

Роль стволовых клеток в восстановлении кроветворения при цитостатических и лучевых миелосупрессиях

Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В.

The role of stem cells in the recovery of hemopoiesis in cytostatic and radial myelosuppressions

Goldberg Ye.D., Dygai A.M., Zhdanov V.V.

НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН, г. Томск

© Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В.

На различных моделях миелосупрессий (облучение, введение различных по механизмам действия цитостатических препаратов) показано, что развитие гипоплазии кроветворной ткани и динамика восстановления гемопоэза наряду с прямым супрессирующим эффектом токсических агентов на кроветворные клетки во многом определяются характером дисрегуляции кроветворения и, в первую очередь, отдельных регуляторных элементов, составляющих гемопоэзиндуцирующее микроокружение. В то же время компенсаторные изменения со стороны системы крови и механизмы, лежащие в их основе, являются во многом неспецифическими и однотипными. Осуществление репаративных процессов в кроветворной ткани в значительной мере обеспечивается стромальными клетками костного мозга благодаря химио- и радиорезистентности их предшественников — мезенхимальных стволовых клеток.

Ключевые слова: миелосупрессии, регенерация, стволовые кроветворные клетки, мезенхимальные стволовые клетки, облучение.

The development of hemopoietic tissue hypoplasia and recovery of hemopoietic dynamics in addition to the direct suppressive effect of toxic agents on hemopoietic cells are mainly due to the character of hemopoietic dysregulation were shown on different models of myelosuppressions (irradiation, injecting cytostatic drugs having different action mechanisms). At the same time, compensatory changes of blood system and underlying mechanisms are mainly non-specific and of the same type. Creation of reparative processes in the hemopoietic tissue is significantly by bone marrow stromal cells thanks to chemo- and radioresistance of their precursors (mesenchymal stem cells).

Key words: myelosuppressions, regeneration, stem hemopoietic cells, mesenchymal stem cells, irradiation.

УДК 612.0:616.15

Научная деятельность томских патофизиологов всегда была тесно связана с изучением системы крови в норме и при патологии. Классические опыты профессора П.П. Авророва и студента А.Д. Тимофеевского по культивированию клеток нормальной и лейкоцитарной крови человека и животных (1912) заложили основу для развития клональных методов исследования в гематологии и во многом способствовали формированию существующих сегодня представлений о генезе клеток крови.

В дальнейшем много было сделано для изучения контроля функционирования стволовой кроветворной клетки. Большое значение в этом плане имели работы представителей сибирской школы патофизиологов и

гематологов, основателем которой явился ученик академика АМН СССР А.Д. Тимофеевского заслуженный деятель науки РСФСР Д.И. Гольдберг, еще в 40-е гг. XX в. начавший работы по изучению регуляции кроветворения. Существенную роль в расшифровке ее механизмов сыграли результаты, полученные при выполнении Д.И. Гольдбергом и его учениками большого цикла исследований системы крови в условиях массивного воздействия миелоингибирующих агентов. Так, были впервые описаны изменения в кроветворной ткани при острой лучевой болезни, вызванной действием больших доз излучения бетатрона и рентгеновских лучей. Показано, что ранняя фаза реакции лейкоцитов на облучение носит перераспределе-

тельный характер и связана с выходом из костного мозга преимущественно зрелых лейкоцитов. Отмечено быстрое появление после облучения в больших дозах (1000 и более рад) некробиотических изменений в лейкоцитах периферической крови и резкое опустошение миелоидной ткани уже на второй день опыта с полным исчезновением элементов миелоидного ряда и эритробластов. Большой интерес представляют наблюдения Д.И. Гольдберга и Е.Д. Гольдберга, касающиеся появления под действием массивных доз радиации гигантских гемогистобластов, образующихся, по представлениям авторов, из ретикулярных клеток и дифференцирующихся в сторону гигантских форм миелоидного ряда [3, 5, 7].

В начале 1960-х гг. по инициативе профессора Д.И. Гольдберга на кафедре патологической физиологии Томского медицинского института была развернута большая работа по изучению токсического действия противоопухолевых препаратов на систему крови. При этом были заложены методологические основы динамического наблюдения за реакциями крови и костного мозга на введение цитостатиков в больших дозах. Была выявлена различная чувствительность клеток крови и отдельных ростков костного мозга к таким препаратам, как циклофосфан, имифос, рубомицин, 5-фторурацил, фторафур, винбластин, винкристин, сарколизин, азиприн, асалин, 6-меркаптопурин, тию-ТЭФ, брунеомицин, дегранол, уретан. Большое внимание было уделено изменениям содержания ретикулярных клеток в костном мозге, которые оказались наиболее химиорезистентными, а также своеобразным реакциям, связанным с появлением в костном мозге гигантских генераций клеток (ретикулярные клетки, гемогистобласты, гигантские незрелые и зрелые миелоидные клетки). Оказалось, что не все цитостатики дают феномены гигантизма клеток. Наиболее резко эти явления были выражены при введении массивных доз циклофосфана, имифоса, дегранола, сарколизина и рубомицина, частично — после введения препаратов растительного происхождения. На основании полученных данных были сформированы представления о ретикулярных клетках как об элементах мезенхимного происхождения, которые являются хранителями кроветворных потенций, заложенных с эмбрионального периода [4]. Предполагалось, что в условиях равновесного кроветворения ретикулярные клетки не принимают в нем участия. Их рассматривали как глубокий резерв крове-

