

О.А. Романова

Інститут мікробіології  
та імунології ім. І.І. Мечникова  
АМН України,  
м. Харків

## Роль лімфоїдного пулу клітин у реконституції кровотворення опромінених реципієнтів лімфомієлотрансплантату

The role of lymphoid pool of the cells  
in reconstitution of hemopoiesis of irradiated  
recipients of lymphomyelotransplants

**Цель работы:** Целью представленного исследования было изучение динамики восстановления лимфомиелопоэза у облученных реципиентов сингенного комбинированного лимфомиелотрансплантата.

**Материалы и методы:** Мыши линии (CBAx $C_{57}$ BL) $F_1$  были облучены в дозе 9 Гр. Через 6–8 часов после облучения им вводили сингенный костный мозг ( $10 \times 10^6$  клеток/мышь) и сингенные тимоциты ( $20 \times 10^6$  клеток/мышь). Животные были распределены по следующим группам: а) облученные, получившие клетки костного мозга; б) облученные, получившие клетки костного мозга и тимоциты; в) нормальные необлученные животные.

Природу изменений в костномозговом пуле облученных реципиентов исследовали по динамике накопления колониеобразующих единиц (КОЕ) в бедренной кости, типу формируемых ими колоний и их соотношению, продукции лимфоцитов в костном мозге, темпу накопления и фенотипическому составу лимфоцитов.

**Результаты:** Исследования показали, что введение сингенных тимоцитов в комбинации с миелокариocyтами летально облученным реципиентам ускоряет компенсацию дефицита организма в гемопоэтических единицах и у их потомков. Накопление количества лимфоцитов в костном мозге реципиентов лимфомієлотрансплантата происходит активнее, чем у реципиентов миелотрансплантата. Индекс соотношения клеток  $sq^+ / cq^+sq^- > 1$ , характерный для лимфопоэза нормальных зрелых животных, восстанавливается на 30-е сутки у реципиентов лимфомієлотрансплантата и только на 45-е сутки — у реципиентов миелотрансплантата.

**Выводы:** Полученные результаты свидетельствуют о том, что добавление лимфоцитов к трансплантату костного мозга ускоряет у облученных реципиентов процессы созревания В-клеток, накопления колониеобразующих единиц в костном мозге, их пролиферацию и дифференцировку.

**Ключевые слова:** облучение, лимфомієлотрансплантация, гемопоэз, лимфоциты.

**Objective:** To study the dynamics of the reconstitution of lymphomyelopoiesis in irradiated recipients following syngenic combined lymphomyelotransplant injection.

**Material and Methods:** (CBAx $C_{57}$ BL) $F_1$  mice were irradiated at a dose of 9 Gy. Syngenic bone marrow ( $10 \times 10^6$  cells per mouse) and syngenic thymocytes ( $20 \times 10^6$  cells per mouse) were injected intravenously during the first 6-8 hours after irradiation. The animals were divided into the following groups: 1) irradiated animals, injected with bone marrow cells; 2) irradiated animals, injected with bone marrow cells and thymocytes; 3) normal nonirradiated animals.

The nature of alterations in the bone marrow cell pool of irradiation recipients was assessed by the dynamics of accumulation of colony-forming units (CFUs) in the femur, type of the formed colonies and their proportion, production of lymphocytes in the bone marrow, rate of accumulation of lymphocytes, their phenotypical composition.

**Results:** The investigations showed that injection of syngenic thymocytes in combination with myelocaryocytes to the lethally irradiated recipients accelerated the compensation of the organism deficiency in hemopoietic units and in their successors. Lymphocytes accumulation rates in the bone marrow were more active in the recipients of the lymphomyelotransplant when compared to those of the myelotransplant. Index  $sq^+ / cq^+sq^-$  of cells ratio above one, characteristic for lymphopoiesis of normal mature animals, restored of lymphomyelotransplant recipients by the 30<sup>th</sup> day, and in recipients of myelotransplant — by the 45<sup>th</sup> day.

