Роль нервной системы в регуляции кроветворения

Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Скурихин Е.Г.

The role of nervous system in the regulation of hemopoiesis

Goldberg Ye.D., Dygai A.M., Skourikhin Ye.G.

НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Скурихин Е.Г.

Пластическая перестройка кроветворной ткани при экспериментальных невротических воздействиях находится под контролем дистантных и локальных механизмов регуляции. Изменения в компартментах эритроидного и гранулоцитарного кроветворения определяются специфическим спектром нейромедиаторных систем. Поступление инструктивной информации из центральной нервной системы к кроветворным клеткам осуществляется через α- и β-адренергические рецепторы на клеточных элементах гемопоэзиндуцирующего микроокружения и на гемопоэтических прекурсорах. Проявление тропности отдельных ростков кроветворения к α- или β-адренергическим механизмам сопряжено с типом невротического воздействия. Существование двух совершенно разных направлений пластической перестройки кроветворной ткани при экспериментальных неврозах — активации системы крови по стрессорному типу (конфликтная ситуация) и нарушения кроветворения
(депривация парадоксального сна) — объясняется специфической активностью механизмов регуляции.

Ключевые слова: нейромедиаторные системы, гемопоэзиндуцирующее микроокружение, гемопоэз, регуляция.

Plastic change of hemopoietic tissue in experimental neurotic influences is under control of distant and local regulating mechanisms. Changes in compartments of erythroid and granulocitar hemopoiesis are due to specific spectrum of neuro-mediating systems. Receiving instructive information from the central nervous system is via α- and β-adrenergic receptors on cell elements of hemopoiesing precursors. Manifestation of tropism of hemopoiesis to α- or β-adrenergic mechanisms is associated with nervous influence type. Existence of two different directions of plastic change of hemopoietic tissue in experimental neuroses : activation of blood system according to stressor type (conflict situation) and hemopoietic disturbances (deprivation of paradox sleep) is explained by the activity of regulation mechanisms.

Key words: neuromediator systems, hemopoiesis-inducing micro-environment, hemopoiesis, regulation.

УДК 612.119:612.8

Работы по изучению роли нервной системы в регуляции кроветворения были начаты под руководством профессора Д.И. Гольдберга на кафедре патологической физиологии Томского медицинского института в начале 50-х гг. прошлого века. Так, в 1953 г. В.Г. Вограликом была доказана важная роль коры больших полушарий головного мозга в регуляции системы крови. По мнению Д.И. Гольдберга (1952), подкорковые центральные механизмы регуляции гемопоэза располагаются в области межуточного мозга [2]. В подтверждение этого выступает факт, что поражения межуточного мозга (имеющие характер раздражения) приводили к эритроцитозу, ретикулоцитозу и лейкоцитозу в периферической крови [1]. Однако при разрушении мозговых структур реакция со стороны крови отсутствовала или становилась противоположной.

Проведенные клинические исследования продемонстрировали появление нейтрофильного лейкоцитоза со сдвигом влево, эритроцитоза, ретикулоцитоза в периферической крови при люмбальной и стернальной пункциях, введении воздуха в полости мозга, после энцефалографии, при различных заболеваниях головного мозга [1, 2]. При этом в эксперименте раздражение полосатого тела, таламуса, гипоталамуса, серого бугра, вызываемое вживлением электродов, приводило к развитию нейтрофильного лейкоцитоза, а полное разрушение подкорковых вегетативных центров, напротив, вызывало развитие лейкопении [2].

В продолжение представленных выше работ в лаборатории патологической физиологии и экспериментальной терапии НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск) под руководством академика РАМН Е.Д. Гольдберга на протяжении многих лет исследуются нейромедиаторные механизмы контроля за пластической перестройкой кроветворной ткани при экспериментальных невротических воздействиях (ЭНВ), а также принципы взаимодействия нейромедиаторных систем с кроветворным микроокружением.

Эксперименты были выполнены на мышах-самцах линии CBA/CaLac. Моделями невротических состояний являлись 10-минутная конфликтная ситуация (КС) и 48-часовая депривация парадоксального сна (ДПС) [8].

