

Д.Ф. Глузман  
Л.М. Скляренко  
С.В. Коваль  
Т.С. Иванюк  
Н.И. Украинская  
Л.Ю. Полудненко  
А.Ф. Джалилов

Институт экспериментальной  
патологии, онкологии  
и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого НАН  
Украины, Киев, Украина

**Ключевые слова:**  
схема кроветворения,  
гемопоэтическая  
система, полипотентная  
гемопоэтическая стволовая  
клетка, лейкемические  
стволовые клетки.

## ЛЕЙКЕМИЧЕСКИЕ БЛАСТНЫЕ КЛЕТКИ И СОВРЕМЕННАЯ ИЕРАРХИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ НОРМАЛЬНОГО КРОВЕТВОРЕНИЯ

*На основе изучения бластных клеток при различных формах острых лейкозов, бластном кризе хронического миелолейкоза и миелодиспластических синдромах, являющихся лейкемическими аналогами нормальных родоначальных гемопоэтических клеток, обсуждается вопрос о внесении ряда дополнений в современную схему кроветворения. Предполагается наличие общих олиголинейных предшественников для В-лимфоцитов и моноцитов, ЕК-клеток (ЕК — естественные киллеры) и моноцитов, а также общей клетки-предшественницы Т-лимфоцитов и дендритных клеток. Высказывается сомнение в существовании общей клетки-предшественницы лимфоэза, способной дифференцироваться в В-, Т-лимфоциты и ЕК-клетки.*

В истории развития онкогематологии особое место занимает унитарная теория кроветворения, предложенная А.А. Максимовым более 100 лет тому назад [1]. Согласно представлениям автора, использовавшего экспериментальный гистологический метод (в отличие от ранее проводившихся исследований, носивших четко описательный характер), общей родоначальной клеткой всех форменных элементов крови является индифферентная мезенхимальная клетка (лимфоцитоидная блуждающая клетка), способная образовывать клетки лимфоидного, миелоидного и эритробластического ряда. Наиболее четко основные положения унитарной теории кроветворения были сформулированы в работах по изучению гемопоэза в эмбриональный и постнатальный период [2–4], в вышедшем позднее руководстве по гистологии [5].

В течение длительного периода времени открытым оставался вопрос, каким образом блуждающие полипотентные мезенхимальные клетки с крупным ядром с нуклеолами и базофильной цитоплазмой при изменении присущих им биологических свойств превращаются в первичные недифференцированные кровяные клетки — гематогонии Mollier, лимфоциты Pappenheim, гемоцитобласты Ferrata, большие лимфоциты А.А. Максимова.

Соперничавшие с унитарной теорией А.А. Максимова, оставившие заметный след в истории развития гематологии, но ныне забытые полифилетическая (Ehrlich), дуалистическая (Naegeli, Schridde), триалистическая (Schilling, Aschoff) теории содержали такие общие положения, как признание независимости друг от друга систем миелопоэза и лимфопоэза; представление о том, что малый лимфоцит, подобно зрелому гранулоциту в миелоидном ряду, является специализированной клеткой, не способ-

ной к дальнейшим превращениям; неопределенность, касающаяся происхождения моноцитов и их места в системе гемопоэза; наличие не подкрепленных экспериментально надстроек (лимфоидоциты, гемогистиобласты, ретикулярные клетки) над морфологически распознаваемыми клетками различных ростков гемопоэза [6].

В 1927 г. А.А. Максимов дополнил свою теорию некоторыми новыми положениями [7]. В группу родоначальных кроветворных клеток, кроме большого и малого лимфоцита, был включен гемоцитобласт («большой лимфоцит миелоидной ткани»). Между этими клетками был поставлен знак равенства. Отдавая дань учению о ретикулоэндотелиальной системе в модифицированной схеме кроветворения, на следующем уровне родоначальных миелоидных и лимфоидных клеток был расположен моноцит.

Многие положения унитарной теории А.А. Максимова выдержали испытание временем и нашли подтверждение в современной схеме кроветворения [8–10]. В результате экспериментальных исследований было также установлено, что полипотентные гемопоэтические стволовые клетки (ПГСК), мультипотентные и олигопотентные клетки-предшественники с учетом нахождения в различных фазах митотического цикла имеют цитоморфологические признаки лимфоцита или бласта [10–14].