**Conclusion:** The finding obtained in the experiments strongly suggest that addition of lymphoid cells to the bone marrow transplant enhances the processes maturation of in the colony-forming units in the bone marrow, their proliferation and differentiation in the irradiated recipients.

**Key words:** irradiation, lymphomyelotransplantation, hemopoiesis, lymphocytes.

Найефективнішим, а в ряді випадків безальтернативним методом лікування багатьох захворювань систем гемопоезу та імуногенезу є сьогодні трансплантація гемопоетичних клітин. Зокрема, пересадження кістковомозкових клітин широко застосовують у світовій практиці з метою замісної клітинної терапії при лейкемії, мієлопроліферативних синдромах, анеміях, спадкових дефектах метаболізму, первинних імунодефіцитах, автоімунних станах [1–3]. Трансплантація гемопоетичної ткани-

ни є також єдиним ефективним засобом відновлення гемопоезу опроміненого організму. Якщо взяти до уваги щорічне зростання значених захворювань в Україні, пов'язане з погіршенням соціальних, економічних та екологічних умов життя населення, то проблема клінічного застосування трансплантації гемопоетичних і, зокрема, кістковомозкових клітин стає очевидною.

Проте відомо, що при трансплантації кісткового мозку трансфузовані клітини не завжди

стійко приживаються. Часто спостерігаються тривалі гемо- та імунодепресії, а також неповна реалізація донорськими клітинами їх гемопоетичних потенцій [4, 5]. Тривала затримка відновлення лімфомієлоїдної тканини призводить до розвитку у реципієнтів низки ускладнень інфекційної та неінфекційної природи, здатних викликати у віддалені терміни після мієлотрансплантації погіршення якості їх життя, стійку інвалідизацію та загибель [6, 7].

У зв'язку з цим особливого значення, на наш погляд, набуває удосконалення трансплантації кістковомозкових клітин шляхом збагачення його лімфоїдними клітинами, що було б доцільним за умов авто- та ізотрансплантації. Такий підхід дозволяє забезпечити стовбурові кровотворні клітини джерелом ростових і диференціювальних факторів, якими передусім є Т-лімфоцити [8], а також компенсувати у ранньому післярадіаційному періоді дефіцит лімфоцитів у організмі і знизити або компенсувати імунodefіцит, що неминує розвивається після опромінювання, і таким чином запобігти появі інфекційних ускладнень.

Зважаючи на те, що при будь-яких гіпопластичних станах кровотворної тканини для реставації усіх або окремих паростків гемопоезу виникає підвищена потреба як у попередниках Т-лімфоцитів, так і дозрілих Т- та В-лімфоцитах-регуляторів, які контролюють процеси кровотворення [9, 10], метою даної роботи стало дослідження процесу відновлення лімфоїдного пулу клітин лімфомієлотрансплантації у кістковому мозку летально опроміненних реципієнтів.

## Методика дослідження

Мишей-самців лінії (СВАхС57ВL)F<sub>1</sub> 8–10-тижневого віку, масою 20–22 г піддавали загальному рівномірному опроміненню у летальній дозі (9 Гр, ЛД 100/13) на установці РУМ-17. Умови опромінювання були такими: U — 220 кВ, I — 10 мА, шкірно-фокусна відстань — 60 см, потужність дози — 38,6 Р/хв, фільтри — 1 мм Сu + 1 мм Аl.

Сингенну трансплантацію клітин здійснювали через 6–8 годин після опромінювання, внутрішньо. Клітини кісткового мозку вводили у кількості  $5 \times 10^6$  кліт./мишу, тимоцити —  $20 \times 10^6$  кліт./мишу.

