

О гемопоэтических свойствах рибонуклеиновой кислоты лимфоцитов периферической крови больных истинной полицитемией и здоровых доноров

А.Г. Бабаева¹, Н.М. Геворкян², Н.В. Тишевская³, Л.Л. Головкина⁴, Ю.О. Муратова⁴, А.А. Рагимов⁵

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека»; Россия, 117418, Москва, ул. Цюрупы, 3;

²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича»; Россия, 119121, Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 8;

³ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 454092, Челябинск, ул. Воровского, 64;

⁴ФГБУ ГНЦ Минздрава России; Россия, 125167, Москва, Новый Зыковский проезд, 4а;

⁵Центр крови ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России; Россия, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Контакты: Нина Михайловна Геворкян gevorkiann@yandex.ru

Суммарная рибонуклеиновая кислота (РНК), выделенная из лимфоцитов периферической крови доноров и лимфоцитов больного истинной полицитемией, стимулирует гемопоэз у крыс с токсической апластической анемией, развившейся в результате введения бензола. Суммарная РНК лимфоцитов больного истинной полицитемией оказывает более выраженное действие на эритроидный, миелоидный и мегакариоцитарный ростки кроветворения, чем суммарная РНК донорских лимфоцитов. Наибольший стимулирующий эффект препаратов РНК наблюдается начиная с 21-х суток после начала эксперимента. Суммарная РНК лимфоцитов больного истинной полицитемией в значительной степени активирует эритропоэз, способствуя восстановлению количества ретикулоцитов у животных с апластической анемией до нормальных значений.

Ключевые слова: гемопоэз, эритремия, истинная полицитемия, патогенез, лимфоциты периферической крови, суммарная рибонуклеиновая кислота, человек, крыса

DOI: 10.17650/1818-8346-2015-10-2-58-62

About hematopoietic properties of peripheral blood lymphocytes RNA from patients with polycythemia vera and healthy donors

A.G. Babaeva¹, N.M. Gevorkyan², N.V. Tishevskaya³, L.L. Golovkina⁴, Yu.O. Muratova⁴, A.A. Ragimov⁵

¹Research Institute of Human Morphology; 3 Tsyurupy St., Moscow, 117418, Russia;

²V.N. Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry; 10, Bldg. 8 Pogodinskaya St., Moscow, 119121, Russia;

³South Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia; 64 Vorovskogo St., Chelyabinsk, 454092, Russia;

⁴Hematological Research Center, Ministry of Health of Russia; 4a Novyy Zыkovskiy Pr-d, Moscow, 125167, Russia;

⁵Blood Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2, Bldg. 4 Bolshaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

Total RNA isolated from peripheral blood lymphocytes of donor and patient with polycythemia, stimulates hematopoiesis in rats with toxic aplastic anemia due to benzene administration. Total RNA of lymphocytes from polycythemia patient has a more pronounced effect on the erythroid, myeloid and megakaryocytic hematopoiesis comparing to total RNA from donor lymphocytes. The greatest stimulatory effect of RNA observed after 21 days from the start of experiment. Total RNA of lymphocytes from polycythemia patient largely activates erythropoiesis promoting restoration of reticulocyte count in animals with aplastic anemia.

Key words: hematopoiesis, erythremia, polycythemia vera, pathogenesis, peripheral blood lymphocytes, total RNA, human, rat

Введение

Ранее нами было установлено, что в механизме реализации морфогенетической функции лимфоидных клеток ключевую роль играет рибонуклеиновая кислота (РНК) этих клеток. В частности, показано, что суммарная РНК, выделенная из лимфоидных клеток селезенки анемизированных крыс, в зависимости от фазы восстановительного процесса в кроветворной ткани приобретает способность стимулировать или ингибировать эритропоэз в культуре эритробластиче-

ских островков костного мозга [1, 2]. Эти работы стали первым шагом на пути к пониманию того, как именно Т-лимфоциты контролируют процесс восстановления эритропоэза. Эксперименты *in vitro* позволили нам ответить на главный вопрос: обладает ли суммарная РНК лимфоидных клеток такими же функциональными свойствами, какие присущи самим лимфоцитам в момент выделения их из организма. Очевидно, что за полученными нами данными должна последовать серия исследований, направленных не только на ре-

шение сложных задач изучения вне- и внутриклеточных механизмов передачи информации от Т-лимфоцитов к другим соматическим клеткам, но и на подтверждение целого ряда предположений.

