

УДК 616-055.5/7-089:616.419-089.843-078.33

## ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛИМФОИДНЫХ И МИЕЛОИДНЫХ КЛЕТОК

Романова Е.А., Попов Н.Н.\*

ГУ «Институт микробиологии и иммунологии им.  
И.И.Мечникова АМН Украины», Харьков,  
Харьковский национальный университет  
им. В.Н.Каразина\*

В настоящее время трансплантация стволовых и специализированных соматических клеток широко используется в мире как с терапевтической, так и с исследовательской целью. Пересадки специализированных стволовых и соматических клеток являются средством генной или заместительной-клеточной терапии в ряде случаев фатальных иммунодефицитов, наследственных дефектов клеточного метаболизма, а также острой функциональной недостаточности органов.

Тысячи научных учреждений и клиник во всем мире практикуют сегодня методы трансплантации кроветворных стволовых клеток. Так, в 1990 г. в 143 центрах Европы было проведено 4234 трансплантации гематогенных стволовых клеток, в 1994 г. – уже 10 066 аналогичных трансплантаций в 306 научных центрах, а в 2003 г. это число составило 21 490 трансплантаций, которые были выполнены в 490 центрах, расположенных в 30 странах [1,2]. Большинство таких трансплантаций проведено при лейкемии, миелопролиферативных синдромах, анемии, наследственных дефектах метаболизма. В 2001 г., по данным EBMT (European Group for Blood and Marrow Transplantation), по количеству трансплантаций на 10 млн. населения лидировала Италия – 549. В Украине в 2001 г. было проведено 8 трансплантаций на 10 млн. населения, в России – 11, в Беларуси – 61 [2]. На территории Украины трансплантации гематогенных стволовых клеток выполнялись в Научном центре радиационной медицины АМН Украины и в Киевской областной онкологической больнице.

Показаниями к применению стволовых кроветворных клеток как с заместительной, так и с корректирующей целью, являются различные формы лейкозов [3-5], лимфолиферативные заболевания (неходжкинская лимфома, болезнь Ходжкина и т.п.), гипо- и аплазии кроветворной ткани различного генеза, в том числе вызванные влиянием на организм физических факторов, множество форм наследственной патологии, включающих метаболические нарушения, анемии, тяжелые иммунодефициты [6-9]. Биологически обоснованной и эффективной, ввиду противоопухолевых свойств миелокариоцитов и их способности нормализовывать гемопоэз и иммуногенез, является трансплантация костного мозга при лечении опухолевых заболеваний [10-13]. Одна из самых современных тенденций трансплантации костного мозга и стволовых кроветворных клеток – применение их при аутоиммунных заболеваниях, в том числе при прогрессирующих их формах, резистентных к традиционным методам лечения [14-17]. Миелотрансплантация является также единственным эффективным средством лечения лучевой болезни. За последние годы показано, что стволовые кроветворные клет-

ки и лимфоциты способны регулировать процессы физиологической и репаративной регенерации самых разнообразных тканей, способствовать нормализации их метаболизма, продукции цитокинов, стимулировать митотическую активность клеток, влиять на процессы воспаления и восстановления нормальных физиологических функций поврежденных тканей [18-21].

Успех трансплантации и ее лечебное действие в значительной мере зависят от степени совместимости реципиента и трансплантата, клеточного состава трансплантата, функциональной и метаболической активности его клеток, скорости репопуляции введенными клетками кроветворных и лимфоидных органов, характера их взаимодействия с тканями организма и скорости установления взаимоотношений связей, а также восстановления иммунорегуляторных и полноценного гемопоэза.

Наиболее благоприятной в иммунологическом отношении является ауто трансплантация, при которой в 100 % случаев введенные клетки приживаются в организме реципиента и быстро включаются в иммунорегуляторные процессы. Высокоэффективной является также изомиелотрансплантация, когда используется костный мозг, полученный от однойцевых близнецов, следующей по эффективности – трансплантация HLA-генотипически идентичного костного мозга сибсов, гаплоидентичного костного мозга и, наконец, HLA-совместимого костного мозга неродственных доноров.

Однако, по естественным причинам, трансплантация HLA-генотипически идентичных клеток в клинике возможна в редких случаях. В связи с разработкой эффективных средств криоконсервирования костного мозга [22-25] стала возможной трансплантация аутологичных клеток. Такая процедура может использоваться при лечении лейкозов и лимфолиферативных состояний, гипоплазий кроветворной ткани и депрессий иммуногенеза, в том числе вызванных применением высоких доз химиопрепаратов и облучения [26-29]. Ауто трансплантация миелокариоцитов также может применяться как метод адаптивной иммунотерапии для лечения острой и хронической лучевой болезни. Последний факт открывает перспективу создания запаса собственной гемопоэтической ткани для лиц, чья деятельность связана с повышенным риском облучения (рабочих атомной промышленности, энергетиков, военнослужащих и т.д.), что предоставило бы возможность для использования аутологичного материала с защитной и лечебной целью в кратчайшие сроки после облучения и с максимальной эффективностью.

Изучение функциональной активности клеток лимфомиелоидного комплекса, проведенное за несколько последних десятилетий, позволяет судить об их значении в реализации репаративных процессов в органах. Эти данные указывают на то, что ауто трансплантация костномозговых клеток может успешно использоваться не только в лечении многообразных форм депрессий гемопоэза и иммуногенеза, но и как эффективное средство лечения и реабилитации больных после сложных операций, профилактики инфекционных

осложнений, для стимуляции регенерации поврежденных органов и тканей [30, 31].

В будущем, учитывая, что низкотемпературное консервирование позволяет теоретически бессрочно хранить клетки в жизнеспособном состоянии, целесообразным, очевидно, будет создание банка собственных кроветворных и лимфоидных клеток с целью интенсивной терапии критических состояний и реабилитации после операций, возможность которых не исключается. Целесообразность применения гемопоэтических клеток обуславливается еще и тем, что в подобных ситуациях достаточно часто наблюдается депрессия гемопоэза и иммуногенеза.