С развитием теории кроветворения тесно связаны вопросы диагностики и классификации лейкозов и других форм опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей. В течение длительного периода недостаточно обоснованно признавали существование острых и хронических ретикулезов [15], все разновидности острых лейкозов объединяли в одну группу острых гемоцитобластозов [16]. Лишь немногие исследователи на основе использо-

вания цитоморфологических и цитохимических методов выделяли острые миелобластные, монобластные и лимфобластные лейкозы [17, 18].

Несомненные доказательства существования ПГСК, обладающих способностью к самоподдержанию, дифференцировке с образованием клеток-предшественников различных линий гемопоэза, были получены в 1961 г. в опытах с облучением экспериментальных животных [19]. Эти данные послужили основой для создания современной модели гемопоэза, базирующейся на основных положениях унитарной теории кроветворения А.А. Максимова. Основные положения указанной схемы были сформулированы в 1972–1973 гг. D. Metcalf, M.A.S. Moore [8], G. Mathe и соавторами [9], И.Л. Чертковым, А.И. Воробьевым [10].

Получившая широкое распространение отечественная схема И.Л. Черткова и А.И. Воробьева подверглась активному обсуждению в последующие годы, в нее вносили уточнения и изменения, но основные принципы и структура предложенной модели на протяжении многих лет оставались неизменными [20–22].

В модифицированной схеме кроветворения [22] подтверждается существование ПГСК, дающих начало общему предшественнику миелопоэза и лимфопоэза, которые, в свою очередь, продуцируют клетки-потомки с еще более ограниченным дифференцировочным потенциалом.

Из клетки-предшественника миелопоэза (колониобразующая единица гранулоцитов-эритроцитов-макрофагов-мегакарицитов — КОЕ-ГЭММ) возникают миеломоноцитарные клетки-предшественники (гранулоцитарно-макрофагальная колониобразующая единица — КОЕ-ГМ), ответственные за выработку гранулоцитов и моноцитов/макрофагов, клетка-предшественник мегакариоцитарного и эритробластического ряда (колониобразующая единица мегакариоцитарно-эритроцитарного ряда — КОЕ-МГЦЭ), клетки-предшественники мегакариоцитарного (колониобразующие единицы мегакариоцитов — КОЕ-Мег) и эритробластического ряда (бурстобразующая единица эритроцитов — БОЕ-Э, колониобразующая единица эритроцитов — КОЕ-Э). Неизменными остаются представления о первых морфологически распознаваемых клетках различных ростков миелопоэза, которыми являются, соответственно, миелобласт, монобласт, мегакариобласт, проэритробласт. Заметим, что существование общего предшественника лимфопоэза не может считаться доказанным (возле него в схеме кроветворения И.Л. Черткова и А.И. Воробьева вплоть до 2002 г. стоял знак вопроса, который в последующем почему-то исчез).

На протяжении 1996–2003 гг. были разработаны способы получения обогащенных ПГСК популяций костного мозга человека. С этой целью использованы лазерные клеточные сортеры и системы гетеротрансплантации на мышах

с комбинированным иммунодефицитом — SCID и NOD/SCID [23, 24]. С помощью методов точной цитофлуориметрии и панели моноклональных антител (МкАТ) были охарактеризованы иммунофенотипические особенности ПГСК ( $CD34^+CD38^-CD90^+CD123^-CD117^+CD45RA^-CD49f^-$ ) и кроветворных клеток-предшественников. Иммунофенотип представленной в современной модели гемопоэза человека мультипотентной клетки-предшественника —  $CD45^-CD90^-CD49f^-$ , общего предшественника миелопоэза —  $CD45RA^-CD135^+CD10^-CD7^-$ , клетки-предшественника гранулоцитов/моноцитов —  $CD45^+CD135^+CD10^-CD7^-$ , клеток-предшественников мегакариоцитов/эритроцитов —  $CD45RA^-CD135^-CD10^-CD7^-$ , незрелых лимфоидных клеток-предшественников —  $CD45RA^+CD19^+CD10^-$  [24, 25].

В то же время цитоморфологические и цитохимические признаки ПГСК и коммитированных клеток-предшественников по-прежнему остаются неизученными, несмотря на очевидный прогресс в исследовании функциональных свойств, молекулярных механизмов регуляции пролиферации родоначальных кроветворных клеток.