творения, мобилизация которого может иметь место в условиях патологии, при резком напряжении гемопоэза. Согласно этой теории, клетки белого и красного ростков могут образовываться непосредственно из интенсивно размножающихся и дифференцирующихся ретикулярных клеток костного мозга, чему способствует высокая химио- и радиорезистентность последних. Мобилизация кроветворной функции ретикулярных клеток сопровождается освобождением их от синцитиальных связей и превращением в свободные гемогистобласты и гемоцитобласты [2, 5, 6].

Естественно, обнаруженные факты не могли не перекликаться с теорией известного русского гистолога А.А. Максимова, который заложил основу учения о стволовых кроветворных клетках, выдвинув предположение о монофилистическом происхождении клеток крови [28].

Большое значение для дальнейшего развития учения о стволовой кроветворной клетке имели исследования J.E. Till, E.A. McCulloch, D. Metcalf и других известных по своим работам в области гематологии ученых [22, 25, 29, 30]. В результате удалось четко охарактеризовать последовательность событий в ходе дифференцировки единой полипотентной стволовой кроветворной клетки (рис. 1).

Работы по изучению роли родоначальных клеток в восстановлении кроветворения при цитостатических и лучевых миелосупрессиях на протяжении целого ряда лет проводятся под руководством академика РАМН Е.Д. Гольдберга в лаборатории патологической физиологии и экспериментальной терапии НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН (г. Томск). При этом в экспериментах используются самые разнообразные модели патологических процессов.

Показано, что в условиях экстремальных воздействий, вызывающих развитие гипоплазии кроветворной ткани, динамика восстановления гемопоэза наряду с прямым супрессирующим эффектом токсических агентов на кроветворные клетки во многом определяется характером нарушения регуляции стволовых кроветворных клеток и, в первую очередь, отдельных элементов, составляющих гемопоэз-индуцирующее микроокружение (ГИМ) [1, 10, 12, 23, 27].

Так, достаточно плавная, но не особенно интенсивная репарация гранулоцитарного и эритроидного ростков костного мозга после воздействия ионизирующей радиации в дозе 2 Гр [1] обусловлена тем, что

тотальное облучение не вызывает существенных изменений функциональной активности элементов ГИМ.

