

## **НИШЕФОРМИРУЮЩИЕ СТРУКТУРЫ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ**

*Семенова Наталья Юрьевна*

*мл. науч. сотр. лаборатории по изучению лейкозов ФГБУ «РосНИИ ГТ ФМБА России», РФ, г. Санкт-Петербург*

*E-mail: [natyciel87@gmail.ru](mailto:natyciel87@gmail.ru)*

## **NICHE FORMED STRUCTURES OF BONE MARROW OF PATIENTS WITH CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA**

*Semenova Natalia*

*junior researcher, Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology, Russia, Saint-Petersburg*

### **АННОТАЦИЯ**

Целью исследования являлось изучение особенностей опухолевой инфильтрации паренхимы костного мозга больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) с характеристикой перестроек нишеформирующих стромальных структур кроветворного микроокружения. Изучена паренхиматозная и стромальная ткань костного мозга в трепанобиоптатах подвздошной кости 79 больных ХЛЛ. Выявлено 3 типа опухолевой инфильтрации. Установлены изменения стромального микроокружения при всех типах поражения костного мозга. Дефект ниши может быть патогенетическим фактором неопластической трансформации предшественников В-лимфопоэза.

### **ABSTRACT**

The aim of the research was to study the peculiarities of infiltration of the bone marrow parenchyma of patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). Studied parenchymal and stromal tissue of the bone marrow in the trephine biopsies 79 patients with CLL. Identified 3 types of tumor infiltration. Showed changes of stromal microenvironment in all types of bone marrow. The defect of niche may be a pathogenetic factor in neoplastic transformation of precursor B-lymphopoiesis and function of niche may be directed to the maintenance of leukemic clone.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз; микроокружение костного мозга; ниша гемопоэтических стволовых клеток.

**Keywords:** chronic lymphatic leukemia; microenvironment of bone marrow; stem cell niche.

Актуальной проблемой современной теоретической и практической гематологии является расшифровка механизмов, определяющих злокачественную трансформацию клеток-предшественниц лимфопоэза при лимфопролиферативных заболеваниях. Наиболее распространенным представителем указанной патологии является хронический лимфолейкоз (ХЛЛ). В установлении причин появления и дальнейшей судьбы лейкозного клона при этом заболевании значимое место занимает изучение особенностей состояния ключевых стромальных структур кроветворного и лимфоидного микроокружения, непосредственно регулирующих развитие стволовых клеток, коммитированных в лимфоидном направлении. Состоянию костномозговой стромы, оценке ее роли в нормальном гемолимфопоэзе и значению ее дефектов в развитии гемобластозов, включая лимфопролиферативные заболевания, в последние годы уделяется большое внимание [1, с. 36; 2, с. 138; 3, с. 377]. При этом огромное количество исследований посвящено молекулярно-генетическим, биохимическим и сигнальным путям регуляции, в то время как особенности структурной организации элементов стромального микроокружения, практически не изучены. Согласно концепции ниш кроветворное микроокружение содержит специализированные стромальные клеточные структуры, которые определяют локализацию стволовых клеток и создают условия для их длительного самоподдержания, пролиферации и дифференцировки [2, с. 140; 3, с. 377; 4, с. 110; 5, с. 203]. В последние годы среди многочисленных элементов стромы, были выделены ключевые структуры, которые формируют нишу — эндостальные клетки и микрососуды в костном мозге. Вне ниши стволовые кроветворные клетки не способны выполнять свои функции.

Целью исследования являлось изучение особенностей опухолевой инфильтрации паренхимы костного мозга больных хроническим лимфолейкозом (ХЛЛ) с характеристикой перестроек нишеформирующих стромальных структур кроветворного микроокружения.

Материалом для исследования послужили полученные до начала терапии трепанобиоптаты подвздошной кости 79 больных ХЛЛ в возрасте 49—73 лет. Контрольную группу составили фрагменты подвздошной кости 30 здоровых лиц 50—70 лет. Применялись гистологические, гистохимические, морфометрические и иммуногистохимические (ИГХ) методы исследования. ИГХ оценка стромальных структур осуществлялась с использованием панели антител фирмы DAKO: CD 34 Class II, Anti-FDC CAN.42, CD 21, CD 23, Anti-fascin. Морфометрическая обработка проводилась с использованием пакета программ VideoTest®.

При изучении паренхимы костного мозга больных ХЛЛ было выделено три типа опухолевой инфильтрации: нодулярный, интерстициальный и диффузный. Нодулярный тип характеризовался появлением в кроветворной паренхиме одного или нескольких нечетко отграниченных от миелоидной ткани скоплений лимфоидных клеток. Интерстициальный тип поражения костного мозга — когда клетки лимфоидных инфильтратов располагались в миелоидной ткани между сохранившимся объемом адипоцитов. При диффузной инфильтрации лимфоидные клетки занимали все пространство костномозговых полостей. Происходило практически полное замещение опухолью жировой ткани в лакунах губчатой кости.

Морфологические признаки реакции стромы костного мозга имелись при всех трех видах опухолевой инфильтрации. При импрегнации препаратов серебром наблюдалось увеличение количества ретикулиновых нитей при всех типах инфильтрации, с заметным формированием очагов ретикулинового склероза при интерстициальном и диффузном типах, включая эндостальные зоны.