Мы полагаем, что в решении как этих вопросов, так и детализации в отдельности клеток-предшественников в современной схеме гемопоэза может помочь изучение их лейкемических аналогов — бластных клеток при различных формах острых лейкозов, бластном кризе хронического миелолейкоза (БК ХМЛ) и при таких разновидностях миелодиспластического синдрома, как рефрактерная анемия с избытком бластов 1-го и 2-го типа (РАИБ-1 и РАИБ-2).

Известно, что в основе возникновения указанных нозологических форм опухолей кроветворной и лимфоидной тканей лежит злокачественная трансформация ПГСК или близких к ним кроветворных клеток-предшественников, приобретающих свойства лейкемических стволовых клеток (ЛСК).

Экспериментальные доказательства существования ЛСК при остром миелобластном лейкозе (ОМЛ) были впервые получены Т. Lapidot и соавторами в 1996 г. также в опытах по гетеротрансплантации на мышах с выраженным иммунодефицитом [25] и подтверждены рядом других исследователей. Вскоре наличие ЛСК было установлено у больных ХМЛ [26, 27], миелодиспластическим синдромом [28], острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) [29–31]. Полагают, что немногочисленные ЛСК, выявляемые в общей популяции лейкемических клеток, обладают сходными с ПГСК свойствами, но не способны дифференцироваться в клетки различных линий гемопоэза. В основе лейкемической трансформации ПГСК или их ближайших потомков лежат приобретенные мутации. В то же время в лейкемических бластах сохраняются признаки присущей исходным нормальным клеткам линейной принадлежности, которая может быть установ-

лена на основе определения цитохимических и иммунофенотипических маркеров. К числу наиболее распространенных цитохимических маркеров, с помощью которых может быть определена природа или линейная принадлежность бластных клеток при различных формах острых лейкозов, относятся реакции определения активности миелопероксидазы, кислой фосфатазы, кислой неспецифической эстеразы, результаты PAS-реакции [32]. При иммуноцитохимическом изучении бластных клеток при острых лейкозах в настоящее время, по рекомендации экспертов ВОЗ, применяют ограниченный набор МкАТ для определения линейноспецифических антигенов на поверхностных мембранах гемопоэтических клеток-предшественников (CD34, CD45, TdT, HLA-DR), В-линейных (CD19, CD20, CD22, CD79 $\alpha$ ), Т-линейных (CD2, CD3, CD5, CD7), антигенов миелоидных клеток (CD13, CD33, CD15, MPO, CD117) и мегакариобластов (CD41, CD61). По нашему мнению, указанный перечень следует дополнить МкАТ, выявляющими ряд антигенов, экспрессированных на мембранах ЛСК при острых миелоидных и лимфоидных лейкозах (CD38, CD90, CD123).

Популяции нормальных ПГСК и ЛСК (хотя в последних утрачивается чувствительность к регуляции) используют одинаковые механизмы, обеспечивающие их самоподдержание и стимулирующие пролиферацию.

В соответствии с представлениями авторов последней классификации ВОЗ опухолей кроветворной и лимфоидной тканей [33], постулируемыми нормальными клетками-аналогами лейкоэмических бластов, или клетками, с которыми связано развитие тех или иных форм острых лейкозов, являются: при ОМЛ с повторяющимися цитогенетическими аномалиями — миелоидная стволовая клетка (СК) с тенденцией к гранулоцитарной дифференцировке; при ОМЛ с мультилинейной дисплазией — СК; при ОМЛ, связанном с предшествующей терапией, — гемопоэтическая СК; при остром лейкозе со смешанным фенотипом и t(v;11q23), с реаранжировкой MLL — ПГСК.

В качестве клеток-мишеней, подвергающихся злокачественной трансформации при ОМЛ, не охарактеризованных иным образом [33], рассматриваются следующие клеточные элементы: при ОМЛ с минимальными признаками дифференцировки и ОМЛ с признаками созревания — гемопоэтическая клетка-предшественник на ранней стадии миелоидной дифференцировки; при остром миеломоноцитарном лейкозе — гемопоэтическая СК с потенциальностью к дифференцировке в клетки гранулоцитарного и моноцитарного ряда; при остром промиелоцитарном лейкозе — миелоидная СК с потенциальностью к дифференцировке в клетки гранулоцитарного ряда; при остром моноцитарном лейкозе — гемопоэтическая СК с признаками коммитации в клетки моноцитарного ряда; при остром

эритромиелозе — мультипотентная гемопоэтическая СК с миелоидным потенциалом; при остром мегакариоцитарном лейкозе — гемопоэтическая СК с признаками коммитации в клетки мегакариоцитарного и, возможно, эритробластического ряда.