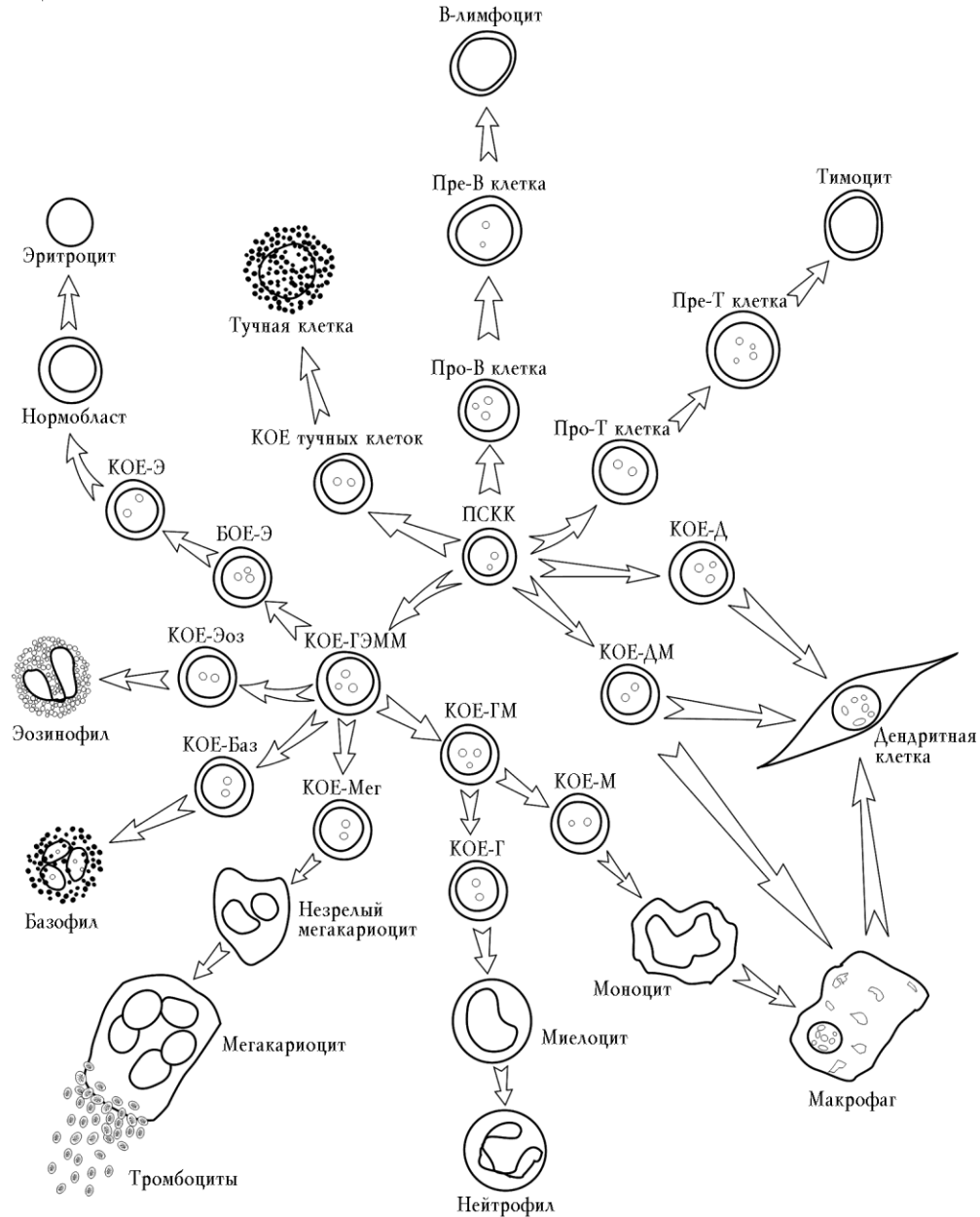


Рис. 1. Схема кроветворения. ПСКК — полипотентная стволовая кроветворная клетка; КОЕ — колониобразующие единицы: ГЭММ — гранулоцитов, эритроцитов, макрофагов и мегакариоцитов; ГМ — гранулоцитов и моноцитов; ДМ — дендритных клеток и макрофагов; Д — дендритных клеток; Э — эритроцитов; Г — гранулоцитов; М — моноцитов; Эоз — эозинофилов; Баз — базофилов; Мег — мегакариоцитов; БОЕ-Э — бурсообразующие единицы эритроидные

Повышение уровней сывороточных колониестимулирующей и эритропоэтической активностей приводит к ускорению пролиферации родоначальных клеток соответствующих ростков. Благодаря весьма стабильному структурно-функциональному состоя-

нию кроветворной ткани отсутствуют резкие скачки в созревании кроветворных предшественников. Стимуляция Т-клеточных механизмов регуляции эритроидных прекурсоров, как непосредственных, так и опос-

средованных системой макрофагов, приводит к более быстрому восстановлению эритрона [1, 15].

Длительное угнетение гранулоцитарного и эритроидного ростков костного мозга под действием 5-фторурацила сопровождается увеличением числа коммитированных прекурсоров в кроветворной ткани, вызванным дезорганизацией процессов их созревания [10, 12]. Указанное явление обусловлено стимуляцией пролиферации гемопоэтических стволовых клеток на фоне невосстановленной (в результате выраженной диссоциации предшественников и стромальных элементов микроокружения) структурно-функциональной организации костного мозга. При этом повышение пролиферативной активности клоногенных элементов происходит благодаря усилению секреции гемопоэтических ростовых факторов Т-клетками в поздние сроки эксперимента за счет их накопления на кроветворной территории и взаимодействия с адгезирующими элементами.

Вследствие активации процессов дифференцировки стволовых гемопоэтических клеток после введения антрациклинового антибиотика адриамицина происходит быстрая регенерация кроветворной ткани. Это явление обеспечивается опережающим восстановлением в костном мозге числа гемопоэтических островков (ГО) и особенно — усиленным формированием их зрелыми макрофагами, а также стимуляцией сопряжения стромальных механоцитов с кроветворными предшественниками [12]. Высокий уровень их пролиферативной активности обусловлен при этом увеличением продукции гемопоэстимулирующих активностей элементами микроокружения в ранние сроки исследования, чему способствует активное восстановление их популяции.