Что касается аллогенной трансплантации, наиболее благоприятной ее разновидностью, получившей распространение в лечении разных злокачественных процессов и наследственных заболеваний, является пересадка кроветворной ткани от HLA-совместимых сибсов (HLA – human leukocyte antigens является системой лейкоцитарных антигенов, представляющих собой гены главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) человека, отвечающих за биологическую индивидуальность организма). При трансплантации таких миелокариоцитов больным лейкозами и лимфопролиферативными заболеваниями, в курсе лечения которых применялись современные методы предтрансплантационной подготовки (тотальное облучение тела, клеточно-специфические антитела и цитотоксические препараты), приживание трансплантата и длительное позитивное лечебное действие наблюдается в 10-60 % случаев в зависимости от стадии заболевания [5,32,33]. В результате трансплантации костного мозга при неопухольных заболеваниях, таких как комбинированные иммунодефициты, апластическая анемия, ряд наследственных заболеваний, стойкое приживание донорских клеток и позитивный терапевтический эффект получены в 50-80 % случаев [34,35].

Однако, в 60-70 % случаев больные, нуждающиеся в костномозговой терапии, не имеют HLA-совместимых доноров-родственников [36,37]. Последние работы свидетельствуют о том, что в этих случаях может с успехом применяться HLA-фенотипически совместимый костный мозг доноров-добровольцев [4,38]. В настоящее время известно 3 класса молекул ГКГС: ГКГС I класса (HLA-A, HLA-B, HLA-C), которые экспрессируются ядродержащими клетками; ГКГС II класса (HLA-D, HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR), экспрессируемые иммунокомпетентными клетками, и ГКГС III класса. Сверхвысокий полиморфизм HLA-антигенов существенно затрудняет возможность подбора трансплантата костного мозга, полностью совместимого с антигенами реципиента. Даже в самой простой классификационной системе, которая применяется для серологического поиска детерминант, существует около 750 000 возможных комбинаций HLA-A, B, C, DR. В связи с этим весьма актуальными видятся исследования строения и функции ГКГС человека, усовершенствование методов гено- и фенотипирования антигенов ГКГС и внедрение их в прикладную медицину [39,40], поскольку успех костномозговой трансплантации определяется, главным образом, полнотой совместимости донорских клеток с антигенным спектром хозяина. В настоящее время метод серологического типирования локусов HLA-DR и DQ за-

менен более точным методом молекулярно-генетического ДНК-типирования с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР), что позволило несколько повысить эффективность трансплантаций аллогенных клеток. Однако, обязательной процедурой при подборе трансплантата остается также изучение реактивности хозяйских и донорских клеток в СКЛ (смешанной культуре лимфоцитов) и определение в сыворотке реципиентов предсуществующих антител к донорским клеткам. Для надежного определения совместимости пар донор-реципиент оптимальным является совместное использование этих взаимодополняющих методов. При этом преимущество отдается донорам-сибсам и родственникам. Обязательной процедурой после аллотрансплантации является проведение иммуносупрессирующей терапии для подавления как РТПХ (реакции трансплантат-против-хозяина), так и РХПТ (реакции хозяин-против-трансплантата). В приживлении трансплантата существенную роль играет его клеточный состав и, особенно, содержание в нем лимфоцитов, а в случае использования криоконсервированного костного мозга - также степень сохранности клеток и их функциональная активность.

Анализ проведенных в клинике трансплантаций свидетельствует о том, что несовместимость донора и реципиента по HLA-D/DR- антигенам связана с наиболее высоким риском развития тяжелой РТПХ по сравнению с пациентами, которые получили трансплантат от родственных HLA-DR-совместимых доноров (79 % против 36 %;  $p < 0,01$ ) [37,41]. Полная идентичность по HLA-D/DR и частичная совместимость по HLA-A, B значительно снижает тяжесть ТПХ-болезни [41]. В эксперименте показано, что РТПХ у мышей в основном контролируется генами II класса ГКГС [42]. Исследование трансплантации костного мозга от родственных доноров, несовместимых с реципиентом по одному или более HLA-локусам, показывает, что успех ее не всегда зависит от антигенов класса I (HLA-A, B) и класса II (HLA-D/DR) ГКГС [43]. Развитие РТПХ после костномозговой трансплантации от HLA-генотипически идентичных сибсов свидетельствует о существенной роли антигенов малого комплекса гистосовместимости в приживлении трансплантата [44]. Помимо этого, даже применение аллогенного трансплантата гемопоэтических клеток, совместимого по антигенам HLA, может вызывать иммуногематологические осложнения, связанные с несовместимостью донора и реципиента по группам крови. Необходимость подбора костного мозга по эритроцитарным антигенам обуславливается риском развития острой и отсроченной гемолитической реакции с задержкой восстановления гемопоэза [45]. В некоторых случаях для предотвращения этих осложнений в предтрансплантационный режим подготовки пациентов включают удаление антиэритроцитарных антител или эритроцитов из костномозгового трансплантата [46, 47].

Другим источником гемопоэтических клеток может быть эмбриональная печень, клетки которой способны восстанавливать гемопоэз и иммуногенез у реципиентов [48-50]. Трансплантацию клеток эмбрио-

нальной печени можно рассматривать как средство, альтернативное трансплантации костного мозга, для больных, которые нуждаются в ней, но не имеют соответствующих доноров [50]. Необходимое количество клеток, оказывающее заместительное и терапевтическое действие ( $4-8 \times 10^8$  на 1 кг веса), можно получить от 16-недельных и более зрелых эмбрионов [51], клеточный пул, используемый с иммуномодулирующей и/или репаративно-регенерационной целью ( $2,0-2,5 \times 10^7$  клеток на организм), – от эмбрионов 8-10 недель гестации [52, 53]. Однако вопрос о получении клеток из печени нескольких эмбрионов и эффективности введения больным такого смешанного разнородного трансплантата с заместительной целью остается открытым [51]. Попытки трансплантации больным с гемобластозами, в режим подготовки которых входили тотальное облучение и цитостатики, пулированных от многих доноров клеток эмбриональной печени, несовместимых по ГКГС с реципиентом и между собой, показали, что после периода приживания трансплантата и начальных признаков восстановления гемопоэза наступало отторжение донорских клеток [51,54].