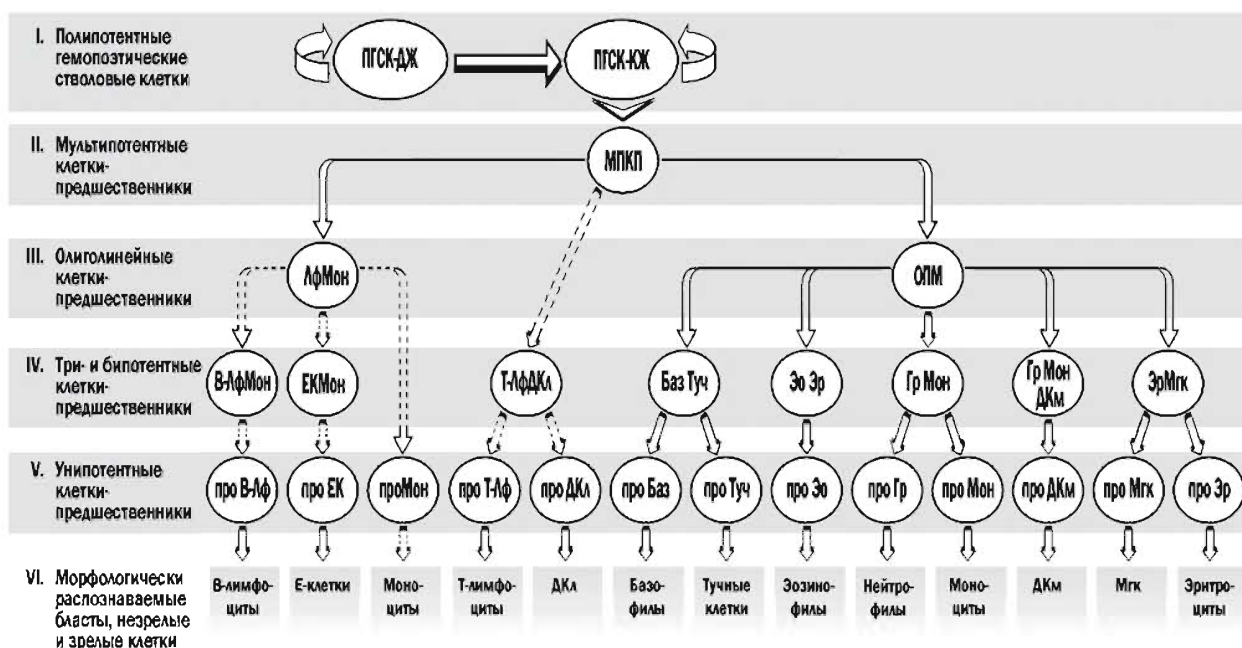
Показательно, что в качестве нормального аналога клеток при ОЛЛ/лимфобластной лимфоме из В-клеток-предшественников и ОЛЛ/лимфобластной лимфоме из Т-клеток-предшественников называют соответственно клетку-предшественник В-лимфоцитов и клетку-предшественник Т-лимфоцитов, а не гипотетический общий предшественник лимфопоэза.

Опыт сотрудников отдела иммуноцитохимии и онкогематологии Института экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины по изучению различных форм опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей (обследуется 2000–2500 больных ежегодно) позволяет нам обсудить некоторые вопросы, касающиеся верхних стволовых отделов кроветворной иерархии, в частности морфологически нераспознаваемых ПГСК, и детализации отдельных категорий гемопоэтических клеток-предшественников.

При проведении исследований была установлена неоднородность цитохимических и иммуноцитологических признаков бластов при остром миеломонобластном лейкозе и цитологических вариантах острого монобластного лейкоза. Показано, что при рецидиве про-В-ОЛЛ (МПО<sup>-</sup>, HLA-DR<sup>+</sup>, CD34<sup>+</sup>, CD33<sup>-</sup>) в ряде случаев диагностируют острый лейкоз, при котором лейкоэмические бласты имеют цитохимические признаки и иммунофенотип монобластов [32]. У некоторых больных острым лейкозом выявляют бласты с экспрессией маркерных признаков ЕК-клеток и моноцитов (ЕК — естественные киллеры). Установлено неблагоприятное прогностическое значение коэкспрессии на клетках при остром монобластном лейкозе дифференцировочного антигена ЕК-клеток CD56. Учитывались также новые данные об опухолях из бластных плазматоидных дендритных клеток (ДК), отнесенных в соответствии с классификацией ВОЗ (2008) к категории острых миелоидных лейкозов [33]. Показано сходство по ряду иммуноцитохимических признаков бластных клеток при остром эритролейкозе и остром мегакариобластном лейкозе при определении ряда антигенов (МПО, HLA-DR, CD34, CD117, CD71, CD36, CD33, CD13), что служит еще одним подтверждением существования общего предшественника эритроцитов и мегакариоцитов [22].