Изучение роли адренергической, дофаминергической, серотонинергической и М-холинергической систем в регуляции процессов кроветворения, а также взаимосвязи центральных (нейромедиаторные системы) и локальных (гемопоэзиндуцирующее микроокружение) механизмов регуляции гемопоэза проводили с использованием метода фармакологической блокады. Схема введения препаратов была следующей: α-адреномиметик мезатон вводили подкожно в дозе 5 мг на 1 кг массы животного, β-адреномиметик орципреналина сульфат — подкожно в дозе 2 мг на 1 кг массы животного,
α-адренолитик дигидроэрготамин — подкожно в дозе 3,9 мг на 1 кг массы тела, β-адренолитик пропранолол — подкожно в дозе 5 мг на 1 кг массы тела, ганглиоблокатор пентамин — внутривенно в дозе 6 мг на 1 кг массы животного. Препараты вводили за 3—5 мин до невротического воздействия и через 5—6 ч после его начала. За 5—7 мин до невротического воздействия однократно вводили симпатолитик резерпин внутрибрюшинно в дозе 2 мг на 1 кг массы животного, нейролептик галоперидол — внутрибрюшинно в дозе 3 мг на 1 кг массы тела, антисеротониновый препарат ципрогептадин — внутрибрюшинно в дозе 30 мг на 1 кг массы животного, М-холинолитик скополамин вводили подкожно в дозе 2 мг на 1 кг массы животного. Непосредственно перед использованием препараты растворяли в стерильном физиологическом растворе. Контрольным животным во всех сериях экспериментов в аналогичных условиях вводили эквивалентный объем физиологического раствора. В качестве фона использовали интактных животных.

Наряду со стандартными методами статистической обработки использовался комплексный подход к оценке фактического материала, включающий в себя интегральный статистический анализ динамики изучаемых процессов с определением корреляционных взаимосвязей параметров и изучение корреляционной матрицы переменных, полученной при факторном анализе.

В ходе проведенных экспериментов установлено, что в качестве обязательного компонента комплекса сдвигов в организме мышей, перенесших ЭНВ (наряду с изменением эмоциональной реакции и ориентировочно-исследовательского поведения, нарушением зоосоциального поведения и процессов выработки условного рефлекса, образованием язв на слизистой желудочно-кишечного тракта [8]), выступают выраженные изменения со стороны системы крови [4—7]. При этом выявлены два совершенно разных типа пластической перестройки кроветворной ткани. Так, перенесенная конфликтная ситуация приводит к развитию гиперплазии костномозгового эритро- и грануломоноцитопоэза с одновременным развитием нейтрофилеза и ретикулоцитоза в периферической крови. Для ДПС характерна дизрегуляция кроветворения: активация грануломоноцитарного ростка кроветворения (уступающая по уровню таковой в КС) сопровождается развитием продолжительной депрессии эритропоэза.

Следует отметить, что в условиях моделирования невроза первичные изменения (1-е—3-и сут) со стороны системы крови во многом неспецифичны. Они включают в себя инволюцию тимуса и селезенки, нейтрофильный лейкоцитоз, ретикулоцитоз в периферической крови, активацию грануломоноцитопоэза и угнетение лимфоидного ростка. Наблюдаемые сдвиги во многом сопоставимы с развитием «срочной защиты» в начальный период стресс-реакции на 1-е—3-и сут опыта. Для второго периода (4—7-е сут) характерны специфические изменения, в частности, разнонаправленная реакция эритрона. В связи с этим целесообразно выделить две фазы реакции системы крови при экспериментальных неврозах: первая соответствует 1—3-м сут опыта, вторая — 4—7-м сут.

Комплексная оценка результатов проведенных экспериментов по изучению локальных и нейромедиаторных механизмов регуляции кроветворения при ЭНВ и анализ данных литературы позволяют заклю-

чить, что контроль за пластической перестройкой системы крови при экспериментальных неврозах осуществляется сложной, многокомпонентной и многоуровневой системой регуляции. Нейромедиаторы (норадреналин, серотонин, дофамин и ацетилхолин), симпатический отдел вегетативной нервной системы (ВНС), α- и β-адренергические рецепторы на кроветворных клетках-предшественниках и клетках гемопоэзиндуцирующего микроокружения (ГИМ) — это элементы единой сложноорганизованной системы. Принципиальным моментом для понимания закономерностей взаимоотношений дистантных и локальных механизмов выступает то, что рассматриваемые процессы на верхних и нижних этажах являются функцией от времени.