Действие циклофосфана также приводит к быстрой репарации структурно-функциональной организации костного мозга и раннему повышению секреторной активности прилипающих миелокариоцитов в кооперации с Т-клетками. Указанные факторы обеспечивают ускоренную дифференцировку полипотентных гемопоэтических прекурсоров в направлении гранулоцитарного и моноцитарного ростков [10]. Вследствие этого содержание нейтрофильных гранулоцитов в костном мозге резко возрастает. В то же время продолжительная депрессия числа эритрокариоцитов объясняется, вероятно, выраженным повреждающим действием алкилирующего агента непосредственно на

коммитированные прекурсоры эритроидного ростка кроветворения [12, 21].

Накопление в костном мозге предшественников эритро- и грануломоноцитопоза за счет дифференцировки менее зрелых стволовых кроветворных клеток после воздействия этопозиды (производное подофиллотоксина) происходит одновременно с интенсивным восстановлением соответствующих ростков гемопоэза [20, 23]. Увеличение клеточности кроветворной ткани обеспечивается при этом, прежде всего, активацией созревания коммитированных прекурсоров. Данный процесс обусловлен усилением связывающей способности элементов микроокружения в отношении колониеобразующих клеток при повышенном уровне ростовых факторов в сыворотке крови и активной продукции колониестимулирующих факторов прилипающими клетками костного мозга [23].

Существенное значение для понимания механизмов гемопоэтической репарации имеет характеристика реакций кроветворных клеток-предшественников различной степени зрелости на гемопоэзингибирующее воздействие. С этой целью в лаборатории патологической физиологии и экспериментальной терапии НИИ фармакологии ТНЦ СО РАМН было выполнено сравнительное исследование состояния пулов частично детерминированных, дающих начало гранулоцитам, эритроцитам, макрофагам и мегакариоцитам (КОЕ-ГЭММ), и коммитированных (КОЕ-ГМ) прекурсоров при миелосупрессии, вызванной введением циклофосфана. Проведенные эксперименты показали, что предшественники первого типа менее чувствительны к действию цитостатика, превалирующую роль в восстановлении кроветворения играют более зрелые (КОЕ-ГМ) прекурсоры [19].

Таким образом, характер восстановления гемопоэза при воздействии того или иного миелоингибирующего агента существенным образом зависит от особенностей нарушений регуляции, вызванных данным конкретным воздействием. Это объясняется тем, что интенсивность процессов роста и созревания кроветворных клеток-предшественников в период регенерации определяется повреждением тех или иных элементов ГИМ. Так, для 5-фторурацила характерно нарушение функциональной активности клеток системы мононуклеарных фагоцитов при относительной сохранности системы Т-лимфоцитов [10, 12]. Циклофосфан обладает выраженным токсическим эффек-

том в отношении Т-клеток [10, 14]. В том и другом случае нарушение регуляции кроветворения имеет в своей основе разобщение кооперативного взаимодействия Т-лимфоцитов и макрофагов в обеспечении функционирования родоначальных клеток, что и сопровождается преобладанием процессов их пролиферации либо дифференцировки соответственно. При этом в условиях разрушения межклеточных кооперативных взаимодействий различных элементов ГИМ определяющим для жизнедеятельности кроветворной ткани является, по-видимому, спектр секретируемых ими гуморальных субстанций (цитокинов, гликозаминогликанов). В подобных ситуациях Т-лимфоциты могут определять процессы пролиферации (в частности, через продукцию интерлейкина-3), а прилипающие клетки — процессы дифференцировки клеток (например, посредством выработки интерлейкина-1, линейно-рестриктированных гемопоэтинов).

Нарушение механизмов гемопоэза отмечается также при радиационном воздействии, хотя оно выражено в гораздо меньшей степени, нежели при использовании двух указанных цитостатиков [1]. Соответственно, и изменения регуляции не тормозят существенно регенерацию кроветворной ткани.

В условиях применения адриамицина либо этопозида изменения микроокружения под влиянием цитостатиков в целом способствуют процессам восстановления кроветворения, в связи с чем можно заключить, что в данном случае они носят адаптивный характер и играют позитивную роль.

Ответ на вопрос о причинах таких особенностей состояния ГИМ при различных миелоингибирующих воздействиях может дать анализ данных, полученных при изучении состояния пула мезенхимальных стволовых клеток (МСК), глубокого резерва продукции элементов, составляющих стромальную основу гемопоэтических органов. Считается, что приоритет в формировании концепции мезенхимальной стволовой клетки принадлежит А.Я. Фриденштейну с коллегами. В 70-х годах прошлого века они выявили остеогенный потенциал у фибробластоподобных клеток костного мозга различных видов млекопитающих, их способность формировать *in vitro* дискретные колонии из прилипающих клеток. После гетеротропной трансплантации *in vivo* эти клетки формировали костную, хрящевую, фиброзную либо жировую ткань [24]. В настоящее время доказано, что благодаря высокой степени своей пластич-

ности МСК костного мозга способны превращаться, кроме клеток соединительной ткани, в различные виды мышечных клеток, а также в элементы нервной ткани (рис. 2).