При планировании данной работы нам хотелось получить ответы на следующие вопросы, которые очень важны для дальнейшего развития проблемы в целом.

1. Только ли суммарная РНК лимфоидных клеток селезенки обладает морфогенетической активностью, или это общее свойство суммарной РНК всех лимфоцитов, в частности лимфоцитов периферической крови?

2. Проявляются ли морфогенетические эффекты суммарной РНК лимфоцитов только в отношении эритропоэза, или они касаются всех ростков кроветворения?

3. Проявляются ли морфогенетические свойства суммарной РНК лимфоцитов только в системе *in vitro*, или они могут реализоваться в условиях целостного организма?

4. Только ли компенсаторная реакция эритроидной ткани индуцирует морфогенетическую функцию лимфоцитов, и способны ли другие процессы, сопровождающиеся усиленной пролиферацией эритроидных клеток, влиять на морфогенетическую активность лимфоидных клеток?

5. В какой мере ксеногенная суммарная РНК лимфоцитов способна воспроизводить их контролируемую морфогенез функцию?

Материалы и методы

Работа выполнена на 25 белых беспородных крысах-самках массой 120–140 г. Эксперименты проведены в соответствии с этическими нормами и рекомендациями по гуманизации работы с лабораторными животными, отраженными в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей, принятой в 1985 г. в Страсбурге. Все манипуляции с животными производили под эфирным наркозом, эвтаназию грызунов осуществляли путем цервикальной дислокации, также проводимой под эфирным наркозом. Для создания модели гипопластической анемии интактным крысам подкожно трижды с интервалом 7 дней вводили равную по объему смесь бензола и стерильного растительного масла, при этом доза бензола составляла 0,05 мл/100 г массы тела животного. Через 35 дней после последней инъекции бензола в периферической крови крыс отмечалось значительное снижение количества эритроцитов, ретикулоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, что свидетельствовало о развившейся гипоплазии всех ростков кроветворения в костном мозге. После анализа показателей периферической крови животные были случайным образом разделены на 3 группы. В качестве источника суммарной РНК в работе были использованы лимфоциты периферической крови 5 здоровых доноров и 1 больного истинной полицитемией. Больному Б., 1966 г. р., диагноз истинной полицитемии (называемой также эритремией или болезнью Вакеза) ПА стадии был поставлен

в 2010 г. в поликлиническом отделении Гематологического научного центра Минздрава России (Москва) на основании характерных жалоб, клинических анализов крови и цитологического исследования костного мозга. За время болезни ему дважды проводили эритроцитозферез и трижды – кровопускания в объеме 500 мл. В момент взятия лимфоцитов для нашего исследования результаты клинического анализа крови больного Б. были следующими: 160 г/л гемоглобина, $6,5 \times 10^{12}$ /л эритроцитов, $8,2 \times 10^9$ /л лейкоцитов, 210×10^9 /л тромбоцитов, гематокрит 53 %, скорость оседания эритроцитов 2 мм/ч. Лимфоциты доноров и больного истинной полицитемией получали путем центрифугирования цельной крови в смеси фиколла и верографина с градиентом плотности 1,077. Суммарную РНК из лимфоцитов выделяли методом гуанидин тиоцианат-фенол-хлороформной экстракции по Хомчинскому. Животным опытных групп однократно внутривенно был введен препарат суммарной РНК смешанных лимфоцитов периферической крови доноров (группа РНК-1) или больного истинной полицитемией (группа РНК-2) из расчета 30 мкг/100 г веса крысы. Животным контрольной группы также внутривенно было введено по 0,1 мл 0,9 % раствора NaCl. Количество эритроцитов и лейкоцитов подсчитывали в камере Горяева, число тромбоцитов – в мазке крови, кровь для подсчета ретикулоцитов окрашивали бриллиантовым крезиловым синим. Полученные результаты обрабатывались стандартными методами описательной статистики с расчетом средних значений, ошибки среднего, доверительных интервалов, стандартного отклонения. Сравнения групп проводились методами непараметрической статистики с использованием критериев Манна–Уитни и Вилкоксона. Различия считались статистически значимыми при вероятности ошибки первого рода $< 0,05$.