HLA-фенотипически совместимый трансплантат эмбриональных клеток печени, будучи всегда аллогенным для реципиента, может иметь преимущество в иммунологическом отношении только перед аллогенным HLA-фенотипически совместимым костным мозгом благодаря слабой иммунореактивности и низкому содержанию в эмбриональной печени лимфоидных клеток, не способных к развитию острой фатальной реакции ТПХ. Однако, это не позволяет избежать развития хронических РТПХ и РХПТ ввиду генетических отличий между трансплантатом и реципиентом, даже если донорские клетки HLA-совместимы. Из-за высокого полиморфизма HLA-аллелей достоверность полной фенотипической идентичности клеток донора и реципиента весьма низка. Безусловно, в этом отношении HLA-генотипически идентичный костный мозг имеет преимущество перед аллогенными HLA-совместимыми клетками эмбриональной печени. Ввиду аллогенности эмбриональные клетки печени не могут применяться в лечении гипоплазий кроветворной ткани средней и легкой степени, различных депрессий гемопоэза и в других случаях, требующих высокой генетической совместимости реципиента и трансплантата, когда эффективными могут быть только сингенные или аутологичные клетки.

Для лечения гемобластозов, восстановления гематологических параметров после облучения костного мозга, интенсивной химиотерапии у онкологических больных, в случае аутоиммунных заболеваний, в том числе резистентных к традиционным методам лечения (применению циклоспорина, стероидов и/или тотального облучения) могут использоваться также стволовые кроветворные клетки крови (СКК крови) [55-60]. Содержание КОЕ (колониобразующих единиц) (CFU-GM, BFU-E) в крови животных и человека, как известно, на 2 логарифма меньше, чем в костном мозге [55]. Однако в результате 7-10 лейкоферезов с применением колониестимулирующих факторов можно получить необходимое для трансфузии количество стволовых клеток [61]. Использование КОЕ крови позволяет применять наиболее эффективное средство лечения –

аутотрансплантацию [55,56,59]. Трансплантация аутологичных и аллогенных стволовых клеток периферической крови оказывает достаточно быстрое позитивное действие на иммунную систему (в среднем за 8 месяцев). На эффективность этой процедуры мало влияют возраст больного, длительность сохранения трансплантационного материала, а также содержание стволовых клеток в организме реципиента перед трансплантацией [62].

До настоящего времени изучается вопрос о целесообразности изолированного применения лимфоидных клеток в лечении лучевой патологии, иммунодефицитных заболеваний, расстройств иммуногенеза и других состояний. Популяции лимфоидных клеток *per se*, без участия гемопоэтических единиц, не способны защитить организм от лучевой гибели в результате летального облучения. Однако, при сублетальном облучении, когда сохраняются КОЕ реципиента, введения сингенных или аутологичных лимфоидных клеток, как показано, способно стимулировать восстановление гемопоэза [63,64] и существенно повышать выживание животных. Доказано также, что введение тимоцитов или лимфоцитов грудного протока способно приводить к восстановлению иммунореактивности тимэктомизированных и  $\gamma$ -облученных мышей [65,66]. Аутотрансплантация  $4-8 \times 10^8$  тимоцитов тимэктомизированным крысам Вистар, облученным 4 Гр, оказывает стимулирующее действие на восстановление эритроидного и гранулоцитарного ростков костного мозга, а также лимфоидного ростка селезенки [67]. Тонкие срезы ткани тимуса, имплантированные в мышцы 2-4-месячных младенцев с синдромом ДиДжорджи (врожденным иммунодефицитом, ассоциированным с гипоплазией тимуса и паразитовидных желез), возобновляют пролиферацию собственных Т-клеток, способствуя выживанию реципиентов [68]. Наблюдаемые эффекты авторно относят на счет способности лимфоцитов активно принимать участие в репаративной регенерации разнобразных тканей [19-21,69,70], повышать митотический индекс клеток, продуцировать лимфокины и ростовые факторы [71,72], необходимые для пролиферации и дифференцировки гемопоэтических и иммунокомпетентных клеток.

Существуют работы, указывающие на эффективность применения лимфоцитов в адоптивной иммунотерапии злокачественных новообразований [73]. С этой целью могут использоваться: а) сингенные (аутологичные) лимфоциты, сенсibilизированные *in vitro* специфическими антигенами; б) сингенные и аллогенные лимфоциты, активированные *in vitro* неспецифическими факторами (факторами тимуса, митогенами, цитокинами) [11,73]. В клинике получены позитивные результаты в лечении онкологических больных аутологичными лимфоцитами, активированными *in vitro* метотрексатом и ФГА, а также при использовании HLA-совместимых и HLA-неродственных лимфоцитов [74-76]. Показано, что адоптивная иммунотерапия донорскими лимфоцитами при Т-клеточных лимфомах кожи (грибовидный микоз, синдром Сезари) способствует развитию реакции трансплантат–против–

лейкоза/лимфомы, а следовательно, и регрессии заболевания [77]. Такая процедура, как адоптивный перенос цитотоксических эффекторных клеток, вызывает регрессию метастазов, повышение иммунореактивности организма [78].

Известно, что контроль и регуляция гемопоэза с помощью локальных механизмов (то есть на уровне самого костного мозга) осуществляется многочисленными клеточными, экстрацеллюлярными факторами и цитокинами, способными активировать гемопоэтические клетки (индуцировать их переход из G0 в G1 фазу клеточного цикла), регулировать направленность их дифференцировки в различные ростки кроветворения, стимулировать пролиферацию и созревание, а также подавлять избыточную продукцию отдельных клеточных типов [79,80]. Цитокины оказывают регуляторное влияние как на стволовые гемопоэтические клетки, так и на их коммитированных и частично детерминированных потомков, определяя их функциональную активность. Основными продуцентами цитокинов в кроветворной ткани являются стромальные клетки костного мозга (фибробласты, ретикулоциты, макрофаги, эндотелиальные клетки) и лимфоциты.

Основным цитокином, определяющим функциональное состояние полипотентной стволовой клетки, является ФСК (фактор стволовой клетки). Установлено, что ФСК синтезируется фибробластами костного мозга в двух формах - мембраносвязанной и растворимой. Мембранная форма ФСК обеспечивает взаимодействие стволовых кроветворных клеток со стромой. Это взаимодействие формирует чувствительность СКК к стимулирующим импульсам других регуляторных факторов (цитокинов, гормонов и др.). СКК в присутствии растворимой формы ФСК резко усиливает формирование клеточных колоний различных типов под воздействием интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, ИЛ-3, ИЛ-6, ИЛ-11.

Функциональная активность стволовых миелоидных клеток находится под контролем ФСК, ИЛ-3, ИЛ-1, ИЛ-11, ИЛ-6. Эти факторы определяют направленность дифференцировки стволовой клетки в разные ростки кроветворения, а также ее пролиферативную активность.