Была изучена величина пула мезенхимальных прекурсоров, формирующих фибробластные колонии в культуре ткани, при цитостатических миелосупрессиях, вызванных введением адриамицина, циклофосфана либо 5-фторурацила в максимально переносимой дозе. Оказалось, что изменения количества предшественников стромальных механоцитов имели в каждом случае свои специфические особенности, отличаясь от динамики содержания предшественников грануломоноцитопоза в костном мозге опытных животных. Полученные данные свидетельствуют о том, что мезенхимальные предшественники, как и гемопоэтические прекурсоры, являются весьма чувствительной к действию цитостатиков популяцией клеток [9]. Выявленные различия могут объясняться, по мнению авторов, как неодинаковой чувствительностью гистогенетически различных предшественников к непосредственному действию цитостатических агентов, так и пластичностью МСК.

К тому же известно, что в поддержании определенной величины того или иного пула родоначальных клеток существенное значение имеет баланс процессов их мобилизации и хоминга.

Для того чтобы оценить процессы миграции мезенхимальных предшественников различной степени зрелости в условиях цитостатической миелосупрессии, было изучено содержание мезенхимальных клеток, способных к образованию колоний из фибробластов либо к длительному поддержанию культуры стромальных клеток в крови и костном мозге мышей, которым вводили циклофосфан. Оказалось, что в ранние сроки после введения цитостатика происходит снижение содержания в костном мозге и коммитированных, и примитивных стромальных предшественников. Однако способность мезенхимальных клеток к самоподдержанию страдает при этом в гораздо меньшей степени, чем способность их потомков к образованию фибробластных колоний (указанные показатели снижаются соответственно в 1,5 раза и 36 раз). Было отмечено также, что, в то время как в периферической крови после введения циклофосфана повышается содержание фибробластных колониеобразующих единиц, дополнительного поступления в циркуляцию

МСК не наблюдается. Указанные факты позволили сделать заключение о достаточно высокой резистентности МСК как к токсическому действию цитостатика, так и к мобилизирующему действию активирующих-

ся при этом компенсаторных механизмов организма, которая, по всей видимости, и лежит в основе относительной стабильности стромального компонента ГИМ при миелоингибирующих воздействиях.