Результаты и обсуждение

Динамика изменений количества форменных элементов крови, наблюдаемая у крыс с бензолной анемией без какого-либо воздействия (контроль), а также происходящая под влиянием однократного введения испытуемых препаратов суммарной РНК, представлена в таблице. К началу эксперимента (через 35 дней после окончания введения бензола) количество всех форменных элементов крови у животных резко снизилось: число эритроцитов уменьшилось в 1,8 раза, ретикулоцитов – в 7,2 раза, лейкоцитов – в 4,6 раза, тромбоцитов – в 5,3 раза.

Через 5 сут после введения суммарной РНК лимфоцитов здоровых доноров или больного истинной полицитемией в периферической крови животных обеих опытных групп отмечалось достоверное увеличение количества ретикулоцитов в сравнении с контрольными значениями. К 10-м суткам, помимо дальнейшего увеличения числа ретикулоцитов, в крови подопытных животных обеих групп начался рост количества лейкоцитов, а также числа тромбоцитов в груп-

Влияние препаратов РНК лимфоцитов доноров и лимфоцитов больного истинной полицитемией на количество форменных элементов в крови крыс с бензольной анемией

Группа	Ретикулоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	Эритроциты ($\times 10^{12}/\text{л}$)	Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	Тромбоциты ($\times 10^9/\text{л}$)
Интактные животные ($n = 10$)	46,7 \pm 3,2	9,8 \pm 1,5	11,5 \pm 1,1	468,6 \pm 23,2
Бензольная анемия ($n = 15$)	6,4 \pm 0,3	5,5 \pm 0,2	2,5 \pm 0,1	87,7 \pm 2,8
5-е сутки после введения суммарной РНК				
Контроль ($n = 5$)	6,6 \pm 0,5	5,5 \pm 0,2	2,5 \pm 0,05	86,8 \pm 2,2
РНК-1 ($n = 5$)	10,8 \pm 0,6*	5,8 \pm 0,1	2,8 \pm 0,05	91,0 \pm 1,7
РНК-2 ($n = 5$)	11,4 \pm 0,7*	5,7 \pm 0,1	2,8 \pm 0,1	93,8 \pm 1,9
10-е сутки после введения суммарной РНК				
Контроль ($n = 5$)	6,8 \pm 0,4	5,7 \pm 0,2	2,7 \pm 0,07	90,0 \pm 3,2
РНК-1 ($n = 5$)	13,2 \pm 0,6*	5,9 \pm 0,1	3,2 \pm 0,07*	98,8 \pm 1,4
РНК-2 ($n = 5$)	15,6 \pm 0,5*	5,9 \pm 0,1	3,2 \pm 0,06*	106,0 \pm 2,1*