Процесс формирования гранулоцитарно-макрофагальных клеток, помимо названных цитокинов, регулируют ГМ-КСФ, Г-КСФ, М-КСФ (гранулоцитарно-макрофагальный, гранулоцитарный, макрофагальный колониестимулирующие факторы). В костном мозге Г-КСФ направляет дифференцирование гемопоэтических предшественников в сторону формирования нейтрофилов, базофилов, эозинофилов и способствует их созреванию; М-КСФ - в сторону формирования моноцитов и макрофагов, также стимулируя их созревание. Г-КСФ, М-КСФ и ГМ-КСФ являются также активаторами зрелых гранулоцитов, моноцитов и макрофагов. Выборочное влияние на формирование эозинофилов оказывают ИЛ-5, базофилов - ИЛ-3, ИЛ-4 и ИЛ-9, нейтрофилов - ИЛ-3, Г-КСФ.

МЕГ-КСФ (мегакариоцитарный колониестимулирующий фактор), тромбоцитопоэтин, ИЛ-3 и ИЛ-6 стимулируют миелоидные стволовые клетки к дифференцированию в сторону развития мегакариоцитарного ростка кроветворения.

В регуляции эритропоэза ведущую роль играют эритропоэтин и ИЛ-3. Эритропоэтин способен переклещать гемопоэз в направлении эритропоэза, стимулирует формирование эритроидных колоний в культуре *in vitro*, активизирует пролиферацию эритроидных клеток и их созревание.

В формировании пула лимфоидных клеток ведущая роль принадлежит ИЛ-7, действующему на начальных этапах дифференцировки клеток предшественников (пре-В- и пре-Т-клеток).

Следует также учитывать, что, кроме аутокринной регуляции, на интенсивность продукции цитокинов оказывает влияние вегетативная нервная система, а большинство цитокинов свое действие на гемопоэз осуществляют в синергизме [80].

Иммунокомпетентные клетки (макрофаги, активированные Т-лимфоциты) оказывают на гемопоэз активнейшее влияние. Продуцируемые ими цитокины способны как стимулировать, так и подавлять активность стволовых гемопоэтических клеток и их зрелых потомков. Так, известно, что Т-лимфоциты являются важнейшим элементом кроветворного микроокружения [81]. Интерлейкин-3 (ИЛ-3), продуцируемый активированными Т-лимфоцитами, принадлежит к наиболее раннедействующим гемопоэтинам, стимулирующим процессы пролиферации и дифференцировки ранних кроветворных предшественников [82]. Кроме этого фактора, Т-лимфоциты также вырабатывают ИЛ-6, ИЛ-7, ГМ-КСФ, оказывающие стимулирующее влияние на гемопоэз. Через активацию макрофагов и ретикулоцитов, формирующих микроокружение, Т-лимфоциты способны опосредованно контролировать и регулировать миело- и лимфопоэз в кроветворной ткани [83,84].

Можно предположить, что лимфоидные клетки даже при временном приживании и функционировании в организме реципиента являются важным источником цитокинов (ростовых и дифференцирующих факторов) и регуляторных стимулов. Действие этих факторов имеет особенное значение для начального периода восстановления организма после летального облучения или другого сильного цитостатического воздействия, когда наблюдается глубокая депрессия лимфопоэза и аплазия кроветворной ткани. В подобных ситуациях, при аутотрансплантации кроветворной ткани, совместно с ней могут инфузираться лимфоциты с целью повышения терапевтического действия. Показано, что обогащение гемопоэтического трансплантата Т-лимфоцитами с целью компенсации в ранние сроки после вызванной глубокой депрессии кроветворения и иммуногенеза в сингенной ситуации способствует ускорению динамики восстановления основных количественных, функциональных и метаболических параметров гемопоэза (повышению митотической активности колониеобразующих единиц, ускорению созревания миелокариоцитов и нормализации их метаболической активности, интенсификации экспрессии рецепторных молекул) по сравнению с применением трансплантации миелокариоцитов *per se* [85], а также активации реконституции лимфоидного компартмента костного мозга [86]. В период интенсивного восстанов-

ления количественных показателей костного мозга реципиентов лимфомиелотрансплантата среди лимфоидных клеток с регуляторными свойствами в органе преобладают Т-лимфоциты, оказывающие активирующее влияние на гемопоэтические клетки, а на следующем этапе (в конце завершения восстановления) в костном мозге появляются лимфоциты с супрессорными свойствами ноль- и В-фенотипов, производящие ингибирующий эффект на активно пролиферирующие клетки [87].

В период подготовки трансплантата костного мозга или отдельных стволовых клеток отделение СКК от регулирующей сети кроветворного микроокружения оказывает негативное влияние на кроветворные клетки различной степени зрелости, что проявляется, главным образом, в снижении их репопуляционного потенциала и пролиферативной активности [88,89]. В свою очередь, одной из первых реакций костного мозга реципиента на облучение (уже через 18 часов) является потеря межклеточных связей и взаимодействий между стромальными и гемопоэтическими клетками [89], а также снижение активирующей и регуляторной функций стромальных элементов. Такая же ситуация наблюдается при депрессиях гемопоэза и иммуногенеза, вызванных химическими препаратами, наследственной патологией, у больных метаболическими расстройствами. В таких случаях процедура обогащения миелотрансплантата регуляторными клетками, в роли которых выступают лимфоциты, способствует «укоренению» трансплантированных миелокариоцитов в опустошенном костном мозге и его репопуляции, активации процессов пролиферации, дифференцировки и созревания кроветворных клеток и, наконец, продукции лимфоцитов в восстанавливаемом органе [90]. Применение лимфомиелотрансплантата такого типа может быть особенно эффективным при использовании СКК крови и криоконсервированного костного мозга.

Вероятно, комбинированный трансплантат может быть обогащен также В-клетками, которые, подобно предшественникам Т-лимфоцитов, также являются «акцессорами» клонирования СКК [91]. При трансплантации аллогенного HLA-совместимого костного мозга без особого риска могут быть добавлены В-лимфоциты, сингенные костному мозгу, не способные, как известно, к индукции РТПХ [92]. Кроме того, с помощью В-лимфоцитов памяти, способных немедленно в высоких титрах продуцировать антитела разной специфичности, может быть повышена иммунологическая защищенность реципиентов в раннем посттрансплантационном периоде, когда организм является особенно уязвимым для инфекции.