Следует отметить, что при ОЛЛ из ранних В-клеток-предшественников (про-В-ОЛЛ, ОЛЛ «общего типа») в некоторых случаях при иммуноцитохимическом исследовании выявляют коэкспрессию ряда миелоидных антигенов (CD33, CD13, CD15). В то же время при всех иммунологических вариантах ОЛЛ В-клеточной природы мы никогда





**Рисунок.** Дополнения к современной иерархической модели кроветворения. ПГСК-ДЖ — ПГСК длительноживущие; ПГСК-КЖ — ПГСК короткоживущие; МПКП — мультипотентные клетки-предшественники; ЛфМон — олиголинейные клетки-предшественники В-лимфоцитов/моноцитов; ОПМ — клетка-предшественник миелопоэза; В-ЛфМон — бипотентные клетки-предшественники В-лимфоцитов/моноцитов; ЕКМон — бипотентные клетки-предшественники ЕК-клеток/моноцитов; Т-ЛфДКл — бипотентные клетки-предшественники Т-лимфоцитов/ДК лимфоидного типа; БазТуч — бипотентные клетки-предшественники базофилов/тучных клеток; ЗоЭр — бипотентные клетки-предшественники эозинофилов/эритроцитов; ГрМон — бипотентные клетки-предшественники гранулоцитов/моноцитов; ГрМонДКл — трипотентные клетки-предшественники гранулоцитов/моноцитов/ДК миелоидного типа; ЭрМгк — клетки-предшественники эритробластического/мегакариоцитарного ряда; проВ-Лф — предшественники В-лимфоцитов; проЕК — предшественники ЕК-клеток; проМон — предшественники моноцитов; проТ-Лф — предшественники Т-лимфоцитов; проДКл — предшественники ДК лимфоидного типа; проБаз — предшественники базофилов; проТуч — предшественники тучных клеток; проЗо — предшественники эозинофилов; проГр — предшественники нейтрофилов; проМон — предшественники моноцитов; проДКл — предшественники ДК миелоидного типа; проМгк — предшественники мегакариоцитов; проЭр — предшественники эритроцитов

не наблюдали коэкспрессии на бластах Т-клеточных антигенов, как и при Т-лимфобластном лейкозе/лимфоме иммунофенотипических маркеров В-клеток. Много новых данных в этом же плане получено в последнее время при изучении острых лейкозов неопределенной или неясной (англ. *ambiguous*) клеточной линии. В этой группе в соответствии с последней классификацией ВОЗ [33] впервые выделили острый недифференцированный лейкоз, при котором на бластных клетках не экспрессируются линейноспецифические антигены, и такие лейкозы, при которых на бластах определяются антигены клеток более чем одной линии гемопоэза, но уровень экспрессии маркеров не позволяет точно установить линейное происхождение бластных клеток, обнаруживаемых в костном мозгу и периферической крови (острые лейкозы со смешанным фенотипом, в том числе В-/миелоидный, Т-/миелоидный, лимфобластный лейкоз/лимфома из ЕК-клеток).

Важным в плане обсуждаемых вопросов является изучение клеток при БК ХМЛ. Как известно, у 70% больных БК ХМЛ субстратные клетки имеют миелоидную природу. При лимфоидном варианте БК ХМЛ (30% пациентов) в подавляющем большин-

стве случаев бласты имеют В-клеточное происхождение с коэкспрессией в некоторых случаях миелоидных, но не Т-клеточных антигенов.