Експериментальні групи тварин були такі: а) опромінювання + трансплантація мієлокаріоцитів; б) опромінювання + трансплантація мієлокаріоцитів спільно з тимоцитами; в) контрольна група — інтактні тварини тієї ж лінії, віку і маси, що і в дослідних групах, при дослідженні виживаності тварин — опромінені неліковані миші. Дослідження проведено на 340 тваринах. Для визначення кожного з показників у всіх групах

використовували по 20 особин. Вивчення відновлення показників кісткового мозку проводили в динаміці на 10, 15, 20, 30, 45, 60, 90-ту доби після опромінювання і мієло- та лімфомієлотрансплантації.

Умертвлення тварин з метою отримання матеріалу для трансплантації або досліджень проводили з дотриманням правил евтаназії.

Визначення абсолютної кількості колонієутворювальних одиниць (КУОс) у кістковому мозку дослідних тварин проводили за Till, McCulloch [11]. Напрямок диференціювання КУОс вивчали в гістологічних препаратах, виготовлених із селезінок тварин, на яких визначали кількість КУОс, методом [12]. Кількість клітинних агрегатів, сформованих клітинами кісткового мозку у селезіні, визначали у клітинній культурі *in vitro* [13].

Продукцію лімфоцитів у кістковому мозку опроміненних реципієнтів вивчали за допомогою введення їм радіоактивної мітки ( $37 \text{ кБк } ^3\text{H-тимідину/г маси}$ ) [14] і наступної авторадіографії зразків кісткового мозку на желатин-покритуому склі [15]. Препарати досліджували мікроскопічно, підраховуючи мінімум 200 клітин і визначаючи серед них відносний вміст мічених малих лімфоцитів.

Динаміку вмісту Т-лімфоцитів у кістковому мозку реципієнтів досліджували, підраховуючи їх кількість у популяції лімфоїдних клітин органа методом прямої імунофлюоресценції з анти-Thy-1,2-сироваткою [16].

Відновлення вмісту В-лімфоцитів кісткового мозку опроміненних тварин, захищених обома видами трансплантації, визначали, враховуючи частки як дозрілих (фенотипу  $\text{sm}^+$ ), так і незрілих ( $\text{sm}^+\text{sm}^-$ ) sIg-клітин [15]. Із суспензії лімфоцитів, отриманих з кісткового мозку, готували мазки. Під час укріття їх анти- $\mu$  ФІТЦ-міченою сироваткою відбувалось мічення як цитоплазматичного, так і поверхневого  $\mu$ -ланцюгів. Відносну кількість клітин, що несуть тільки внутріклітинний ланцюг, отримували, віднімаючи від загальної кількості клітин з  $\mu$ -ланцюгом відсоток  $\text{sm}^+$ -клітин, визначених окремо в суспензії лімфоцитів методом непрямої імунофлюоресценції з анти- $\mu$ -сироваткою [17]. Відносний вміст нуль-клітин становив відсоток лімфоцитів, що не мали ні  $\text{sm}^-$ , ані  $\text{sm}^-$  ланцюгів.

Цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики. Відмінності між порівнюваними величинами вважали вірогідними при  $p < 0,05$ . Комп'ютерну математичну обробку даних проводили з використанням програми Microsoft Excel 97.

## Результати та їх обговорення

Відомо, що ікс-опромінення в дозі 9 Гр викликає у ссавців розвиток гострої променевої хвороби. У дослідних мишей (СВАхС57ВL)F<sub>1</sub>, підданих опроміненню в цій дозі, спостерігався кістковомозковий синдром променевої хвороби, підтверджений цитологічним дослідженням кровотворної тканини. В результаті зростаючої аплазії у групі тварин цієї лінії, які не підлягали лікуванню, на 13-ту післярадіаційну добу летальність складала 100 %. При трансплантації сингенного кісткового мозку *per se* опроміненим мишам-реципієнтам їх 90-догова виживаність дорівнювала  $78 \pm 4,4$  %. Додавання до кістковомозкового трансплантації сингенних тимоцитів приводило до

підвищення 90-добової виживаності летально опромінених тварин до  $94 \pm 3,8$  %.