16-е сутки после введения суммарной РНК				
Контроль ($n = 5$)	7,6 \pm 0,5	5,6 \pm 0,2	2,7 \pm 0,1	91,6 \pm 4,0
РНК-1 ($n = 5$)	12,2 \pm 0,7*	6,0 \pm 0,1	3,2 \pm 0,08*	113,8 \pm 2,6*
РНК-2 ($n = 5$)	22,0 \pm 1,3* [▲]	6,1 \pm 0,2	3,8 \pm 0,07* [■]	143,4 \pm 3,2* ^{■▲}
21-е сутки после введения суммарной РНК				
Контроль ($n = 5$)	11,0 \pm 0,6	5,5 \pm 0,1	2,8 \pm 0,09	109,2 \pm 4,6
РНК-1 ($n = 5$)	17,0 \pm 1,3* [▲]	6,2 \pm 0,1*	3,5 \pm 0,1*	125,2 \pm 3,3* [▲]
РНК-2 ($n = 5$)	46,1 \pm 3,2* ^{■▲}	8,2 \pm 0,2* [■]	4,1 \pm 0,2* [■]	266,0 \pm 16,2* ^{■▲}
25-е сутки после введения суммарной РНК				
Контроль ($n = 5$)	13,4 \pm 1,1	5,6 \pm 0,1	2,9 \pm 0,08	109,0 \pm 3,5
РНК-1 ($n = 5$)	21,6 \pm 1,4* [▲]	6,1 \pm 0,1*	4,2 \pm 0,2*	148,8 \pm 4,1* [▲]
РНК-2 ($n = 5$)	48,0 \pm 2,1* [■]	8,5 \pm 0,2* [■]	5,9 \pm 0,3* ^{■▲}	328,4 \pm 14,9* ^{■▲}
30-е сутки после введения суммарной РНК				
Контроль ($n = 5$)	14,2 \pm 1,4	6,5 \pm 0,2	2,8 \pm 0,2	117,0 \pm 5,4
РНК-1 ($n = 5$)	29,8 \pm 1,7* [▲]	7,6 \pm 0,3*	4,7 \pm 0,3*	201,2 \pm 12,6* [▲]
РНК-2 ($n = 5$)	51,2 \pm 3,2* [■]	9,1 \pm 0,4* [■]	7,9 \pm 0,3* ^{■▲}	401,4 \pm 9,2* ^{■▲}
36-е сутки после введения суммарной РНК				
Контроль ($n = 5$)	12,2 \pm 1,2	6,0 \pm 0,2	2,9 \pm 0,2	107,8 \pm 5,5
РНК-1 ($n = 5$)	28,4 \pm 2,3*	8,1 \pm 0,2*	4,4 \pm 0,3*	223,8 \pm 5,3*
РНК-2 ($n = 5$)	46,8 \pm 2,5* [■]	8,7 \pm 0,3*	9,1 \pm 0,4* [■]	413,4 \pm 10,2* ^{■▲}
45-е сутки после введения суммарной РНК				
Контроль ($n = 5$)	15,8 \pm 1,7	5,8 \pm 0,2	3,3 \pm 0,2	129,6 \pm 5,1
РНК-1 ($n = 5$)	29,0 \pm 2,4*	7,6 \pm 0,1*	5,0 \pm 0,3*	327,8 \pm 14,2*
РНК-2 ($n = 5$)	39,2 \pm 1,7* [■]	7,9 \pm 0,2*	8,5 \pm 0,3* [■]	436,8 \pm 24,4* [■]

Примечание. * – наличие достоверных различий между показателями животных контрольной группы и опытных групп, получивших препараты РНК ($p < 0,05$); [■] – наличие достоверных различий между показателями опытных групп животных, получивших препараты РНК-1 и РНК-2 ($p < 0,05$); [▲] – достоверность различий по отношению к предыдущему сроку наблюдения ($p < 0,05$).