Контроль за компартментами эритроидного и гранулоцитарного кроветворения при ЭНВ осуществляется специфическим спектром нейромедиаторных систем — нейромедиаторным «контуром» регуляции. В частности, пластическая перестройка в эритроидном ростке кроветворения на ранних сроках сопряжена, прежде всего, с серотонинергической регуляцией, а затем только с адренергической и М-холинергической (таблица). Позднее отмечается сдвиг приоритета регуляторного влияния в сторону М-холинергических и дофаминергических механизмов. Замыкает ряд адренергическая система. Вместе с тем изменения процессов гранулоцитопоэза первоначально зависят от центральных адренергических и М-холинергических структур, далее на первый план выходят дофаминергическая и серотонинергическая системы.

Контроль нейромедиаторных «контуров» регуляции над локальными механизмами при невротических воздействиях осуществляется через симпатический отдел ВНС. Поступление инструктивной информации из центральной нервной системы (ЦНС) к кроветворным клеткам происходит двумя путями: опосредовано — через адренергические рецепторы на клеточных элементах ГИМ и прямо — через адренергические структуры на эритроидных и грануломоноцитарных прекурсорах. Дополнительной характеристикой кроветворения при неврозах выступает то, что в ранние сроки в процессах пролиферации и дифференцировки в большей степени задействованы наиболее зрелые коммитированные прекурсоры гемопоэза — КлОЕ, во вторую фазу — колониеобразующие единицы (КОЕ). Следует отметить возникновение тропности компартментов кроветворения к α- или β-адренергическим механизмам. Проявление тропности во многом сопряжено с типом невротического воздействия.

Согласно теории регуляции кроветворения одним из ведущих факторов, определяющих направление и интенсивность изменений в системе крови, является лимфоидная составляющая кроветворного микроокружения [3, 13]. При экспериментальных невротических воздействиях функционирование гемопоэтических прекурсоров во многом зависит от мигрирующих в костный мозг Т-клеток, экспрессирующих на своей поверхности антиген Thy-1,2^{+} [10]. В условиях конфликтной ситуации Т-клетки-регуляторы прямо в кооперации с адгезирующими элементами ГИМ стимулируют рост эритроидных (Э) КОЕ и гранулоцитарно-макрофагальных (ГМ) КОЕ. При этом кооперация Thy-1,2^{+}-клеток с макрофагами, фибробластами и одновременное повышение сродства элементов микроокружения к прекурсорам [10] вызывают каскад изменений в системе локальной регуляции костномозгового кроветворения: активацию формирования гемопоэтических островков и продукции цитокинов элементами ГИМ, что, в свою очередь, обуславливает стимуляцию процессов пролиферации и дифференцировки эритроидных и гранулоцитарно-макрофагальных клеток-предшественников [4]. При ДПС взаимодействие Thy-1,2^{+}-клеток с элементами адгезирующей фракции костного мозга и связывание КОЕ-Э со стромальными клетками ограничиваются [9—11]. Конечным итогом нарушения межклеточных взаимодействий выступают угнетение формирования дополнительных очагов кроветворения, ингибиция продукции гуморальных стимуляторов эритропоэза и гранулоцитопоэза адгезирующей фракцией ГИМ, а также угнетение митотической активности и созревания эритроидных клеток.

Вклад нейромедиаторных систем в регуляцию гемопоэза при экспериментальных невротических воздействиях

	Конфликтная ситуация		Депривация парадоксального сна	
	1-е—3-и сут	4—7-е сут	1-е—3-и сут	4—7-е сут
Эритропоэз	Х>С>А Д	Х>С>А>Д	С>Д>А>Х	Д>А Х
Гранулоцитопоэз	С>А>Д>Х	Х>Д>С А	А>Д>С>Х	А>Д>С Х

Лимфопоэз	X>A>C	X	A>X	A>Д>C

Примечание. X — М-холинергическая система; А — адренергическая система; Д — дофаминергическая система; С — серотонинергическая система. Слева в столбце расположены нейромедиаторные системы, способствующие развитию адаптации по конфликтному типу, справа — препятствующие. Символом > обозначено превосходство одной системы над другой.