Було виявлено, що в мишей, які отримали тимоцити вкупі з мієлокаріоцитами, накопичення КУОс у кістковому мозку відбувається прискореними темпами порівняно з реципієнтами, які отримали лише мієлокаріоцити. На 10-ту післярадіаційну добу у цій групі кількість КУОс перевищувала таку в мишей-реципієнтів кісткового мозку *per se* у 2,7 разу, на 15-ту — у 2,0, на 20-ту — у 1,5 разу. На 30-ту добу у тварин обох груп кількість КУОс відновлювалася до рівня контрольної групи.

При цьому було встановлено, що у реципієнтів змішаного трансплантату у період аж до 30-ї доби колонієутворювальні клітини формують у 1,3–2,0 разу менше недиференційованих колоній, ніж у реципієнтів *per se*.

Дослідження колонієутворювальних властивостей мієлоїдної тканини опромінених реципієнтів *in vitro* показало, що у тварин, які отримали лімфомієлотрансплантат, протягом першого післярадіаційного місяця вона має потенціал у 1,8–1,6 разу вищий відносно утворення колоній і в 1,4–1,2 разу вищий відносно формування клітинних агрегатів у агарі, ніж у мишей, що отримали лише мієлокаріоцити. При цьому інтегральна властивість кістково-мозкових клітин, що проявляється у типі колоній і кластерів, які вони формують, динамічніше відновлюється до нормальних значень у реципієнтів лімфомієлотрансплантату.

Аналіз продукції лімфоцитів кістковим мозком опромінених тварин показав, що у реципієнтів лімфомієлотрансплантату протягом першого післярадіаційного місяця їх виробляється у 3,0–4,1 разу більше, ніж у контрольних інтактних тварин і у 1,1–1,2 разу більше, ніж у реципієнтів мієлотрансплантату. У другому місяці після опромінювання в тварин обох дослідних груп продукція кістковим мозком лімфоцитів значно знижувалася, залишаючись, проте, численнішим, ніж у інтактних мишей. Наприкінці періоду дослідження (90-та доба) у дослідних групах воно досягло нормального рівня.

Дослідження абсолютного вмісту лімфоцитів у кістковому мозку опромінених тварин виявило, що у реципієнтів обох дослідних груп його повне відновлення відбувається ближче до 30-ї

післярадіаційної доби. Проте при цьому значно активніші темпи накопичування лімфоцитів у органі мали місце в реципієнтів лімфомієлотрансплантату (табл. 1). Більше того, як свідчать отримані дані, у тварин, яким було введено тимоцити, відновлення кількості лімфоцитів має стабільний характер, тоді як у особин, захищених тільки мієлокаріоцитами, протягом другого післятрансплантаційного місяця така стабільність відсутня.

Таблиця 1 — Абсолютний вміст лімфоїдних клітин у стегновій кістці опромінених тварин ( $\times 10^6$ ) після трансплантації мієлокаріоцитів *per se* (1) та мієлокаріоцитів у поєднанні з тимоцитами (2)  
Table 1 — Absolute amount of lymphoid cells in the femur bone of the irradiated animals ( $\times 10^6$ ) after myelokaryocyte grafting *per se* (1) and myelockaryocytes with thymocytes (2)

Доба після трансплантації	1	2
10	$0,43 \pm 0,02^*$	$1,00 \pm 0,05^{*,**}$
15	$0,95 \pm 0,05^*$	$1,39 \pm 0,07^{*,**}$
20	$1,21 \pm 0,05^{**}$	$2,03 \pm 0,11^{*,**}$
30	$2,63 \pm 0,14$	$2,68 \pm 0,14$
45	$1,92 \pm 1,10^*$	$2,62 \pm 0,14^{**}$
60	$2,65 \pm 0,14$	$2,71 \pm 0,14$
90	$2,40 \pm 0,13$	$2,78 \pm 0,14$

Примітки: 1. Кількість лімфоїдних клітин у стегновій кістці нормальних тварин складає  $2,78 \pm 0,14$ .  
2. Вірогідність відмінностей: \* — порівняно з нормою ( $p < 0,05$ ); \*\* — показників тварин групи 2 порівняно з показниками тварин групи 1 ( $p < 0,05$ ).