пе крыс, получивших суммарную РНК, выделенную из лимфоцитов больного истинной полицитемией. В последующие сроки наблюдения различия в активности исследуемых препаратов суммарной РНК проявились в полной мере. Начиная с 21-х суток наблюдения количество форменных элементов у подопытных животных обеих групп достоверно превышало контрольные значения. Однако прирост показателей в группе крыс, получивших суммарную РНК лимфоцитов больного истинной полицитемией, был значительно больше и достоверно отличался от числа форменных элементов в крови животных, которым была произведена инъекция суммарной РНК лимфоцитов доноров. Важно отметить, что наиболее значимые различия в стимулирующем эффекте препаратов суммарной РНК наблюдались после 21-х суток воздействия препаратов. В этот период по числу ретикулоцитов, лейкоцитов и тромбоцитов крысы группы РНК-2 превосходили группу РНК-1 почти в 2 раза, что свидетельствует об особенно ярко выраженной активности препарата РНК-2 в этот отрезок времени. Обращает на себя внимание тот факт, что эритроидный росток кроветворения оказался наиболее чувствительным к действию суммарной РНК, выделенной из лимфоцитов больного истинной полицитемией. Так, уже к 21-му дню эксперимента количество ретикулоцитов в крови крыс группы РНК-2 достигло показателей интактных животных, т. е. физиологического уровня воспроизводства эритроидных клеток. Количество эритроцитов в периферической крови подопытных животных превышало контрольные значения в обеих группах также после 21-х суток, а на 30-е сутки показатели группы РНК-2 достоверно отличались от показателей в группе РНК-1. В связи со столь бурной регенерацией клеток костного мозга, наблюдаемой у животных группы РНК-2, у нас возникло опасение, не приведет ли введение суммарной РНК лимфоцитов больного истинной полицитемией к индукции неуправляемой пролиферации гемопоэтических клеток. Однако анализ количества форменных элементов в крови этой группы крыс в последующие сроки (после 45-х суток) показал, что ни одна из гемопоэтических линий не превысила уровни нормальных показателей периферического звена гемопоэза. Так, на 57-е и 70-е сутки после однократного введения препаратов суммарной РНК число ретикулоцитов в обеих опытных группах составляло в среднем $32 \times 10^9/\text{л}$, количество эритроцитов — $7,6 \times 10^{12}/\text{л}$, лейкоцитов — $8,5 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов — $420 \times 10^9/\text{л}$. Эти значения хотя и были достоверно больше показателей контрольной группы животных, но все же не превышали уровень форменных элементов у интактных крыс.

Механизм влияния суммарной РНК лимфоцитов периферической крови пациента с истинной полицитемией на гемопоэз крыс с гипоплазией костного мозга может быть связан, в частности, с изменением спектра молекул внеклеточного матрикса. Показано, что

в лимфоцитах больных эритремией усилена экспрессия мРНК фибронектина [3], который вместе с протеогликанами и гликозаминогликанами поддерживает в костном мозге гемопоэз индуцирующее микроокружение [4–6]. На прямую связь стимулирующего действия РНК с секрецией гликозаминогликанов указывают данные, полученные при изучении регенерата костной ткани. Так, у животных с переломами трубчатых костей через 2 нед после введения суммарной РНК в межклеточном веществе регенерирующего участка отмечалось значительное увеличение количества этих полисахаридов [7]. Ранее были получены данные о том, что и компенсаторный ответ кроветворной ткани связан с увеличенным синтезом хондроитинсульфата, гепарансульфата и дерматансульфата [8–10].