Проведенное исследование интегральных показателей, определение корреляционных взаимосвязей параметров и анализ корреляционной матрицы нагрузок свидетельствуют в пользу существования зависимости лимфоидных механизмов от М-холинергических структур и моноаминов, в первую очередь, с адренергическим звеном.

Существование двух совершенно разных направлений пластической перестройки кроветворной ткани при неврозах — активации системы крови по стрессорному типу (конфликт) и дизрегуляции кроветворения (депривация парадоксального сна) — объясняется специфической активностью механизмов регуляции, которые, в свою очередь, выступают в качестве производной различных нейрохимических и нейромедиаторных механизмов, участвующих в патогенезе конфликта и депривации парадоксального сна [12].

На основании собственных и литературных данных нами предложены схемы участия нейромедиаторных механизмов в регуляции кроветворения в КС и при ДПС в ранние и поздние сроки.

Возникающая новая нейромедиаторная интеграция структур мозга под воздействием конфликтной ситуации приводит к развитию специфических сдвигов в нейромедиаторных «контурах». Пусковым звеном, определяющим на 1-е—3-и сут опыта становление активно функционирующего кроветворного микроокружения (по стрессорному типу), являются высокий уровень норадреналина и «позитивное» действие М-холинергической и серотонинергической систем в «контурах» регуляции эритроидного и гранулоцитарного ростка, а также лимфоидной компоненты ГИМ (рис. 1). Катехоламины через адренергические рецепторы способствуют накоплению Т-лимфоцитов-регуляторов в костном мозге. Т-клетки повышают функциональную активность клеток, формирующих кроветворное микроокружение. Следующие за этим кооперативные взаимоотношения лимфоцитов и клеток ГИМ вызывают синхронное увеличение темпов деления и ускоренную дифференцировку клеток-предшественников эритро- и гранулоцитопоэза посредством усиления продукции гуморальных регуляторов (эритропоэтическая активность (ЭПА), колониестимулирующая активность (КСА)) и межклеточных контактов макрофагов с КОЕ-Э и фибробластов с КОЕ-ГМ, что, в свою очередь, увеличивает количество клеточных ассоциаций (в большей степени — эритрогранулоцитарных гемопоэтических островков (ГО) и в меньшей — эритроидных и гранулоцитарных ГО). Кроме этого, имеют место опосредованный (через клетки ГИМ) и прямой (рецепторный) стимулирующие эффекты катехоламинов на кроветворные клетки-предшественники.

Одновременно возрастает координация и взаимовлияние между компартментами кроветворения (организация корреляционных связей между параметрами локальных механизмов регуляции эритроидного и гранулоцитарного ростка) благодаря синхронизации нейромедиаторных механизмов. Отмечается организация жестких причинно-следственных связей кроветворного микроокружения с процессами пролиферации и дифференцировки кроветворных клеток (корреляты внутри компартментов).

Активация ГИМ приводит к стимуляции процессов пролиферации и дифференцировки кроветворных прекурсоров и, как следствие, к развитию выраженной гиперплазии костномозгового гемопоэза и усилению выхода зрелых клеточных элементов в периферическую кровь. Следует подчеркнуть тропность секреции гуморальных регуляторов гранулоцитопоэза неадгезирующими клетками костного мозга к α-адренергическим механизмам, а β-адренергических стимулов к продукции КСА адгезирующими миелокариоцитами. В ранние сроки развития изменений в системе крови наблюдается зависимость гранулоцитарно-макрофагального колониеобразования от β-адренорецепторов. В то же время эритропоэз в большей степени сопряжен с α-адренергическими механизмами.