Подібну закономірність відзначено й у динаміці реконституції відсоткової та абсолютної кількості В-клітин (sIg<sup>+</sup>-клітин), і в темпах накопичування Т-клітин (Thy1,2<sup>+</sup>) у кістковому мозку опромінених тварин 1-ї і 2-ї груп (табл. 2). Привертає увагу те, що до 30-ї доби в органі як у 1-ї, так і у 2-ї групах мишей виявляється підвищення вмісту Т-клітин, яке нормалізується лише в середині другого післятрансплантаційного місяця. Підвищена кількість нульових клітин у 2-ї групі тварин виявлялася до 20-ї післятрансплантаційної доби, у 1-ї групі — до 30-ї.

Підвищення вмісту Т-лімфоцитів у кістковому мозку порівняно з нормою в період відновлення клітинності органа ми пояснюємо підвищеною потребою в цей час даного типу клітин, що, як ми вважаємо, є надзвичайно важливим для відновлення гемопоезу.

Як відомо, Т-лімфоцити є джерелом численних факторів (цитокінів), здатних активувати й стимулювати гемопоетичні клітини, а також процеси проліферації та диференціювання найрізноманітніших клітин.

Підвищений вміст нульових клітин, що спостерігається у лімфоїдному пулі кісткового мозку протягом першого післятрансплантаційного місяця, цілком імовірно, пов'язаний з підвищеним вмістом в органі в цей період незрілих лімфоцитів, якому, в свою чергу, очевидно, також сприяє підвищена міграція дозрілих клітин із кісткового мозку в спустошену лімфоїдну тканину. Не виключено також, що збільшення кількості нульових клітин в органі на ранніх післятрансплантаційних етапах обумовлене ПК-лімфоцитами, що, як відомо, не мають sIg-і Thy 1,2-молекул, характерних для В- і Т-лімфоцитів, добре переносять опромінювання і найраніше відновлюються після трансплантації.

Встановлено, що у тварин 1-ї і 2-ї досліджуваних груп протягом першого місяця після трансплантації мієлоїдних та лімфомієлоїдних клітин у кістковому мозку виявляється підви-

щений, порівняно з нормою, вміст  $с\mu^+с\mu^-$ -клітин (див. табл. 2), і індекс співвідношення  $с\mu^+/с\mu^+с\mu^- < 1$ , що є характерним для ембріонального і післянатального гемопоезу. Індекс співвідношення  $с\mu^+/с\mu^+с\mu^- > 1$ , притаманний гемопоезу дорослих організмів, у тварин 2-ї групи відновлюється на 30-ту, у тварин 1-ї — на 45-ту добу після трансплантації. У ці терміни в тварин обох груп нормалізується також співвідношення окремих типів лімфоцитів ( $с\mu^+$ ,  $с\mu^+с\mu^-$ , нуль-, Thy 1,2-клітин). Імовірно, що динаміка, яка спостерігається у післятрансплантаційному періоді для вмісту пре-В-клітин, зрілих В- і Т-клітин у кістковому мозку, а також для індексу їх співвідношення, є характерною закономірністю процесу становлення лімфопоезу взагалі та відновлення його після опромінювання зокрема.