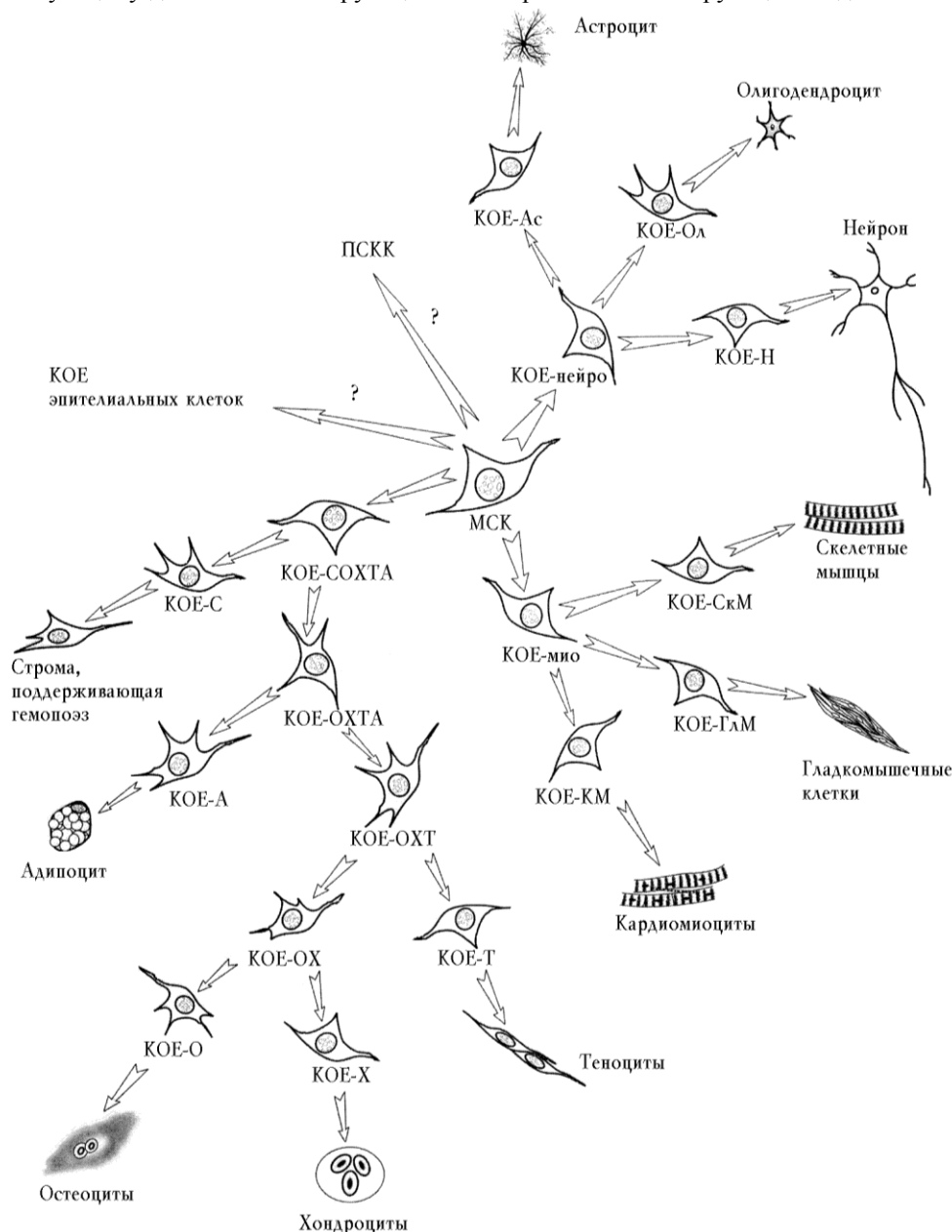


Рис. 2. Схема дифференцировки мезенхимальной стволовой клетки. МСК — мезенхимальная стволовая клетка; ПСКК — полипотентная стволовая кроветворная клетка; КОЕ — колониеобразующие единицы: нейро — клеток нервной ткани; Н — нейронов; Ас — астроцитов; Ол — олигодендроцитов; мио — мышечных клеток; СкМ — скелетных мышц; ГЛМ — гладкомышечных клеток; КМ — кардиомиоцитов; СОХТА — стромальных клеток, остеоцитов, хондроцитов, теноцитов, адипоцитов; ОХТА — остеоцитов, хондроцитов, теноцитов, адипоцитов; ОХТ — остеоцитов, хондроцитов, теноцитов; ОХ — остеоцитов и хондроцитов; С — стромальных клеток, поддерживающих гемопоэз; О — остеоцитов;

Х — хондроцитов; Т — клеток сухожилий; А — жировых клеток

Многолетние исследования позволили установить, что хотя конкретная реакция системы крови и зависит от природы вызвавшего гемодепрессию агента, наблюдаемые при действии различных миелоингибирующих факторов изменения со стороны

системы крови и механизмы, лежащие в их основе, являются во многом неспецифическими и однотипными [11, 12, 14, 27]. Это подчеркивает адаптационную сущность протекающих в кроветворной ткани процессов.