О возможной роли Т-лимфоцитов в патогенезе истинной полицитемии упоминается и в работах других исследователей. Так, были получены данные о том, что в крови больных истинной полицитемией существенно увеличивается количество регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) фенотипа $CD4^+CD25^+FOXP3^+$, обладающих более выраженной функциональной активностью по сравнению с Treg здоровых доноров [11], что, по мнению авторов, является основной причиной дисбаланса в системе Т-клеточного иммунитета при данной патологии. Дисбаланс Т-клеточного звена и в нашем исследовании наблюдался у больного истинной полицитемией, из лимфоцитов которого была получена суммарная РНК. Популяционный анализ Т-клеток больного Б. выявил у него увеличение содержания Т-лимфоцитов фенотипа $CD3^+CD45^+CD4^+$ до 62,3 % (при норме 31–49 %) и Т-лимфоцитов фенотипа $CD3^+CD45^+CD8^+$ до 35 % (при норме 12–30 %). Группа американских онкогематологов показала, что Т-лимфоциты больных истинной полицитемией, в отличие от нормальных Т-лимфоцитов, синтезируют интерлейкин-11, который в комбинации с интерлейкином-3 является одним из главных стимуляторов пролиферации клеток-предшественниц гемопоэза. Кондиционированная среда, полученная при культивировании Т-лимфоцитов пациентов с истинной полицитемией, способствовала формированию в культуре эритроидных и мегакариоцитарных колоний из стволовых $CD3^+$ -клеток пуповинной крови [12]. Эти работы согласуются с полученными нами результатами и подтверждают нашу точку зрения о том, что нарушения эритропоэза при эритремии являются следствием дисфункции именно Т-лимфоцитов, играющих, по-видимому, существенную роль в патогенезе данного заболевания. Однако и в здоровом организме стимуляция эритроидного ростка кроветворения находится под контролем Т-лимфоцитарного звена. Оказалось, что не только стимуляция выработки эритропоэтина в почках при гипоксии [13] способствует ускоренному созреванию и выходу ретикулоцитов в кровяное русло. При моделировании условий высокогорья, аналогичных нахождению на уровне 6000 м над уровнем моря,

в костном мозге мышей значительно увеличивалось количество Т-хелперов фенотипа Th2. *In vitro* эти костномозговые CD4⁺ Т-клетки активно стимулировали пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток-предшественников и эритробластов [14], что, с нашей точки зрения, является еще одним подтверждением участия Т-лимфоцитов в патогенезе полицитемии.

Выводы

Подводя итог полученным нами данным, можно с полной определенностью заключить: суммарная РНК лимфоцитов периферической крови обладает, так же как и лимфоидные клетки селезенки, выраженной морфогенетической активностью, которая проявляется в ее способности стимулировать гемопоэз у животных-реципиентов другого вида, что сви-