Также прослеживается тенденция увеличения количества сосудов микроциркуляторного (МЦР) русла при прогрессировании инфильтрации костного мозга. При диффузной инфильтрации площадь сосудов увеличилась практически вдвое по сравнению с контрольной группой ( $17,9 \pm 4,7$  % вместо  $9,1 \pm 1,2$  %), и что особенно важно отмечено увеличение количества сосудов в субэндостальных пространствах. В большинстве сосудов отмечено появление эндотелиоцитов с крупными, активными ядрами.

**Таблица 1.**

**Морфометрические показатели структур костного мозга подвздошной кости в зависимости от типа лимфоидной пролиферации ( $M \pm m$ )**

Структура костного мозга	Контроль	Нодулярная инфильтрация	Интерстициальная инфильтрация	Диффузная инфильтрация
Гемопозитическая ткань (в том числе лимфоидные пролифераты) (площадь, %)	$51,2 \pm 3,3$	$52,3 \pm 5,1$ ( $15,7 \pm 7,5$ )	$57,6 \pm 4,3$ ( $28,0 \pm 6,2$ )	$70,72 \pm 3,91^*$ ( $51,15 \pm 6,92$ )
Сосуды МЦР (площадь, %)	$9,1 \pm 1,2$	$12,3 \pm 2,5$	$13,1 \pm 3,1^*$	$17,9 \pm 4,7^*$
Эндостальные клетки (кол-во на ед. пл.)	$1,4 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,5$	$1,8 \pm 0,4^*$	$2,3 \pm 0,7^*$

\*—  $p < 0,05$

Поверхность костных балок была покрыта сплошным слоем эндостальных клеточных элементов, среди которых представлялось возможным выделить клетки двух типов. Первые характеризуются резко уплощенной и вытянутой формой, с удлинёнными темными ядрами и тонкой полоской базофильной

цитоплазмы. Значительно реже наблюдаются клетки второго типа — полигональной формы, с более заметной базофильной цитоплазмой и с круглыми, чаще всего эксцентрично расположенными ядрами. Анализ эндостальных клеток показал увеличение количества клеток на единицу площади при интерстициальной ( $1,8 \pm 0,4$  против  $1,4 \pm 0,2$  в группе сравнения) и диффузной ( $2,3 \pm 0,7$ ) инфильтрации, а также изменение морфологии клеток. В эндосте увеличивалось количество клеток второго типа.

Обобщая результаты исследований кроветворной и стромальной ткани подвздошной кости больных ХЛЛ можно сделать следующее заключение. Развитие опухолевого процесса характеризуется неоднородностью пролиферации лимфоидных клеток в костном мозге. Лимфоидные пролифераты могут образовывать нодулярные скопления, располагаться интерстициально и замещать костномозговые пространства губчатой кости. Одновременно в зависимости от степени поражения паренхимы изменяется структурная организация стромального микроокружения.

Как мы отмечали ранее, именно в костной ткани присутствует специализированная популяция стромальных остеогенных клеток, формирующая нишу для предшественниц гемолимфопоэза. Указанная категория клеток определяет, в частности, развитие стволовых клеток в направлении В-лимфопоэза. Ключевыми нишеформирующими структурами являются эндостальные стромальные клетки губчатого вещества кости, которые совместно с нарабатываемыми ими гуморальными регуляторными факторами и экстрацеллюлярным матриксом при участии микрососудов обеспечивают реализацию генетической программы пролиферации и дифференцировки стволовых клеток, включая лимфоидные предшественники, из которых может возникнуть пул неопластических клеток при ХЛЛ [5, с. 205]. Существенные изменения регистрируются именно в эндостальных зонах, где происходит перестройка соотношения эндостальных клеток и системы сосудов МЦР. Это обстоятельство может служить весомым аргументом, указывающим на

возможность перестройки функционального потенциала гемопоэтической ниши.

Заключение.

Качественные и количественные перестройки нишеобразующих структур костного мозга свидетельствуют о вовлечении стромального микроокружения в генез ХЛЛ и могут непосредственно влиять на появление лейкозного клона.

### **Список литературы:**

1. Ругаль В.И., Семенова Н.Ю., Бессмельцев С.С. Состояние интрамедуллярной стромы больных неходжкинскими лимфомами с поражением костного мозга // Вестник гематологии. — 2011. — Т. VII, — № 2. — С. 36—37.
2. Ghia P., Circosta P., Scielzo C. et al. Differential effects on CLL cell survival exerted by different microenvironmental elements // *Curr Top Microbiol Immunol.* — 2005. — Vol. 294. — P. 135—145.
3. Jonathan W. Friedberg. CLL microenvironment: macro important // *Blood.* — 2011. — Vol. 117, — № 2. — P. 377—378.
4. Nagasawa T. Microenvironmental niches in the bone marrow required for B-cell development // *Nat. Rev. Immunol.* — 2006. — Vol. 6. — P. 107—116.
5. Nagasawa T., Sugiyama T. Bone Marrow Niches for Hematopoietic Stem Cells and Immune Cells // *Inflammation & Allergy.* — 2012. — Vol. 11. — P. 201—206.