Аллогенные В-лимфоциты, сингенные костному мозгу, могут быть также использованы для индукции иммунологической толерантности [93] в период подготовки пациентов к аллотрансплантации. В целом же применение аллогенных лимфоцитов при гипоплазии кроветворной ткани и депрессии иммуногенеза в совокупности с сингенным или аллогенным, по отношению к реципиенту, гемопоэтическим трансплантатом сдерживается их высокой аллореактивностью и способностью вызывать летальную ТПХ-реакцию у облученных реципиентов.

Трансфузия сингенных миелокариоцитов совместно с сингенными тимоцитами или аллогенных миелока-

риоцитов *per se* в субтрансплантационных дозах (в  $10^3$  раз ниже применяющихся с заместительной целью) способствует устранению дефектов кроветворения и комбинированного вторичного иммунодефицита, приобретенных в результате внутриутробного облучения реципиентов [94,95]. Это свидетельствует о возможности применения кроветворных клеток и лимфоцитов не с заместительной, а исключительно с корректирующей целью – как естественного полирегуляторного средства.

Таким образом, современные экспериментальные и клинические данные указывают на то, что гемопоэтические и лимфоидные клетки обладают уникальными свойствами, способностью восстанавливать структуру и функции кроветворных и иммунокомпетентных органов, а также принимать участие в процессах реконституции функциональной полноценности разнообразных тканей, стимулируя процессы их репаративной регенерации, регулируя лимфопролиферативные процессы, оказывая нормализующее воздействие на гомеостаз организма. Исходя из этого, можно утверждать, что как гемопоэтические, так и лимфоидные клетки уже в настоящее время имеют четко установленные области применения, в которых им нет альтернативы, а в ближайшем будущем сфера их использования будет только расширяться.

**УДК 616-055.5/7-089:616.419-089.843-078.33**

#### **ИММУНОРЕГУЛЯТОРНЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛИМФОИДНЫХ И МИЕЛОИДНЫХ КЛЕТОК**

**Романова Е.А., Попов Н.Н.**

Очерчены основные иммунологические аспекты трансплантации гемопоэтических и лимфоидных клеток в терапевтической и онкологической практике. Обсуждаются возможности их отдельного и сочетанного применения с регенерационной и корректирующей целью как средства с мощным полирегуляторным потенциалом.

**Ключевые слова:** лимфоциты, миелокариоциты, трансплантация, регуляция

**УДК 616-055.5/7-089:616.419-089.843-078.33**

#### **ІМУНОРЕГУЛЯТОРНІ МОЖЛИВОСТІ ЛІМФОЇДНИХ ТА МІЕЛОЇДНИХ КЛІТИН**

**Романова О.А., Попов М.М.**

Окреслені основні імунологічні аспекти трансплантації гемопоетичних і лімфоїдних клітин в терапевтичній та онкологічній практиці. Обговорюються можливості їх окремого та сумісного застосування з регенераційною і коригуючою метою як засобу з потужним полірегуляторним потенціалом.

**Ключові слова:** лімфоцити, міелокаріоцити, трансплантація, регуляція.

**УДК 616-055.5/7-089:616.419-089.843-078.33**

#### **IMMUNOREGULATING POSSIBILITIES OF LYMPHOID AND MIELOID CELLS**

**Romanova E.A., Popov N.N.**

The basic immunological aspects of hemopoietic and lymphoid cell transplantation in therapeutic and oncologic

practice are outlined. Possibilities of their separate and joint application come into question with a regeneration and corrective purpose as facilities with powerful polyregulating potential.