Представленные выше данные о цитохимических и иммунофенотипических признаках лейкоэмических бластных клеток, по нашему мнению, позволяют внести некоторые дополнения и уточнения в современную иерархическую модель нормального гемопоэза (рисунок). Они касаются возможного существования олигопотентных клеток-предшественников В-лимфоцитов/моноцитов, дающих начало В-лимфоцитам, ЕК-клеткам. В то же время вызывает сомнения факт существования общей клетки-предшественника лимфопоэза (ОПЛ), способной дифференцироваться в В-, Т-лимфоциты и ЕК-клетки. В качестве аргументов можно привести значительные различия в наборе функционирующих генов Т- и В-лимфоцитов. Помимо этого, в своей многолетней практике изучения острых лимфобластных и «бифенотипических» лейкозов мы не наблюдали бластных клеток с одновременной экспрессией В- и Т-клеточных дифференцировочных антигенов. Противоречит факту существования ОПЛ у человека и ряд косвенных данных. Так, у мышей с выраженным комбинированным имму-

нодефицитом (SCID) при гетеротрансплантации нормальных ПГСК человека выявлены зрелые кроветворные и лимфоидные клетки всех линий, за исключением Т-лимфоцитов [24, 34].

В приводимой в руководстве А.Г. Румянцев и А.А. Мосчана [35] схеме нормального кроветворения ОПЛ вообще отсутствуют, и указано, что СК В-лимфопоэза, Т-лимфопоэза и лимфоидные ДК возникают непосредственно из ПГСК костного мозга.

Бипотентные клетки-предшественники В-лимфоцитов/моноцитов и ЕК-клеток/моноцитов в соответствии с представленной схемой (см. рисунок) возникают из олиголинейных клеток-предшественников лимфоцитов/моноцитов. На следующем этапе развития этих клеток появляются унипотентные клетки-предшественники — соответственно про-В-лимфоциты, про-ЕК-клетки и промоноциты.

По имеющимся в доступной литературе данным, источником возникновения ЕК-клеток являются CD34<sup>+</sup> ПГСК и содержащаяся в лимфатических узлах уникальная популяция CD34<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup> клеток. Процесс дифференцировки ЕК-клеток, проходящий под влиянием цитокинов, выделяемых клетками стромального микроокружения, сопровождается изменением уровня экспрессии ряда поверхностных маркеров — CD117 (с-Kit), CD56, CD57, CD16, CD94/NKG2A, молекул адгезии LFA-1, активирующих рецепторов NKp46, NKp30, NKG2D, DNAM1, рецепторов естественной цитотоксичности NCR и киллерных рецепторов из семейства иммуноглобулинов KIR [36].

Предшественники Т-лимфоцитов и одного из типов ДК, предположительно (на представленном рисунке отмечено прерывистой линией), возникают из МПКП. Указанные бипотентные клетки-предшественники (также предположительно) дают начало унипотентным клеткам-предшественникам — соответственно проТ-Лф и продКл.

ДК — представленная в современной схеме кроветворения гетерогенная группа клеток, имеющих костномозговое происхождение, вопросы развития которых в онтогенезе и дифференцировки интенсивно обсуждаются [37–39]. Идентификация специфических антигенов BDCA-2, BDCA-3, BDCA-4 и других маркеров свидетельствует о существовании субпопуляций интердигитирующих ДК лимфоидного происхождения (с фенотипом CD4<sup>+</sup>HLA-DR<sup>+</sup>CD123<sup>+</sup>BDCA-2<sup>+</sup>BDCA-4<sup>+</sup>CD117<sup>+</sup>MP0-CD13<sup>+</sup>CD33<sup>-</sup>) и ДК миелоидной природы [37–39]. Унипотентные продКм возникают из трипотентных клеток-предшественников — ГрМонДКм. Попутно заметим, что предшественниками так называемых фолликулярных ДК, обнаруживаемых в виде сети в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов лимфатических узлов и селезенки, являются не кроветворные, а мезенхимные СК.