детельствует об отсутствии ксеногенного ограничения в действии препарата. Это активирующее гемопоэз действие суммарной РНК лимфоцитов больных истинной полицитемией примерно вдвое выше, чем суммарной РНК лимфоцитов здоровых доноров. Действие препаратов РНК начинается быстро и продолжается длительное время, не переходя при данном режиме введения границ нормальных значений исследованных показателей периферической крови. В то же время чрезвычайно важны полученные нами сведения об активности суммарной РНК лимфоцитов здоровых доноров как факт непосредственного участия системы лимфоидной регуляции в контроле гемопоэтической функции. По нашему убеждению, нарушение эритропоэза при эритремии является следствием дисфункции именно Т-лимфоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Тишевская Н.В., Комарова И.А. Влияние препаратов суммарной РНК лимфоидных клеток селезенки крыс на эритропоэз *in vitro*. Клиническая и экспериментальная морфология 2014;4(12):35–9. [Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Komarova I.A. Effects of preparations of total RNA from lymphoid cells of rat spleen on *in vitro* erythropoiesis. *Klinicheskaya i experimentalnaya morfologiya = Clinical and Experimental Morphology* 2014;4(12):35–9. (In Russ.)].
2. Бабаева А.Г., Геворкян Н.М., Тишевская Н.В., Комарова И.А. Влияние препаратов суммарной РНК лимфоидных клеток селезенки на эритропоэз в культуре эритробластических островков крыс с полицитемией. Клиническая и экспериментальная морфология 2014;4(12):40–3. [Babaeva A.G., Gevorkyan N.M., Tishevskaya N.V., Komarova I.A. Influence of preparations of total RNA from splenic lymphoid cells on erythropoiesis in the culture of erythroblastic islets from rats with polycythemia. *Klinicheskaya i experimentalnaya morfologiya = Clinical and Experimental Morphology* 2014;4(12):40–3. (In Russ.)].
3. Kulinich A.O., Minchenko D.O., Maslak H.S. et al. Fibronectin-1 expression in lymphocytes of patients with erythremia. *Ukr Biokhim Zh* 2010;82(4):53–9.
4. Tsai S., Patel V., Beaumont E. Differential binding of erythroid and myeloid progenitors to fibroblasts and fibronectin. *Blood* 1987;69(6):1587–99.
5. Tada T., Fukuta K. Expression of cell adhesion molecules at the collapse and recovery of haematopoiesis in bone marrow of mouse. *Anat Histol Embryol* 2010;39(5):403–10.
6. Харченко М.Ф., Рыбакова Л.П., Корнилова Н.В., Захаров Ю.М. Роль гликозаминогликанов и протеогликанов в гемопоэзе и физиологических функциях клеток крови. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 1996;82(5–6):18–25. [Kharchenko M.F., Rybakova L.P., Kornilova N.V., Zakharov Yu.M. The role of glycosaminoglycans and proteoglycans in hematopoiesis and physiological functions of blood cells. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov Russian Physiological Journal* 1996;82(5–6):18–25. (In Russ.)].
7. Белоус А.М., Годин В.П., Панков Е.А. Экзогенные нуклеиновые кислоты и восстановительные процессы. М.: Медицина, 1974. 200 с. [Belous A.M., Godin V.P., Pankov E.A. The exogenous nucleic acid and regenerative processes. M.: Medicine, 1974. 200 p. (In Russ.)].
8. Корнилова Н.В., Захаров Ю.М., Рассохин А.Г. О возможной роли кислых гликозаминогликанов в поддержании эритропоэза в эритробластических островках костного мозга. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 1994;80(3):83–7. [Kornilova N.V., Zakharov Yu.M., Rassokhin A.G. The possible role of acidic glycosaminoglycans in maintaining erythropoiesis in the bone marrow erythroblastic islands. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov Russian Physiological Journal* 1994;80(3):83–7. (In Russ.)].
9. Харченко М.Ф., Корнилова Н.В., Захаров Ю.М., Битюкова Е.С. Гликозаминогликаны эритробластических островков костного мозга крыс. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 1994;80(11):32–6. [Kharchenko M.F., Kornilova N.V., Zakharov Yu.M., Bitjukova E.S. Glycosaminoglycans in erythroblastic islands of rat bone marrow. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov Russian Physiological Journal* 1994;80(11):32–6. (In Russ.)].
10. Харченко М.Ф., Корнилова Н.В., Захаров Ю.М., Битюкова Е.С. Гликозаминогликаны эритробластических островков при угнетении и последующей стимуляции эритропоэза. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова 1995;81(7):141–4. [Kharchenko M.F., Kornilova N.V., Zakharov Yu.M., Bitjukova E.S. Glycosaminoglycans of erythroblastic islands in the depression and the subsequent stimulation of erythropoiesis. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal im. I.M. Sechenova = I.M. Sechenov Russian Physiological Journal* 1995;81(7):141–4. (In Russ.)].
11. Zhao W.B., Li Y., Liu X. et al. Involvement of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells in the pathogenesis of polycythemia vera. *Chin Med J* 2008;121(18):1781–6.
12. Ishii T., Zhao Y., Shi J. et al. T cells from patients with polycythemia vera elaborate growth factors which contribute to endogenous erythroid and megakaryocyte colony formation. *Leukemia* 2007;21(12):2433–41.
13. Захаров Ю.М., Тишевская Н.В., Шевяков С.А. и др. Антигипоксические и протекторные свойства эритропоэтина. Медицинская наука и образование Урала 2008;9(2):40–3. [Zakharov Yu.M., Tishevskaya N.V., Shevyakov S.A. et al. Antihypoxic and protective properties of erythropoietin. *Meditinskaya nauka i obrazovanie Urala = Urals Medical Science and Education* 2008;9(2):40–3. (In Russ.)].
14. Li P., Zheng S.J., Jiang C.H. et al. Th2 lymphocytes migrating to the bone marrow under high-altitude hypoxia promote erythropoiesis via activin A and interleukin-9. *Exp Hematol* 2014;42(9):804–15.