**Key words:** lymphocytes, hemopoietic cells, transplantation, regulation.

### Литература

1. Gratwohl A., Hermans J., Baldmero H. Increasing utilization of bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplant.* – 1996. – V.17, №5. – P.137-148.
2. Хоменко В.И. Проблемы трансплантации гемопоэтических стволовых клеток в Украине // *Трансплантология.* – 2004. – Т.7, №3. – С.114-118.
3. Gale R.P., Buttrini A. Transplants for acute myelogenous leukaemia // *Cancer Invest.* – 1998. – V.16 №1. – P.66-71.
4. Dini G., Miano M., Morreale G., Lanino E. Il trapianto di midollo da donatore volontario in Italia: Attivita e risultati // *Ann.Ist.super.sanita.* – 1999. – V.35, №1. – P.7-11.
5. Зубаровская Л.С., Ситцкая К.О., Маринец О.В. и др. Результаты терапии детей с острым лимфобластным лейкозом (Ph+) после трансплантации стволовых гемопоэтических клеток // *Гематол. и трансфузиол.* – 1999. – Т.44, №6. – С.28-29.
6. Verdeguer A., Pardo N., Madero L. et al. Autologous stem cells transplantation for advanced Hodgkin's disease in children // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – V.25, №1. – P.31-34.
7. Longhurst H.J., Taussig D., Hague T. et al. Non-mieloablative bone marrow transplantation in an adult with Wiskott-Aldrich syndrome // *Brit.J.Haematol.* – 2002. – №2. – P.497-499.
8. Madero L.L., Villa A.M. Transplante de medula o'sea en las inmunodeficiencias primarias // *Sangre.* – 1999. – №2. – P.135-141.
9. Podesta M., Piaggio G., Frassoni F. et al. The assessment of the hematopoietic reservoir after immunosuppressive therapy or bone marrow transplantation in severe aplastic anemia // *Blood.* – 1998. – №6. – P.1959-1965.
10. Ясонов А.В., Смиртюков С.В., Шишкина Ю.В. Восстановление кроветворения после аутотрансплантации костного мозга в ребенка с нейробластомой, получавшего комбинированное лечение // *Гематол. и трансфузиол.* – 1984. – №4. – С.45-48.
11. Селедцов В.И., Тарабан В.Я., Селедцова Г.В. и др. Продукция активированными лимфоцитами медиаторов, усиливающих противоопухолевую цитостатическую активность костномозговых клеток // *Бюл. эксп. биол. мед.* – 1999. – Т.127, №1. – С.63-65.
12. Бельская Н.В., Стальбовская Е.С., Бельский Ю.П., Агафонов В.И. Разнонаправленное действие дексаметазона на противоопухолевую и естественную супрессорную активность клеток костного мозга // *Бюл. эксп. биол. мед.* – 2000. – Т.129, №4. – С.459-461.
13. Toh H.C., McAfee S.L., Sackstein R. et al. High-dose cyclophosphamide + carboplatin and interleukin-2 (IL-2) activated autologous stem cell transplantation followed by maintenance IL-2 therapy in metastatic breast carcinoma – a phase II study // *Bone Marrow Transplant.* – 2000. – V.25, №1. – P.19-24.
14. Autoimmune disease: Int. Symp. Hematopoiet. Stem Cell Transplant. Autoimmune Diseases, Seattle, Wash, Oct. 27, 1995 // *J. Rheumatol.* – 1997. – Suppl. №48. – P.2-12.
15. D. Thomas E. A history of haemopoietic cell transplantation // *Brit. J. Haematol.* – 1999. – №2. – P.330-339.
16. Россиев В.А., Макаров С.В., Александрова И.Я. и др. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с последующей трансплантацией аутологичных стволовых кроветворных клеток в больных с рассеянным склерозом // *Самар. мед. ж.* – 2001. – №3. – С.40-41.
17. Гольцев А.Н., Останкова Л.В., Луценко Е.Д. и др. Трансплантация стволовых гемопоэтических клеток при аутоиммунных заболеваниях // *Иммунология и аллергология.* – 2002. – №2. – С.41-42.
18. Грищенко В.И., Попов Н.Н., Курбанов С.Д. Клинико-иммунологические параметры в родильниц с септическими послеродовыми заболеваниями, осложненными анемией, к и после трансфузии криоконсервированных клеток костного мозга // *Криобиология.* – 1988. – №4. – С.32-35.
19. Осипенко А.В., Черешнев А.А. Иммунобиологические механизмы регенерации тканей. – Екатеринбург: УРО РАН, 1997. – 130 с.
20. Бабаева А.Г. Единство и противоположность цитогенетической активности лимфоцитов и их антителообразующей функции при восстановительных процессах в органах // *Бюл. эксп. биол. мед.* – 1999. – Т.128, №11. – С.484-490.
21. Зотиков Е.А., Порешина Л.П. Терапевтические возможности трансплантации аллогенного костного мозга // *Иммунология.* – 2001. – №1. – С.57-58.
22. Способ консервации костного мозга. Авторское свидетельство №805968. – 1981. Б.И. №7. Цуцаева А.А., Попов Н.Н., Дроздова О.А. и др.
23. Криоконсервирование клеточных суспензий / Под общ. ред. А.А.Цуцаевой. – Киев: Наук. думка, 1983. – 240 с.
24. Способ подготовки костного мозга для трансплантации. Авторское свидетельство №1210096. – 1986. Б.И. №7. Цуцаева А.А., Гольцев А.Н., Дубрава Т.Г., Попов Н.Н.
25. Криоиммунология / Цуцаева А.А., Гольцев А.Н., Попов Н.Н. и др. – Киев: Наук. думка, 1988. – 176 с.
26. Hagenbeck A. Autologous bone marrow transplantation in first remission acute myelocytic leukemia: baseline data without elimination of leukemic cells // *Exp. Hematol.* – 1985. – V.13, №5. – P.369.
27. Wang Ch., Qiao Z., Yang L. The combination of myelophancyclophosphamide and cytosine arabinoside as a condition regimen for autologous bone marrow transplantation for a leukemia // *Clin. Med. J.* – 1996. – №4. – P.304-307.
28. Collins R.N. Autologous haemopoietic stem cell transplantation // *Lancet.* – 1997. – №9050. – P.881-887.
29. Бебешко В.Г., Мінченко Ж.М., Крячок І.А. та ін... Перспективи трансплантації кісткового мозку в лікуванні онкогематологічних захворювань // *Укр. ж. гематол. та трансфузиол.* – 2001. – №1. – С.29-33.