Морфологические, цитохимические и иммунофенотипические особенности родоначальных кроветворных клеток. Следует согласиться с приводившимся выше мнением ряда авторов о том, что ПГСК, мультипотентные клетки и другие типы клеток-предшественников морфологически неразличимы. В то же время нам удалось установить, что морфологически неидентифицируемые клетки-предшественники IV–V класса уже обладают маркерными цитохимическими признаками, свойственными зрелым клеткам того или иного ростка гемопоэза. ПГСК и различные классы клеток-предшественников имеют присущие им линейноспецифические и дифференцировочные антигены. Спектр выявляемых иммунофенотипических маркеров продолжает неуклонно расширяться. Углубляются также наши представления о регуляции кроветворения [40–42], молекулярных механизмах дифференцировки гемопоэтических клеток и нарушениях, возникающих при лейкогенезе.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Глузман ДФ, Надгорная ВА, Скляренко ЛМ. 100-летие унитарной теории кроветворения и современная схема гемопоэза. Киев: ДИА, 2008. 41 с.
2. Maximow A. Über die Entwicklung der Blut- und Bindegewebszellen beim Säugetierembryo. *Fol Haem* 1907; 4: 611–21.
3. Maximow A. Der Lymphocyt als gemeinsame Stammzelle der verschiedenen Blutelemente in der embryonalen Entwicklung und im postfötalen Leben der Säugetiere. *Fol Haem* 1909; 8: 125–34.
4. Maximow A. Untersuchungen über Blut und Bindegewebe. IX. Über die experimentelle Erzeugung von myeloiden Zellen in Kulturen des lymphoiden Gewebes. *Arch Mikr Anat* 1923; 97 (3): 283–314.
5. Максимов А. Основы гистологии. Ч. 1–2. Ленинград: Госиздат, 1925. 316 с.
6. Гаврилов ОК. История развития теории кроветворения и современная схема гемопоэза. В: Нормальное кроветворение и его регуляция. Москва: Медицина, 1976: 11–39.
7. Заварзин АА. Очерки эволюционной гистологии крови и соединительной ткани. Москва-Ленинград: Медгиз, 1947. 274 с.
8. Metcalf D, Moore MAS. Haematopoietic cells. Amsterdam: North Holland Publ Co, 1971. 567 p.
9. Mathe G, Dantchev D, Pouillart P, Florentin I. De l'hématologie avec et l'hématologie sans microscope. *Nouv Presse Med* 1972; 1 (46): 3135–9.
10. Чертков ИЛ, Воробьев АИ. Современная схема кроветворения. *Пробл гематол и переливания крови* 1973; 18 (10): 3–13.
11. Dicke KA, van Noord MY, van Bekkum DW. Attempts at morphological identification of the hematopoietic stem cell in rodents and primates. *Exp Hematol* 1973; 1 (1): 36–45.
12. Bessis M. Living blood cells and their ultrastructure. Berlin: Springer Verlag, 1973. 767 p.
13. Терентьева ЭИ, Файнштейн ФЭ, Козинец ГИ. Некоторые аспекты нормального кроветворения. *Пробл гематол и переливания крови* 1974; 19 (1): 3–12.
14. Бутеико ЗА. Стволовые кроветворные клетки и лейкоз. Киев: Наук думка, 1978. 182 с.
15. Дульцин МС, Кассирский ИА, Раушенбах МО. Лейкозы. Москва: Медицина, 1965. 432 с.
16. Кассирский ИА, Алексеев ГА. Клиническая гематология, 4-е изд. Москва: Медицина, 1970. 800 с.

