

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], лимфопролиферативные 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 лимфопролиферативных 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 кровяной 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 кровяные 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 γ -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 относятся на счет способности лимфоцитов активно принимать участие в репаративной регенерации разнородных 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-B- и пре-T-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 T-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 T-лимфоциты являются важнейшим элементом кроветворного микроокружения [81]. Интерлейкин-3 (ИЛ-3), продуцируемый активированными T-лимфоцитами, принадлежит к наиболее раннедействующим гемопоэтинам, стимулирующим процессы пролиферации и дифференцировки ранних кроветворных предшественников [82]. Кроме этого фактора, T-лимфоциты также вырабатывают ИЛ-6, ИЛ-7, ГМ-КСФ, оказывающие стимулирующее влияние на гемопоэз. Через активацию макрофагов и ретикулоцитов, формирующих микроокружение, T-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 T-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 колониобразующих 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 ауто трансплантации 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. Шерешков 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. gynecolog. 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. Гриневич 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.