Таким чином, порівняльний аналіз динаміки відновлення лімфоїдного пулу кісткового мозку тварин 1-ї та 2-ї груп свідчить про те, що збагачення мієлотрансплантату тимоцитами сприяє дозріванню лімфоцитів, прискореному накопичуванню в органі sIg-клітин і зниженню частки нульових клітин. Модифікація кістко-

Таблиця 2 — Вміст Thy 1,2<sup>+</sup>,  $с\mu^+с\mu^-$ ,  $с\mu^+$  та нульових клітин у лімфоїдному пулі кісткового мозку опроміненних тварин після трансплантації мієлокаріоцитів per se (1) та мієлокаріоцитів у поєднанні з тимоцитами (2)

Table 2 — The amount of Thy 1,2<sup>+</sup>,  $с\mu^+с\mu^-$ ,  $с\mu^+$  and zero cells in the lymphoid pool of the bone marrow of the irradiated rats after transplantation of myelokaryocytes per se (1) and myelokaryocytes with thymocytes (2)

Доба після трансплантації	Група тварин	$с\mu^+$ , %	$с\mu^+с\mu^-$ , %	$с\mu^+/с\mu^+с\mu^-$	Нуль-клітини, %	Thy1,2 <sup>+</sup> , %
10	1	9,9 ± 0,5*	36,0 ± 1,5*	0,27 ± 0,01*	47,8 ± 2,1*	6,3 ± 0,2*
	2	13,4 ± 0,5*,**	43,6 ± 2,1*,**	0,31 ± 0,01*,**	33,3 ± 1,4*,**	9,7 ± 0,4*,**
15	1	16,1 ± 0,8*	37,7 ± 1,6*	0,55 ± 0,02*	40,1 ± 1,6*	6,1 ± 0,2*
	2	22,5 ± 1,1*,**	38,9 ± 1,8*	0,65 ± 0,02*,**	31,2 ± 1,4*,**	7,4 ± 0,3*,**
20	1	21,4 ± 1,1*	37,4 ± 1,5*	0,69 ± 0,03*	36,1 ± 1,5*	5,1 ± 0,2*
	2	32,8 ± 1,4*,**	36,8 ± 1,3*	1,04 ± 0,04*,**	24,2 ± 1,2**	6,2 ± 0,3*,**
30	1	34,1 ± 1,9	35,7 ± 1,4*	1,17 ± 0,06*	27,5 ± 1,2	2,7 ± 0,1*
	2	39,3 ± 2,0	33,4 ± 1,4	1,40 ± 0,07**	24,5 ± 1,2	2,8 ± 0,1*
45	1	38,9 ± 1,9	28,3 ± 1,1	1,37 ± 0,06	29,7 ± 1,3	3,1 ± 0,1
	2	41,2 ± 2,1	28,9 ± 1,2	1,42 ± 0,07	26,7 ± 0,03	3,2 ± 0,1
60	1	38,2 ± 1,9	29,1 ± 1,1	1,36 ± 0,06	29,1 ± 1,35	3,2 ± 0,1
	2	40,9 ± 2,0	29,9 ± 1,2	1,37 ± 0,06	25,9 ± 1,3	3,3 ± 0,1
90	1	38,6 ± 1,9	28,4 ± 1,1	1,36 ± 0,06	29,9 ± 1,3	3,1 ± 0,1
	2	40,8 ± 1,9	29,7 ± 1,2	1,37 ± 0,06	26,2 ± 1,3	3,1 ± 0,1
Норма		40,1 ± 2,0	29,2 ± 1,2	1,37 ± 0,09	27,4 ± 1,2	3,3 ± 0,1

Примітка. Вірогідність відмінностей: \* — порівняно з нормою ( $p < 0,05$ ); \*\* — показників тварин групи 2 порівняно з показниками тварин групи 1 ( $p < 0,05$ ).

вомозкового трансплантату допомагає вкоріненню трансплантованих мієлокаріоцитів у спустошеному опромінюванню кістковому мозку та його репопуляції, активації процесів проліферації, диференціювання та дозрівання кровотворних клітин. У результаті виконаних нами досліджень встановлено, що стимулювальний вплив Т-лімфоїдних клітин на репаративні процеси в кістковому мозку найбільш виражений у першому післярадіаційному місяці, коли спостерігається особливий дефіцит мієлокаріоцитів. Згодом дія тимоцитів перетворюється на таку, що стабілізує процеси гемо- та лімфопоезу.