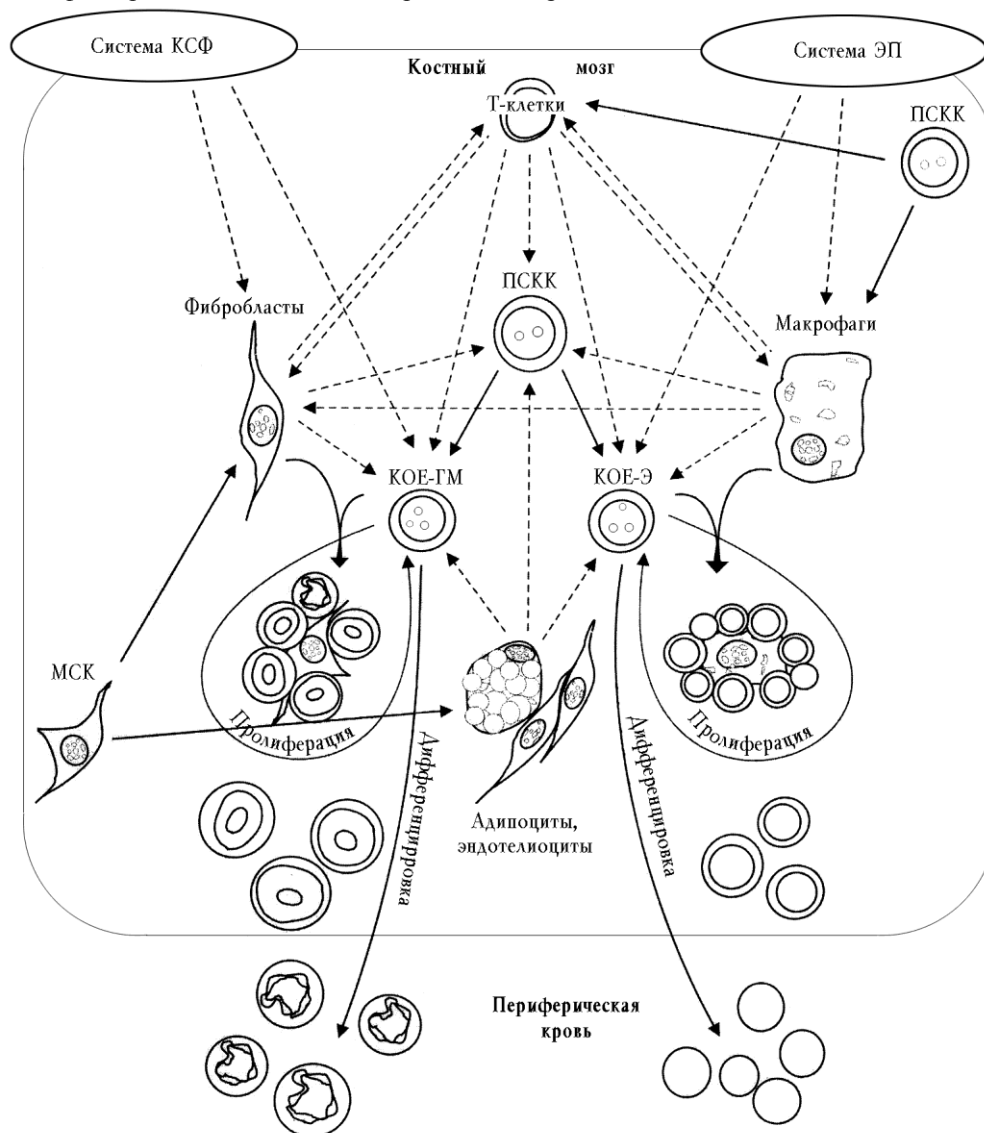


Рис. 3. Схема регуляции кроветворения при действии миелоингибирующих агентов. МСК — мезенхимальная стволовая клетка; ПСКК — полипотентная стволовая кроветворная клетка; КОЕ — колониеобразующие единицы: ГМ — гранулоцитов и моноцитов; Э — эритроцитов; КСФ — колониестимулирующие факторы; ЭП — эритропоэтин. Сплошные стрелки — трансформация клеток; штриховые стрелки — взаимодействия между клетками

Цитостатические воздействия вызывают активацию единого каскадного механизма регуляции кроветворения (рис. 3). Важнейшим фактором, запускающим регенеративный ответ кроветворной ткани, являются центральные нейроэндокринные структуры [8,

13, 17], реализующие свое влияние посредством универсальных стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем. При этом основным звеном, реализующим вегетативные влияния на гемопоэз, является симпатoadреналовая система [18]. Ее активация и

приводит в конечном итоге к стимуляции процессов эритро- и грануломоноцитопоэза и восстановлению клеточности периферической крови. В основе активации гемопоэза при этом лежит усиление миграции Т-лимфоцитов-регуляторов в костный мозг под действием глюкокортикоидов и катехоламинов [18, 26]. Резидентные элементы ГИМ (макрофаги, стромальные механоциты) в кооперации с Т-лимфоцитами определяют пролиферативный и дифференцировочный статус кроветворных клеток-предшественников посредством усиления продукции гуморальных регуляторов (цитокинов, гликозаминогликанов) и межклеточных взаимодействий, приводящих к усилению формирования клеточных ассоциаций (гемопоэтических островков) [10]. Высокая устойчивость фибробластоподобных клеток, обозначавшихся ранее как ретикулярные, к действию миелоингибирующих агентов позволяет обеспечивать, как отмечал в своих работах Д.И. Гольдберг, функционирование кроветворной ткани в этих экстремальных условиях [4].