На 4—7-е сут опыта события в системе крови при конфликтной ситуации в первую очередь определяются М-холинергической системой. Моноамины способствуют развитию гиперплазии эритропоэза, активность процессов в гранулоцитарном ростке кроветворения угнетается адренергической системой. Изменение лимфоидного ростка кроветворения

связано только с М-холинергическим звеном (влияние моноаминов сведено к минимуму). В этих условиях просматривается ограничение интенсивности кроветворения при конфликтной ситуации. В частности, тормозится взаимодействие макрофагов и фибробластов с гемопоэтическими прекурсорами, что приводит к резкому сокращению плацдарма эритроидного и гранулоцитарного кроветворения. Сохранение высокого уровня пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников эритропоэза и пролиферации грануломоноцитарных прекурсоров сопряжено с симпатической

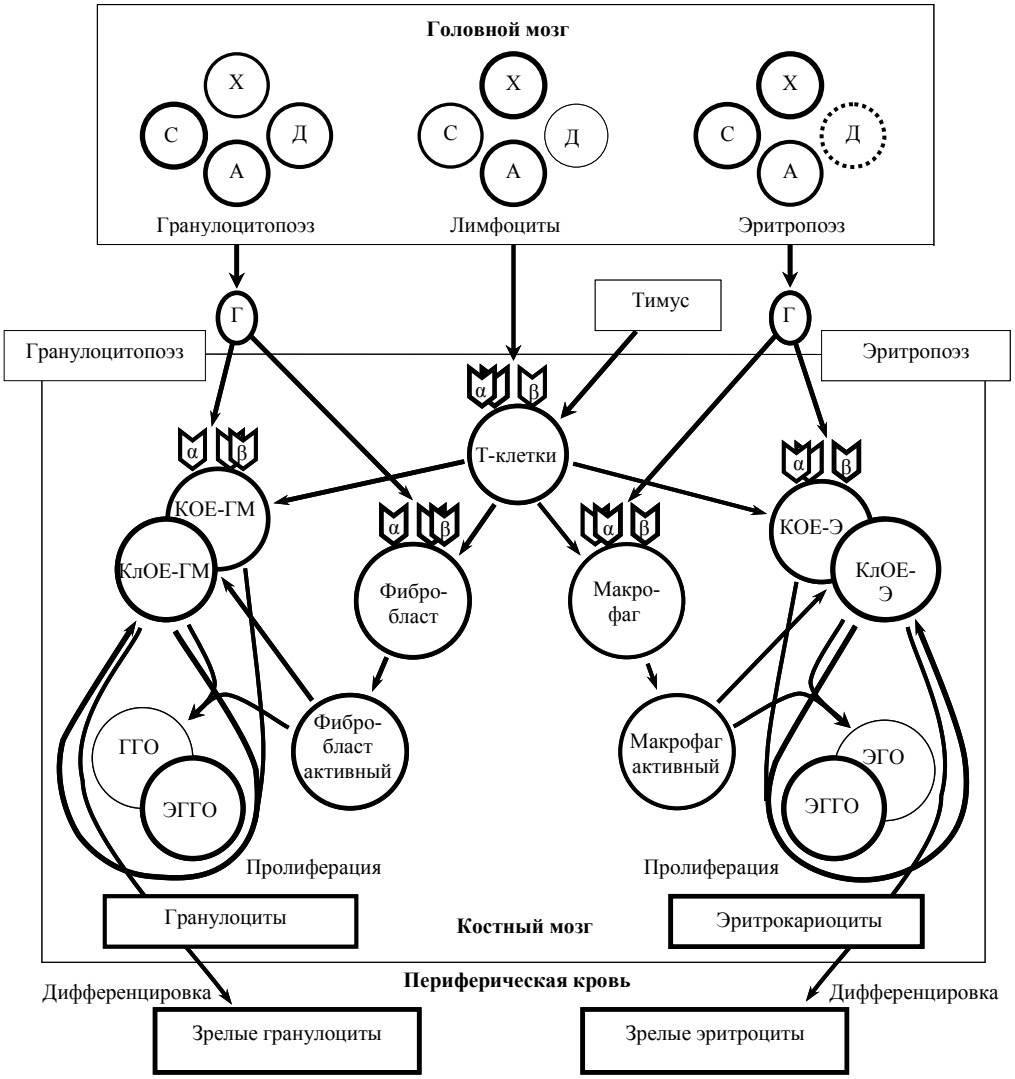

Рис. 1. Схема регуляции кроветворения после конфликтной ситуации. Здесь и на рис. 2: А — адренергическая, Д — дофаминергическая, С — серотонинергическая, Х — М-холинергическая системы; Г — вегетативные ганглии; α - альфа- и β - бета-адренергические рецепторы; КОЕ и КлОЕ — клетки-предшественники: Э — эритропоэза, ГМ — грануломоноцитопоэза. ЭГО, ГГО, ЭГГО — эритроидный, гранулоцитарный и эритрогранулоцитарный гемопоэтические островки. Сплошные жирные линии соответствуют активации (нейромедиаторные системы способствуют развитию изменений по стрессорному типу), пунктирные — ингибиции (нейромедиаторные системы препятствуют развитию изменений по стрессорному типу). Тонкие линии — изменения отсутствуют

нервной системой и с высокой секрецией гуморальных факторов. Во вторую фазу реакции в конфликте гранулоцитарно-макрофагальное колониеобразование более чувствительно к α-адренергическим стимулам, увеличение секреции КСА миелокариоцитами — к β-адренергическим механизмам. Сохранение гиперплазии эритропоэза связано с β-адренергическими структурами.

Угнетение адренергических механизмов (дефицит медиатора и снижение активности симпатического отдела ВНС) и ингибирующее действие М-холинергических структур являются основой дизрегуляции кроветворения при ДПС на 1-е—3-и сут исследования (таблица, рис. 2). Дофаминергические и серотонинергические системы способствуют уменьшению клеточности только эритроидного и гранулоцитарного ростков. Причем в отношении эритропоэза супрессирующее действие серотонинергической системы преобладает над таковым со стороны дофаминергических структур. Для гранулоцитопоэза характерна противоположная картина: дофамин преобладает над серотонином.