30. Tomita Sh., Li R.-K., Weisel R.D. et al. Autologous transplantation of bone marrow cells improves damaged heart function // *Circulation*. – 1999. – V.9. – P.247-251.
31. Masat T., Feliu E., Villamor N. et al. Immunophenotypic and ultrastructural study in peripheral blood neutrophil granulocytes following bone marrow transplantation // *Brit. J. Haematol.* – 1997. – V.98, №2. – P.299-307.
32. Veys P., Gerritsen B., Webb D. et al. Mismatched blood and marrow transplantation in children-towards component therapy // *Brit. J. Haematol.* – 1997. – V.98, №1. – P.34-38.
33. D.Thomas E. A history of haemopoietic cell transplantation // *Brit. J. Haematol.* – 1999. - №2. – P.330-339.
34. Peters C., Shapiro E., Anderson J. et al. Hurler's syndrome: Outcome of HLA-Genotypically identical sibling and HLA-haploidentical related donor bone marrow transplantation in 54 children // *Blood*. – 1998. – V.91, №7. – P.2601-2608.
35. Stucki A., Leisenring W., Sandmaier B.M. et al. Decreased rejection and improved survival of first and second marrow transplants for severe aplastic anemia (a 26-year retrospective analysis) // *Blood*. – 1998. – V.91, №8. – P.2742-2749.
36. Hows J., Bradley B.A., Gore S. et al. Prospective evaluation of unrelated donor bone marrow transplantation // *Bone Marrow Transplant.* – 1993. – V.20, №12. – P.371-380.
37. Hows J., Burdach S. Unrelated donor registries and clinical results // *Bone Marrow Transplant.* – 1993. – V.12, №4. – P.31-33.
38. D. Thomas E., Forman S.J., Appelbaum F.R., Blume K.G. Hematopoietic Stem Cell Transplantation. – Malden: Blackwell Publishers, в 2004. – 1630 г.
39. Хайтов Р.М., Алексеев Л.П., Дедов И.И., Сечкин А.В. Достижения иммуногенетики – медицине // Докл. На 7 (70) сес. Общ. собр. РАМН «Иммунол.: сегодня и завтра», Москва, 1998. – Вестн. РАМН. – 1999. - №4. – С.35-39.
40. Шпакова А.П., Булычева Т.И., Кутьина Р.М. и др. Сопоставление результатов реакции смешанной культуры лимфоцитов и ПЦР-генотипирования при аллогенной трансплантации костного мозга // *Гематол. и трансфузиол.* – 2005. – Т.50, №3. – С. 29-36.
41. Gingrich R.D. Successful bone marrow transplantation with partially matched unrelated donors // *Transplant.Proc.* – 1985. – V.18, №1. – P.450-452.
42. Streilein J.W. Neonatal tolerance: towards an immunogenetic definition of cell // *Immunol.Rev.* – 1979. – V.46, №2. – P.125-129.
43. Gingrich R.D. The use of partially matched unrelated donors in clinical bone marrow transplantation // *Transplantation.* – 1985. – V.39, №5. – P.526-532.
44. Irle C. Anti-non-major histocompatibility complex alloreactive cytotoxic T-cell clones occurring in vitro following HLA-identical sibling bone marrow transplantation // *Transplant. Proc.* – 1985. – V.17, №1. – P.772-773.
45. Robertson V.M., Henslee P.J., Jennings C.D. Early appearance of anti-A isohemoagglutinin after allogeneic ABO minor incompatible T-cell-depleted bone marrow transplant // *Transplant.Proc.* – 1987. – V.19, №6. – P.4612-4617.
46. Braine H.G., Sensenbrenner L.L., Wright S.K. Bone marrow transplantation with major ABO blood group incompatibility using erythrocyte depletion of marrow prior to infusion // *Blood*. – 1982. – V.60, №2. – P.420-426.
47. Falkenburg J.H.F., Shaafsma M.R., Jansen J. Recovery of hematopoiesis after blood-group-incompatible bone marrow transplantation with red-blood-cell-depleted grafts // *Transplantation.* – 1985. – V.39, №5. – P.514-520.
48. Jordan C.T., McKearn J.P., Lemischka I.R. Cellular and developmental properties of fetal hematopoietic stem cells // *Cell*. – 1990. – V.61, №10. – P.953-959.
49. Rivas P.A., Fabrega A.J., Schwartz D. Transplantation of hepatocytes – an in vitro and in vivo study in canines // *Cell Transplant.* – 1994. – V.3, №2. – P.193-203.
50. Петренко А.Ю., Грищенко В.И. Трансплантация стволовых клеток – перспективное направление терапии 21-го века. 2. Стволовые кроветворные клетки из разных источников // *Международ. мед. ж.* – 2003. – Т.9, №1. – С.123-129.
51. Шершков С.И., Буачидзе Л.Н., Баранов А.Е. Трансплантация клеток фетальной печени от многих эмбрионов больным гемобластомами, кондиционированным общим облучением и химиопрепаратами // *Гематол. и трансфузиол.* – 1984. - №4. – С.9-15.
52. Дьомін Ю.А., Попов М.М., Романова О.А. Вплив трансплантації криоконсервованих ембріональних клітин на імунгомеостаз хворих на діабетичну ретинопатію // *Буков. мед. вісн.* - 2002. – Т.5, №1. – С. 180-182.
53. Сергієнко А.М., Субботіна В.Р., Дьомін Ю.А. Трансплантація криоконсервованих гемо поетичних клітин ембріональної печінки людини у післяопераційній реабілітації хворих діабетичною проліферативною ретинопатією // *Трансплантологія.* – 2005. - Т.8, №3. – С.62-65.
54. Gale R.P. Fetal Liver Transplantation. – New York, 1980. – P.268-275.
55. Kessinger A., Armitage J.O., Landmark J.D. Autologous peripheral hematopoietic stem cell transplantation restores hematopoietic function following marrow ablative therapy // *Blood*. – 1988. – V.71, №3. – P.723-727.
56. Kurbli M., Martin H., Ho A. Autologous stem cell transplantation. A new therapeutic concept // *Exp.Hematol.* – 1987. – V.15, №5. – P.471.
57. Haas R., Hohaus S., Murea S. et al. Prinzip und Grundlagen der hochdosistherapie mit blutstammzell – transplantation // *Vortr. experten-workshop «Organerhaltende und-reconstr. Therapieverfahr. gyndkolog. Oknol.»*, Heidelberg, 1995. – *Zbl.Gynakol.* – 1996. - №10. – P.575-577.
58. Янкевич М.Я., Долгополов И.С., Андреева Л.Ю. и др. Использование субтрансплантационных доз периферических стволовых клеток – новый подход к преодолению гематологической токсичности многократных интенсивных курсов химиотерапии в детей // *Вестник РАМН.* – 2000. - №8. – С.21-24.
59. Шнейдер М.М., Скоробогатова Е.В., Новичкова Г.А. и др. Терапия рецидивов острого нелимфоblastного лейкоза в детей с применением интенсивной полихимиотерапии и трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // *Гематол. и трансфузиол.* – 2001. – Т.46, №4. – С.19-23.
60. Brenner M.K. Hemopoietic stem cell transplantation for autoimmune disease: limits and future potential // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* – 2004. – V.17, №2. – P.359-374.