Литература

1. Агафонов В.И., Дыгай А.М., Шахов В.П., Гольдберг Е.Д. Роль гемопоэзиндуцирующего микроокружения в постлучевой регенерации гемопоэза // Радиационная биология. Радиоэкология. 1994. Т. 34. Вып. 1. С. 111—116.
2. Гольдберг Д.И., Гольдберг Е.Д. Атлас микрофотограмм костного мозга при острой лучевой болезни и действии цитостатических препаратов. М.: Медицина, 1973. 143 с.
3. Гольдберг Д.И., Гольдберг Е.Д. К вопросу о гигантских клетках костного мозга при острых лучевых поражениях // Проблемы гематологии и переливания крови. 1965. № 4. С. 24—30.
4. Гольдберг Д.И., Гольдберг Е.Д. Справочник по гематологии. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1975. 280 с.
5. Гольдберг Д.И., Гольдберг Е.Д., Голубев И.В. О некоторых особенностях реакции системы крови при радиационно-химическом воздействии // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1968. № 5. С. 26—31.
6. Гольдберг Д.И., Гольдберг Е.Д. Особенности восстановительных процессов в костном мозгу животных при введении цитостатических препаратов // Проблемы гематологии и переливания крови. 1970. № 4. С. 45—51.
7. Гольдберг Е.Д. Материалы о биологической роли ретикулярных клеток костного мозга при острой лучевой болезни. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1967. 96 с.
8. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М. Гомеостаз и регуляция кроветворения // Гомеостаз и регуляция физиологических систем организма. Новосибирск, 1992. С. 126—150.
9. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Влияние цитостатических препаратов на стволовые клетки костного мозга // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2005. № 1. С. 20—24.
10. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. Роль гемопоэзиндуцирующего микроокружения в регуляции кроветворения при цитостатических миелосупрессиях. Томск: STT, 1999. 128 с.
11. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Удуд В.В. и др. Закономерности структурной организации систем жизнеобеспечения в норме и при развитии патологического процесса. Томск, 1996. 304 с.
12. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А. Роль вегетативной нервной системы в регуляции гемопоэза. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1997. 218 с.

13. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Хлусов И.А., Шахов В.П. Роль вегетативной нервной системы в регуляции гемопоэза при стрессе // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1991. № 3. С. 14—17.
14. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Шерстобоев Е.Ю. Механизмы локальной регуляции кроветворения. Томск: STT, 2000. 147 с.
15. Дыгай А.М., Гольдберг Е.Д. О способности лимфоидных клеток стимулировать эритропоэз в условиях локального облучения организма // Гематология и трансфузиология. 1984. № 12. С. 25—26.
16. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1992. 276 с.
17. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Суслов Н.И. и др. Реакции гранулоцитарного роста кроветворения в условиях экспериментальных невротических воздействий // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1998. № 12. С. 628—631.
18. Дыгай А.М., Хлусов И.А., Аксиненко С.Г., Гольдберг Е.Д. Значение симпатико-адреналовых структур в регуляции гемопоэза при цитостатической миелосупрессии // Бюл. эксперим. биол. и медицины. 1993. № 4. С. 372—375.
19. Жданов В.В., Гурьянцева Л.А., Удут Е.В. и др. Функционирование стволовых кроветворных клеток в условиях цитостатической миелосупрессии и при применении гемостимуляторов // Клеточные технологии в биологии и медицине. 2005. № 4. С. 230—233.
20. Карпова Г.В., Фомина Т.И., Тимина Е.А. и др. О миелотоксичности вепезида // Эксперим. и клинич. фармакология. 1998. Т. 61. № 2. С. 51—53.
21. Кинетические аспекты гемопоэза / Под ред. Г.П. Козинца и Е.Д. Гольдберга. Томск, 1982. 311 с.
22. Руководство по гематологии: В 3 т. Т. 1 / Под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и дополн. М.: Ньюдиамед, 2002. 280 с.
23. Удут Е.В., Жданов В.В., Гурьянцева Л.А. и др. Роль гемопозитических ростовых факторов в регенерации кроветворения при миелосупрессии, вызванной введением этопозида // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2001. Т. 131. № 5. С. 512—516.
24. Фриденштейн А.Я., Лурия Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. М.: Медицина, 1980. 213 с.
25. Чертков И.Л., Гуревич О.А. Стволовая кроветворная клетка и ее микроокружение. М.: Медиум, 1984. 238 с.
26. Dygai A.M., Khlusov I.A., Udut V.V. et al. Regulating effect of sympathetic-adrenal system on hemopoiesis suppressed by cytostatic drugs // Pathophysiology. 1997. V. 4. P. 175—181.
27. Goldberg E.D., Dygai A.M. The regulation of hemopoiesis and hemostasis // Hematology Reviews. London, 1992. V. 4. P. 11—67.
28. Maximow A.A. Relation of blood cells to connective tissues and endothelium // Physiol. Rev. 1924. V. 4. P. 533—540.
29. Metcalf D., Moore M.A.S. Hemopoietic cells. N-H comp. Amsterdam, 1971. 270 p.
30. Till J.E., McCulloch E.A. A direct measurement of the radiation sensitivity of normal mouse bone marrow cells // Rad. Res. 1961. V. 14. № 2. P. 213—216.

Поступила в редакцию 26.04.2006 г.