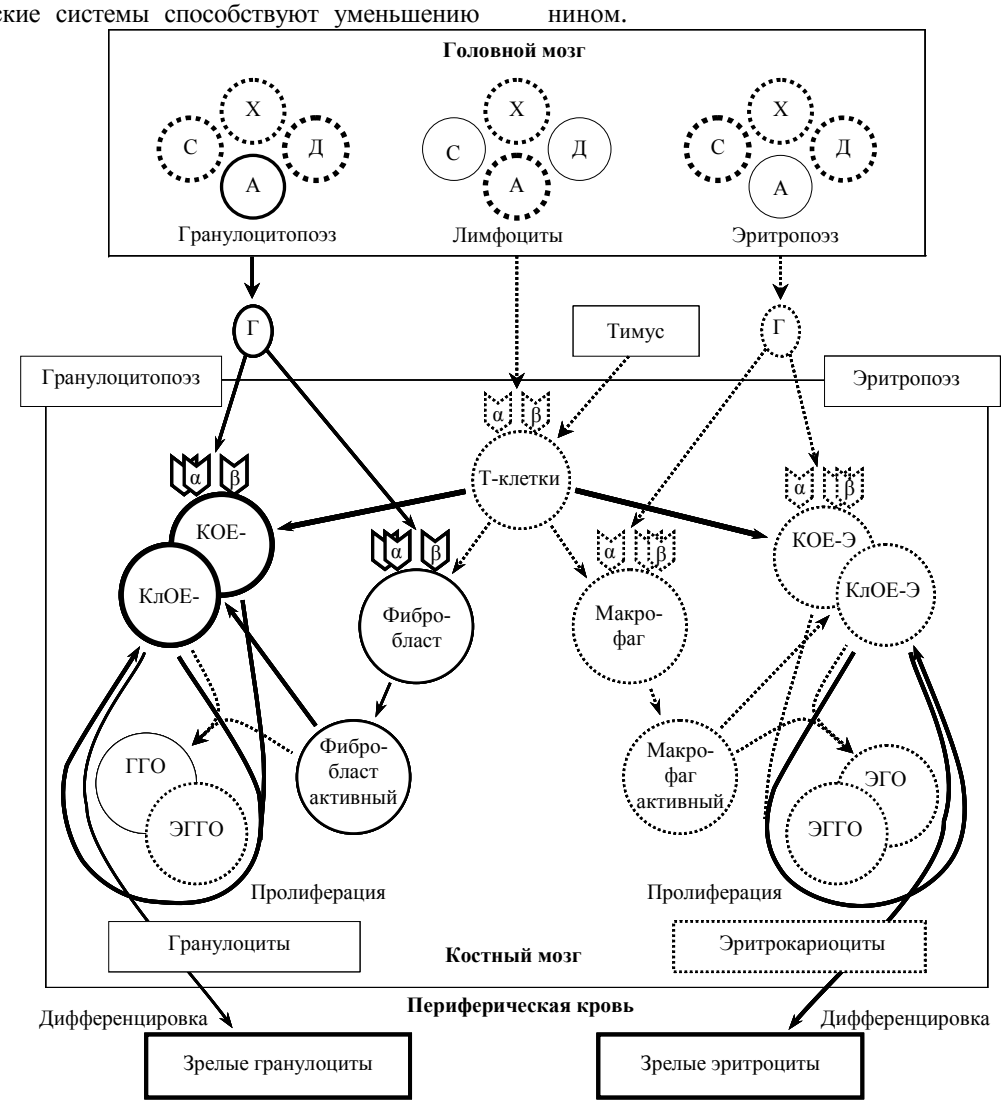

Рис. 2. Схема регуляции кроветворения после депривации парадоксального сна

При ДПС отмечается дефицит лимфоцитов. Однако уровень секреции гуморальных факторов (ЭПА, КСА) неприлипающими миелокариоцитами при этом сопоставим с наблюдаемым при конфликте. Вместе с тем в кроветворной ткани нарушается взаимодействие макрофагов и фибробластов с КОЕ-Э и КОЕ-ГМ соответственно (угнетается формирование эритроидных и эритрогранулоцитарных ГО), наблюдается ингибиция продукции гемопоэтинов (в подавляющем большинстве ЭПА). По-видимому, разрушение структурно-функциональной целостности костного мозга наступает вследствие ограничения кооперативных взаимоотношений Т-клеток-регуляторов с клетками кроветворного микроокружения. Состояние усугубляется и

распадом причинно-следственных связей функциональной активности клеток ГИМ с пролиферативно-дифференцировочными потенциями кроветворных клеток (нет корреляционных взаимоотношений между параметрами). Немаловажной характеристикой состояния системы крови при ДПС выступает дискоординация процессов эритропоэза и гранулоцитопоэза (отсутствуют корреляты между компартментами).