61. Fruehauf S., Veldwijk M.R., Schiedlmaier B. et al. Relevance of baseline CD34+ cell count for the estimation of peripheral blood progenitor cell (PBPC) mobilization following chemotherapy and G-CSF // 9.Arbeitstag. «Anwend. Durchfluss-zytometrie Klin. Zelldiagn.», Regensburg, 1997. – Clin.Lab. – 1997. - №7-8. – P.678-679.
62. Egner W., Price P., Sizer L. et al. Immune reconstitution after peripheral blood stem cell transplants // Abstr. Annu. Sei Meet. Brit. Soc. Haematol., Harrogate, 1997. – Brit.J.Haematol. – 1997. - №1. – P.35.
63. Цуцаева А.А., Попов Н.Н. Эффективность компенсации лимфоидного дефицита в животных, облученных в летальной дозе, с помощью трансплантации криоконсервированных лимфоидных клеток // Радиобиология. – 1980. – Т.20, №1. – С.46-50.
64. Цуцаева А.А., Попов Н.Н. Восстановление иммунореактивности облученных в среднелетальной дозе животных под влиянием трансплантации криоконсервированных лимфоцитов // Криобиол. и криомед. – 1982. - №10. – С.35-37.
65. Miller J.A.P., Mitcell G.F. Cell-to-cell interaction in the immune response. I. Hemolysin-forming cells in neonatally thymectomized mice reconstitution with thymus or thoracic duct lymphocytes // J.Exp.Med. – 1968. – V.128, №4. – P.801-820.
66. Taylor R.B. Immunological competence of thymus cells after transfer to thymectomized recipients // Nature. – 1963. – V.199. – P.873-876.
67. Федотова М.И., Зимин Ю.И. Влияние ауто трансплантации тимоцитов на постлучевую регенерацию кроветворения // Бюл. эксп. биол. мед. – 1975. - №6. – С.32-34.
68. Vandenberghe P., Kim A.S., Mathijs G. et al. Thymus tissue heals DiGeorge syndrome // Sci. News. – 1999. – V.56, №21. – P.328-331.
69. Тимашкевич Т.В., Харлова Г.В., Юдина Н.В. Передача «регенерационной» информации лимфоцитами крыс с обширной резекцией кишечника // Бюл. эксп. биол. мед. – 1984. - №3. – С.352-354.
70. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Карпова Г.В. Роль лимфоцитов в регуляции гемопоэза. – Томск. – 1983. – 189 с.
71. Сокол С.Ю. Проблемы специфичности при передаче Т-клеточных дифференцировочных сигналов В-лимфоцитам // Иммунология. – 1986. - №4. – С.9-12.
72. Агаджанян М.Г. Активация В-клеток и механизмы взаимодействия Т- и В-лимфоцитов // Иммунология. – 1987. - №3. – С.13-17.
73. Гриневиц Ю.А., Каменец Л.Я. Адоптивная иммунотерапия в экспериментальной и клинической онкологии // Успехи совр. биол. – 1986. – Т.102, вып.2/5. – С.207-220.
74. Авдеев Г.И., Вядро М.М., Кадагидзе З.Г. Иммуноterapia опухолей // Итоги науки и техники. Онкология. – М.: ВИНТИ, 1985. – Т.14. – С.21-48.
75. Баллюзек Ф.В., Джагинян А.И., Серова А.Д. Применение суспензий аллогенных и аутологичных лимфоцитов при лечении больных со злокачественными новообразованиями // Гематол. и трансфузиол. – 1986. - №4. – С.23-36.
76. Бережная Н.М. Неспецифические стимуляторы противоопухолевого иммунитета. – Рига, 1983. – 117 с.
77. Sastry P.S.R.K. Adoptive immunotherapy for cutaneous T-cell lymphomas // Med. Hypotheses. – 1999. - №4. – P.353-354.
78. Mallmann P. Praktischer Stellenwert der Immuntherapie in der gynäkologischen Onkologie // Zbl.Gynakol. – 1999. - №4. – P.183-184.
79. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В., Хлусов И.А. Динамическая теория регуляции кроветворения // Бюл. эксп. биол. мед. – 1999. – Т.127, №5. – С.484-494.
80. Попов Н.Н., Лавров В.Ф., Солошенко Э.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М.:РЕИНФОР, 2004. – С.56-81.
81. Фриденштейн А.Я., Лурия Е.А. Клеточные основы кроветворного микроокружения. – М.: Наука. – 1980. – 244 с.
82. Дыгай А.М., Богдашин И.В., Шерстобоев Е.Ю. и др. Роль лимфокинов в регенерации костного мозга после цитостатического воздействия // Иммунология. – 1991. - №2. – С.20-26.
83. Дыгай А.М., Шахов В.П. Роль межклеточных взаимодействий в регуляции гемопоэза. – Томск, 1989. – 165 с.
84. Натан Д.Г., Зифф К.А. Влияние надпочечников на кроветворное микроокружение костного мозга // Гематол. и трансфузиол. – 1994. – Т.39, №2. – С.3-10.
85. Popov N.N., Romanova E.A., Belyaevskaya S.Yu. Morphofunctional alterations in bone marrow of irradiated recipients after injection of syngenic lymphomyelotransplant. I. Characterization of events in a nonlimphoid population of bone marrow cells // School of Fundamental Medicine Journal. – 1995. – V.1, №1. – P.49-59.
86. Popov N.N., Romanova E.A. Morphofunctional alterations in bone marrow of irradiated recipients after injection of syngenic lymphomyelotransplant. II. Characterization of events in lymphoid pool of bone marrow // School of Fundamental Medicine Journal. – 1996. – V.2, №1. – P.28-35.
87. Романова О.А. Роль лимфоидного пула клітин у ре конституції кроветворення опромінених реципієнтів лімфомієлотрансплантату // Український радіологічний журнал. – 2004. – Т.12, вип.1. – С.53-57.
88. Чертков И.Л., Дризе Н.И. Принципы организации стволового отдела кроветворной системы // Гематол. и трансфузиол. – 2000. – Т.45, №4. – С.38-42.
89. Ярилин А.А., Мирошниченко И.В., Шарова Н.И. Взаимодействие клеток костного мозга, несущих антиген стволовых клеток и лишенных его, в процессе селезеночного колониеобразования // Иммунология. – 1985. - №6. – С.49-52.
90. Криоиммунология / Цуцаева А.А., Гольцев А.Н., Попов Н.Н. и др. – К.: Наукова думка, 1988. – 176 с.
91. Романова О.А. Відновлення кісткового мозку як органу імунітету у реципієнтів лімфомієлотрансплантату: Автореф.дис. ... канд. біол. наук. – Київ; 2004.
92. Манько В.М., Челадзе Н.В., Гусева О.А., Ярилин А.А. Регуляторное влияние активированных В-лимфоцитов костного мозга на колониеобразующую способность сингенных кроветворных стволовых клеток // Иммунология. – 1997. - №2. – С.21-25.
93. Lehtonen L., Vainio O., Eerola E., Toivanen P. Lymphoid cell chimerism and transplantation induced by bursal and postbursal cells // Transplantation. – 1985. – V.40, №4. – P.398-404.

94. Романова О.А., Сидоренко Т.А., Ігумнова Н.І., Юхименко В.І. Оптимізація гемопоезу антенатально опроміненого потомства щурів із застосуванням клітинної трансплантації// *Аннали Мечниківського Інституту*. – 2005. - №2. – <http://imiann.hut1.ru/journ.195.rar>.

95. Романова О.А., Сидоренко Т.А., Ігумнова Н.І. Можливість оптимізації імунного гомеостазу у потомства, опроміненого в доімплантаційному періоді ембріогенезу, із застосуванням трансфузії галогенних або син генних мієлокаріоцитів і лімфоцитів у низьких дозах// *Імунологія та алергологія*. – 2006. - №2. – С.95.