17. Naegeli O. Blutkrankheiten und Blutdiagnostik. Lehrbuch der klinischen Hämatologie. Berlin-Leipzig: Vereinigung wissenschaftlicher Verleger, 1919. 662 S.
18. Яновский ДН. Острая лейкемия. Киев: Госмедиздат УССР, 1940. 198 с.
19. Till JE, McCulloch EA. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells. *Radiat Res* 1961; **14**: 213–22.
20. Воробьев АИ, Дризе НИ, Чертков ИЛ. Схема кроветворения. *Пробл гематологии* 1995; **1** (1): 7–14.
21. Чертков ИЛ, Дризе НИ, Бриллиант МД, Воробьев АИ. Кроветворение. В: Руководство по гематологии: Т. 1. Москва: Ньюдиамед, 2002: 28–43.
22. Чертков ИЛ, Дризе НИ, Воробьев АИ. Схема кроветворения: 2005. *Тер архив* 2006; **78** (7): 5–12.
23. Dick JE. Normal and leukemic human stem cells assayed in SCID mice. *Semin Immunol* 1996; **8**: 197–206.
24. Passeque E, Jamieson CHM, Ailles LE, Weissman IL. Normal and leukemia hematopoiesis: are leukemias a stem cell disorder or a reacquisition of stem cell characteristics? *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; **100** (Suppl. 1): 11842–49.
25. Dick JE. Stem cell concepts renew cancer research. *Blood* 2008; **112** (13): 4793–807.
26. Savona M, Talpaz M. Getting to the stem of chronic myeloid leukemia. *Nature Rev/Cancer* 2008; **8**: 341–50.
27. Stuart SA, Minami Y, Wang JYJ. CML stem cells: evolution of progenitors. *Cell Cycle* 2009; **8**: 1338–43.
28. Li L. Myelodysplastic syndrome hematopoietic stem cell. *Int J Cancer* 2013; **133** (3): 525–33.
29. Kong Y, Yoshida S, Saito Y, *et al.* CD34<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup> as well as CD34<sup>+</sup>CD38<sup>-</sup>CD19<sup>+</sup> cells are leukemia-initiating cells with self-renewal capacity in human B-precursor ALL. *Leukemia* 2008; **22**: 1207–13.
30. Le Viseur Ch, Hotfilder M, Bomken S, *et al.* In childhood acute lymphoblastic leukemia blast at different stages of immunophenotypic maturation have stem cell properties. *Cancer Cell* 2008; **14** (1): 47–58.
31. Bernt KM, Armstrong SA. Leukemia stem cells and human acute lymphoblastic leukemia. *Semin Hematol* 2009; **46** (1): 33–8.
32. Глузман ДФ, Склярченко ЛМ, Надгорная ВА. Диагностическая онкогематология. Киев: ДИА, 2011. 256 с.
33. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, *et al.* (eds). WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press, 2008. 439 p.
34. Christensen YL, Weissman IL. Flk-2 is a marker in hematopoietic stem cell differentiation: a simple method to isolate long-term stem cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; **98** (25): 14541–6.
35. Румянцев АГ, Масчан АА. (ред.). Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей. Руководство для врачей. Москва: Мед информ агентство, 2003. 910 с.
36. Абакушина ЕВ, Кузьмина ЕГ, Коваленко ЕИ. Основные свойства и функции НК-клеток человека. *Иммунология* 2012; **33** (4): 220–35.
37. Gronard G, Rissoan MC, Filqueira L, *et al.* The enigmatic plasmacytoid T cells develop into dendritic cells with interleukin (IL)-3 and CD40-ligand. *J Exp Med* 1997; **185** (6): 1101–11.
38. Grabbe S, Kämpgen E, Schuler G. Dendritic cells: multi-lineal and multi-functional. *Immunol Today* 2000; **21** (9): 431–3.
39. Dzioner A, Fuchs A, Schmidt P, *et al.* BDCA-2, BDCA-3 and BDCA-4: three markers for distinct subset of dendritic cells in human peripheral blood. *J Immunol* 2000; **165** (11): 6037–46.
40. Морозова ВТ. Стволовые клетки и их структурно-функциональные отношения с соединительной тканью. *Клин лаб диагностика* 2008; **8**: 32–6.
41. Луговская СА, Козинец ГИ. Иерархия гемопоэтических клеток: кинетика, структура и функции. *Клин лаб диагностика* 2009; **5**: 21–36.
42. Bonnet D, Dick JE. Human acute myeloid leukemia is organized as a hierarchy that originates from a primitive hematopoietic cell. *Nat Med* 1997; **3** (7): 730–7.

## LEUKEMIC BLAST CELLS AND UP TO DATE HIERARCHY MODEL OF NORMAL HEMOPOIESIS

D.G. Gluzman, L.M. Sklyarenko, S.V. Koval,  
T.S. Ivanivskaya, N.I. Ukrainskaya,  
L.Yu. Poludnenko, A.F. Djalilov

**Summary.** On the basis of studying blast cells in different types of acute leukemias, blast phase of chronic myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes we suppose that the modern scheme of hematopoiesis may be supplemented at several points. The common oligolineage progenitors are suggested for B-cells and monocytes (B-LyMon), for NK-cell and monocytes (NKMon). Also, common progenitor of T-cells and dendritic cells (T-LyDc) is supposed. At the same time, the presence of common progenitor of lymphopoiesis capable of differentiating to B-cells, T-cells and NK-cells seems to be questionable.

**Key words:** scheme of hemopoiesis, hematopoietic system, pluripotent hematopoietic stem cell, leukemic stem cells.

### Адрес для переписки:

Глузман Д.Ф.  
03022, Киев, ул. Васильковская, 45  
Институт экспериментальной патологии,  
онкологии и радиобиологии  
им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины

Получено: 16.08.2013