В результате всего перечисленного при ДПС имеет место лишь активация процессов пролиферации гранулоцитарно-макрофагальных прекурсоров (КОЕ-ГМ, КлОЕ-ГМ), что и поддерживает высокий уровень предшественников в кроветворной ткани, а также усиление выхода зрелых гранулоцитов в периферическую кровь. Вместе с тем активное деление КлОЕ-Э и усиление их созревания до зрелых клеточных форм (с развитием ретикулоцитоза в крови) не восполняют дефицит содержания эритроидных прекурсоров (КОЕ-Э, КлОЕ-Э) и эритрокариоцитов в костном мозге.

Во вторую фазу ограничение функциональной активности ГИМ при депривации парадоксального сна сохраняется. Особенно выражено угнетение взаимодействий макрофагов и фибробластов с гемопоэтическими прекурсорами и формирования клеточных ассоциаций (гранулоцитарных, эритроидных и эритрогранулоцитарных ГО). В этой ситуации пролиферативная активность гранулоцитарно-макрофагальных клеток-предшественников (прежде всего, КлОЕ-ГМ) возрастает, отмечается усиленная их дифференцировка в зрелые гранулоциты (развитие нейтрофилеза в периферической крови ограничивается). Возникающая тенденция к оптимизации пролиферативно-дифференцировочной активности, по всей видимости, объясняется прямым действием адренергических механизмов на клетки-предшественники. Если моноамины способствуют пластической перестройке гранулоцитарного ростка по стрессорному типу, то М-холинергические структуры, напротив, оказывают супрессирующее влияние.

