моноцитов и мегакариоцитов (КОЕ-ГЭММ). Созревание этих клеток происходит под влиянием колониестимулирующих факторов (КСФ) и ряда интерлейкинов, в том числе ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5 и ИЛ-6 (рис. 12.2). Все они играют важную роль в положительной регуляции (стимуляции) гемопоэза и продуцируются главным образом стромальными клетками костного мозга, но также и зрелыми формами дифференцированных миелоидных и лимфоидных клеток. Другие цитокины (например, ТФР β) могут осуществлять понижающую регуляцию (подавление) гемопоэза. Нейтрофилы и моноциты развиваются из общих клеток-предшественников

Образование нейтрофилов.

Клеткой — предшественником нейтрофилов (вид гранулоцитов) и мононуклеарных фагоцитов (макрофагов) служит КОЕ-ГМ. При дифференцировке в нейтрофилы клетки проходят несколько морфологических стадий. Из миелобластов образуются промиелоциты и затем миелоциты, которые созревают и поступают в кровотоки в виде нейтрофилов. Однонаправленная дифференцировка клеток КОЕ-ГМ в зрелые нейтрофилы обусловлена появлением у них на разных стадиях развития рецепторов для специфических факторов роста и дифференцировки. По мере созревания гранулоцитов на их поверхности исчезают или появляются поверхностные дифференцировочные маркеры (рис. 12.3). Например, клетки КОЕ-ГМ экспрессируют молекулы МНС класса II и маркер CD38, отсутствующие на зрелых нейтрофилах. К другим молекулам поверхности, экспрессируемым в процессе дифференцировки, относятся CD13, CD14 (представлен в небольшой концентрации), CD15 (Х-детерминанта группы крови Льюис), CD29 (β 1-интегрин), VLA-4 (CD49d, α -цепь), лейкоцитарные интегрины CD11a, b, c и α D в ассоциации с β 2-цепями CD18, рецепторы комплемента и Fc γ -рецепторы (CD 16). Функциональную активность гранулоцитов, находящихся на различных стадиях созревания, оценить трудно, но, по-видимому, полным функциональным потенциалом обладают только зрелые клетки. Ряд данных свидетельствует о том, что активность нейтрофилов, определяемая по фагоцитозу или хемотаксису, у плода ниже, чем в зрелом организме. Однако это может быть отчасти связано с меньшим содержанием опсонинов в сыворотке плода, а не с особенностями самих клеток. Для приобретения активности нейтрофилам необходимо непосредственное взаимодействие с микроорганизмами или с цитокинами, образующимися при иммунном ответе на антиген, (или с теми и другими вместе) в присутствии опсонинов. Это может лимитировать активность нейтрофилов на раннем этапе развития организма. Активация нейтрофилов

цитокинами и хемокинами является также необходимым условием их миграции из крови в ткани.

Образование моноцитов.

При дифференцировке по моноцитарному пути из КОЕ-ГМ вначале образуются пролиферирующие монобласты. Они дифференцируются в промоноциты и, наконец, в зрелые моноциты крови. Считается, что циркулирующие моноциты служат возобновляемым пулом для образования тканевых макрофагов, например макрофагов легких. Различные формы макрофагов составляют систему мононуклеарных фагоцитов (см. гл. 2). Зрелые нейтрофилы и моноциты/макрофаги лишены CD34 и других маркеров ранних стадий дифференцировки. Однако моноциты, в отличие от нейтрофилов, продолжают экспрессировать большое количество молекул МНС класса II (рис. 12.3), необходимых для презентации антигена Т-клеткам. Моноциты синтезируют также многие из тех поверхностных молекул, которые характерны для зрелых нейтрофилов (см. рис. 2.28). На стадиях дифференцировки определить функциональные возможности моноцитов, как и гранулоцитов, весьма трудно. Однако изучение *in vitro* некоторых миелоидных опухолей, клетки которых предположительно представляют собой моноциты на разных стадиях дифференцировки, свидетельствует о том, что как фагоцитарная активность, так и цитотоксичность, опосредуемая Fc-рецептором, достигают оптимального уровня только на стадии зрелых макрофагов. У новорожденного и взрослого человека моноциты вырабатывают цитокин ИЛ-1 с равной эффективностью, но у новорожденного эта функция слабее повышается под действием ИФγ, чем у взрослого.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Значение стволовых кроветворных клеток велико. Дальнейшее изучение клеточных и молекулярных механизмов формирования СКК в индивидуальном развитии имеет несомненную значимость не только для понимания фундаментальных аспектов функционирования кроветворной системы, но и для совершенствования методов лечения гематологических заболеваний

Литература

1. Гематология: Стволовая кроветворная клетка (СКК) - свойства, функции, типы.
https://meduniver.com/Medical/gematologia/stvolovaia_krovetvornaia_kletka.html
2. Кроветворение.
<https://nsu.ru/xmlui/bitstream/handle/nsu/653/8%20Кроветворение.pdf>
3. Гемопоэтические стволовые клетки.
<https://cyberleninka.ru/article/n/gemopoeticheskie-stvolovye-kletki>
4. Гемопоз. Стволовые клетки крови.
<https://studbooks.net/1391257/meditsina/gemopoz>
5. Кровь и кроветворение.
<https://kpfu.ru/portal/docs/F932246667/Krov.i.krovetvorenie.pdf>
6. Стимуляторы эритропоза.
<http://www.studmedlib.ru/book/970409169V0112.html>
7. Стволовые клетки. http://moikompas.ru/compas/pool_tem_cells
8. Современные представления о гемопозе и гемопоэтических факторах роста. <http://meddaily.info/?cat=article&id=1236>
9. Современный курс классической физиологии.
<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970404959.html>