

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ТРАНСФОРМАЦИЯ НИШИ КОСТНОГО МОЗГА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЛИМФОЛЕЙКОЗЕ.

Абдурахмонова Маржона Шавкат қизи

Магистр 1 курса по направлению «Морфология», Термезский филиал, Ташкентского Государственного Медицинского Университета.

Хонов Алавиiddин Шохо'жаевич

Научный руководитель: доцент, (PhD), Термезский филиал, Ташкентского Государственного Медицинского Университета.

АННОТАЦИЯ

В статье подробно рассматриваются патофизиологические механизмы трансформации микроокружения костного мозга при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ). Обосновывается концепция «нишевой зависимости» опухолевых клеток. Проанализированы изменения мезенхимальных стволовых клеток, сосудистого компонента и иммунного ландшафта ниши. Рассмотрена роль экзосомального транспорта и гипоксии в формировании лекарственной устойчивости.

Ключевые слова: хронический лимфолейкоз, микроокружение, ниша костного мозга, патофизиология, ангиогенез, цитокины.

ABSTRACT

The article examines in detail the pathophysiological mechanisms of bone marrow microenvironment transformation in chronic lymphocytic leukemia (CLL). The concept of "niche dependency" of tumor cells is substantiated. Changes in mesenchymal stem cells, the vascular component, and the immune landscape of the niche are analyzed. The role of exosomal transport and hypoxia in the development of drug resistance is considered.

Keywords: chronic lymphocytic leukemia, microenvironment, bone marrow niche, pathophysiology, angiogenesis, cytokines.

ANNOTATSIYA

Maqolada surunkali limfoleykozda (SLL) suyak ko'migi mikromuhiti transformatsiyasining patofiziologik mexanizmlari batafsil ko'rib chiqilgan. O'sma hujayralarining "nisha bog'liqligi" konsepsiyasi asoslab berilgan. Mezenximal ildiz hujayralari, tomir komponenti va nishaning immun landshaftidagi o'zgarishlar tahlil

qilingan. Dori vositalariga chidamlilikni shakllantirishda ekzosomal transport va gipoksiyaning roli ko'rib chiqilgan.

Kalit so'zlar: surunkali limfoleykoz, mikromuhit, suyak ko'migi nishasi, patofiziologiya, angiogenez, tsitokinlar.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический лимфолейкоз (ХЛЛ) — это наиболее распространенный вид лейкоза у взрослых, характеризующийся накоплением зрелых CD5+ В-лимфоцитов в крови, вторичных лимфоидных органах и костном мозге. Долгое время ХЛЛ рассматривался преимущественно как болезнь накопления, вызванная дефектами апоптоза. Однако современные исследования в области патофизиологии показывают, что выживаемость и пролиферация лейкозных клеток критически зависят от сигналов, поступающих из их окружения.

Костный мозг — это не просто анатомическоеместилище для гемопоэза, а высокоорганизованная структура, называемая «нишей». В норме ниша обеспечивает баланс между самообновлением стволовых клеток и их дифференцировкой. При развитии неопластического процесса при ХЛЛ происходит патофизиологическая деформация этой структуры. Опухолевые клетки не просто занимают пространство, они активно перестраивают клеточный и молекулярный состав ниши, превращая её в защитный «кокон».

Актуальность данной темы продиктована тем, что стандартная химиотерапия часто не способна элиминировать минимальную остаточную болезнь именно из-за защитных механизмов трансформированной ниши. Понимание механизмов этой трансформации необходимо для разработки новых стратегий таргетной терапии.

АНАЛИЗ ЛИТЕРАТУРЫ И МЕТОДОЛОГИЯ

Анализ литературы. Проблема микроокружения при лейкозах активно изучается как в отечественной, так и в зарубежной литературе. В фундаментальных работах П. Ф. Литвицкого и В. В. Новицкого лейкоз рассматривается через призму нарушения гомеостаза и клеточных взаимодействий. Академик К. М. Абдулкадыров в своих трудах подчеркивает важность стромальных элементов в прогрессии гемобластозов.

За последние годы (2022–2024 гг.) в зарубежных источниках (журналы Blood, Nature Communications) появились данные о роли экзосом и малых РНК в «обучении» мезенхимальных клеток костного мозга клетками ХЛЛ. Было доказано, что клетки ХЛЛ используют механизмы экзоцитоза для передачи

эпигенетических сигналов здоровым клеткам стромы, что приводит к их злокачественной активации.