## ВИСНОВКИ

1. Збагачення кістковомозкового трансплантату тимоцитами сприяє інтенсифікації дозрівання sIg-клітин і зниженню кількості нуль-лімфоцитів у кістковому мозку опромінених реципієнтів.

2. Протягом першого післярадіаційного місяця у лімфоїдному компартменті кісткового мозку реципієнтів відбувається підвищення частки Т-клітин, більш виражене у тварин, захищених комбінованим трансплантатом.

3. Уведення тимоцитів справляє стимулювальний вплив на накопичення КУОс у кістковому мозку опромінених реципієнтів протягом першого місяця після трансплантації, активує процеси проліферації та диференціювання кровотворних клітин.

Перспективність подальших досліджень удосконалення мієлотрансплантату шляхом збагачення його лімфоцитами, полягає, на нашу думку, у вивченні функціональних можливостей відновлюваних клітин кісткового мозку і, зокрема, його лімфоїдної складової, що відіграє вирішальну роль у захисті організму від інфекцій у ранньому післярадіаційному періоді.

## Література

1. Donall T.E. // *Brit. J. Haematol.* — 1999. — № 2. — P. 330–339.
2. Gale R.P., Buttrini A. // *Cancer Invest.* — 1998. — Vol. 16, № 1. — P. 66–71.
3. Madero L.L., Villa A.M. // *Sangre.* — 1999. — № 2. — P. 135–141.
4. Balduini C.L., Noris P., Giorgiani G. et al. // *Brit. J. Haematol.* — 1999. — № 3. — P. 723–729.
5. Podesta M., Piaggio G., Frassoni F. et al. // *Blood.* — 1998. — № 6. — P. 1959–1965.

6. Лисуков И.А., Крючкова И.В., Кулагин А.Д. и др. // *Тер. арх.* — 1998. — № 7. — С. 78–79.
7. Carreras E., Bertz H., Arcese W. et al. // *Blood.* — 1998. — № 10. — P. 3599–3604.
8. Дыгай А.М., Шахов В.П. Роль межклеточных взаимодействий в регуляции гемопоэза. — Томск, 1989. — 165 с.
9. Натан Д.Г., Зифф К.А. // *Гематол. и трансфузиол.* — 1994. — Т. 39, № 2. — С. 3–10.
10. Ярилин А.А., Мирошниченко И.В., Шарова Н.И. // *Иммунол.* — 1985. — № 6. — С. 49–52.
11. Till J.E., McCulloch E.A. // *Radiation Res.* — 1961. — Vol. 14, № 12. — P. 213–233.
12. Кондратенко И.Ф., Шерешков С.И. // *Пробл. гематол. и перелив. крови.* — 1974. — № 11. — С. 18–23.
13. Кузнецов С.А. Формирование колоний фибробластов в клеточных культурах костного мозга и селезенки в трехмерном коллагеновом геле // *Докл. АН СССР.* — 1976. — Т. 230. — С. 1214–1218.
14. Fulop G.M., Osmond D.G. // *Cell Immunol.* — 1983. — Vol. 75, № 1. — P. 80–90.
15. Pietrangeli C.E., Osmond D.G. // *Ibid.* — 1987. — Vol. 107, № 2. — P. 348–357.
16. Goldshneider J. // *Ibid.* — 1976. — Vol. 24, № 2. — P. 289–307.
17. Miyama M., Kuribayashi K., Yodai J. // *Ibid.* — 1978. — Vol. 35, № 2. — P. 253–265.

Надходження до редакції 11.07.2003.

Прийнято 15.09.2003.

Адреса для листування:  
Романова Олена Анатоліївна,  
пр-т Л. Свободи, 36а, кв. 63, Харків, 61000, Україна