В эритроидном компартменте кроветворения на 4—7-е сут опыта восстановлению подлежит только пролиферативная способность КОЕ-Э. Количество КлОЕ-Э, находящихся в S-фазе митотического цикла, напротив, уменьшается. Интенсивность дифференцировки эритроидных клеток в этот период не отличается от таковой в ранние сроки наблюдения. Усиление разобщения процессов деления и созревания приводит к развитию продолжительной костномозговой депрессии эритропоэза и выраженной ретикулоцитопении в крови. Основой обнаруженных сдвигов выступает отсутствие «негативного» действия серотонина в эритроидном «контуре». Ингибиция эритропоэза прежде всего связана с М-холинергическими структурами.

Угнетение лимфоидного ростка на 4—7-е сут опыта при ДПС является следствием истощения адренергических структур. Дополнительной характеристикой кроветворения при ДПС выступает тропность эритропоэза с β-адренергическими структурами, а гранулоцитопоэза — с α-адренергическими механизмами.

Таким образом, практическая значимость полученных результатов определяется перспективой разработки патогенетически обоснованных методов фармакологической коррекции нарушений в системе крови при патологии, основанных на принципах моделирования центральных механизмов регуляции (нейромедиаторные системы) функций организма. Особую ценность с этой точки зрения представляет возможность дифференцированного подхода к терапии нарушений, развивающихся в отдельных ростках кроветворения.

Литература

1. *Вогралик В.Г.* Работы русских ученых по нервной регуляции системы крови. Горький, 1953. 64 с.
2. *Гольдберг Д.И.* Очерки гематологии (Кроветворение и нервная система). Томск, 1952. 232 с.
3. *Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В., Хлусов И.А.* Динамическая теория регуляции кроветворения // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1999. Т. 127. № 5. С. 484—494.
4. *Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Провалова Н.В. и др.* Роль нервной системы в регуляции кроветворения. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. 146 с.
5. *Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Провалова Н.В. и др.* Локальные механизмы контроля процессов пролиферации и дифференцировки кроветворных клеток-предшественников при экспериментальных невротических воздействиях // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2002. Т. 133. № 1. С. 17—21.
6. *Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Суслов Н.И. и др.* Реакции гранулоцитарного ростка кроветворения в условиях экспериментальных невротических воздействий // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1998. Т. 126. № 12. С. 628—631.
7. *Дыгай А.М., Суслов Н.И., Скурихин Е.Г., Чурин А.А.* Реакции эритроидного ростка кроветворения при различных типах невротических воздействий // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1997. Т. 123. № 2. С. 158—161.
8. *Скурихин Е.Г.* Реакции системы крови, нарушения поведения и механизмы их развития в условиях экспериментального невроза: Дис. … канд. мед. наук. Томск, 1997. 212 с.

9. *Скурихин Е.Г., Дыгай А.М., Провалова Н.В. и др.* К вопросу о механизмах регуляции эритропоэза при экспериментальных неврозах // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2005. Т. 139. № 5. С. 495—501.
10. *Скурихин Е.Г., Першина О.В., Провалова Н.В. и др.* Механизмы регуляции гранулоцитарного ростка кроветворения в условиях конфликтной ситуации и при депривации парадоксального сна // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2005. Прил. 1. С. 14—20.
11. *Скурихин Е.Г., Першина О.В., Суслов Н.И. и др.* Роль Thy $1,2^{+}$-клеток в регуляции кроветворения при экспериментальных неврозах // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2005. Т. 139. № 6. С. 608—612.
12. Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты / Под общ. ред. К.В. Судакова, В.И. Петрова. Волгоград: Комитет по печати и информации, 1997. 168 с.
13. *Goldberg E.D., Dygai A.M., Schachov V.P. et al.* Lymphocytic mechanisms of myelopoiesis regulation under stress // Biomed. Sci. 1990. V. 1. P. 366—372.

Поступила в редакцию 25.03.2006 г.