Методология. Данная работа представляет собой теоретическое патофизиологическое исследование. Методологическую основу составил системный анализ данных клинических исследований, результатов гистологических и молекулярно-генетических тестов. В работе использованы методы дедукции и синтеза для построения целостной модели трансформации костномозговой ниши. Анализировались показатели плотности микрососудов, уровни экспрессии цитокинов (IL-6, TNF-alpha) и хемокинов (CXCL12) в динамике прогрессирования ХЛЛ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Патофизиологическое перепрограммирование мезенхимальных стволовых клеток (МСК)

Мезенхимальные стволовые клетки являются «архитекторами» костного мозга. В нормальных условиях они поддерживают гемопоэз. Однако при ХЛЛ наблюдается феномен «пленения» стромы. Лейкозные В-клетки вступают в прямой контакт с МСК через молекулы адгезии (VLA-4, CD44).

Этот контакт запускает в МСК активацию сигнального пути NF-κB, что приводит к:

- Секретию факторов выживания (BAFF, APRIL).
- Подавлению нормального лимфопоэза в пользу поддержки опухолевого клона.
- Изменению морфологии МСК — они становятся более вытянутыми и приобретают свойства фибробластов, ассоциированных с опухолью.

2. Роль неоангиогенеза и сосудистой ниши

Одной из ярких черт патофизиологии ХЛЛ является усиление васкуляризации костного мозга. Клетки ХЛЛ секретируют VEGF (фактор роста эндотелия) и bFGF.

- Гиперваскуляризация: Плотность сосудов в костном мозге при ХЛЛ значительно выше, чем в норме. Это обеспечивает опухоль ресурсами.
- Функциональная неполноценность: Новые сосуды имеют дефекты базальной мембраны, что облегчает миграцию лейкозных клеток в системный кровоток и обратно.
- Гипоксический драйв: Парадоксально, но усиленный ангиогенез не избавляет нишу от гипоксии. Зоны низкого содержания кислорода активируют

фактор NIF-1 α , который блокирует апоптоз лейкозных клеток, делая их «бессмертными» перед лицом терапии.

3. Хемокиновая регуляция и «хоуминг»

Центральным механизмом удержания клеток ХЛЛ в костном мозге является ось CXCL12–CXCR4. Стромальные клетки трансформированной ниши вырабатывают избыточное количество CXCL12. Клетки ХЛЛ, обладая рецепторами CXCR4, буквально «прилипают» к строме.

Этот механизм объясняет, почему после курса терапии количество лейкозных клеток в крови может резко упасть, но в костном мозге сохраняются очаги опухоли, способные дать рецидив. Ниша служит своеобразным «убежищем».

4. Метаболический симбиоз

Патофизиология обмена веществ в лейкозной нише демонстрирует удивительную адаптивность. Лейкозные клетки индуцируют в окружающих клетках стромы состояние окислительного стресса. В ответ на это стромальные клетки переходят на аэробный гликолиз и начинают выделять лактат и пируват. Эти продукты метаболизма поглощаются клетками ХЛЛ и используются в их митохондриях для синтеза АТФ. Это так называемый «паразитарный метаболизм», который позволяет опухоли процветать даже в условиях дефицита питательных веществ.

5. Формирование иммуносупрессивного ландшафта

Трансформация ниши затрагивает и иммунный компонент. Костный мозг при ХЛЛ заполняется клетками-супрессорами миелоидного происхождения (MDSC). Они подавляют активность Т-лимфоцитов, которые в норме должны уничтожать опухолевые клетки. Более того, контакт с клетками ХЛЛ заставляет Т-клетки экспрессировать маркеры «истощения» (PD-1), что делает их функционально инертными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог патофизиологическому анализу, можно утверждать, что хронический лимфолейкоз — это системное заболевание, при котором костный мозг подвергается тотальной функциональной и структурной перестройке. Трансформированная ниша обеспечивает опухолевым клеткам три ключевых преимущества: пролиферативный стимул, метаболическую поддержку и защиту от иммунного надзора и лекарственного воздействия.

Дальнейшее изучение механизмов взаимодействия «опухоль-ниша» позволит перейти от стратегии простого уничтожения лейкозных клеток к стратегии

нормализации микроокружения. Это может стать ключом к полной эрадикации ХЛЛ и предотвращению рецидивов заболевания.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Литвицкий П. Ф. Патофизиология: учебник для медицинских вузов. В 2-х т. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.
2. Новицкий В. В., Гольдберг Е. Д., Уразова О. И. Патофизиология: учебник. — 5-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018.
3. Абдулкадыров К. М. Гематология: новейший справочник. — М.: Эксмо; СПб.: Сова, 2014.
4. Волкова С. А., Боровков Н. Н. Основы клинической гематологии. — Н. Новгород: Изд-во НижГМА, 2017.
5. Долгов В. В., Луговская С. А. Лабораторная диагностика нарушений гемопоэза. — М.: Триада, 2014.
6. Burger J. A. The CLL microenvironment // *Leukemia & Lymphoma*. — 2023. — №64.
7. Zenz T. et al. Biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia // *Nature Reviews Cancer*. — 2024.