

Восстановление морфофункционального состояния органов иммуногенеза и течение длительно незаживающих аутоиммунных язв желудка при трансплантации культивированных клеток аутогенного костного мозга

М.Б. Аскарлов¹, Н.А. Онищенко¹, О.В. Макарова²

¹ ФГУ НИИ трансплантологии и искусственных органов, Москва

² ГУ НИИ морфологии человека РАМН, Москва

Using autologous multipotent mesenchymal stromal bone marrow cells for recovering the thymus and spleen morphofunctional conditions, immune status and for regeneration of lengthy unclosing gastric ulcers

M.B. Askarov, N.A. Onischenko, O.V. Makarova

¹ State Scientific Research Institute of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

² Human morphology Institute RAMS, Moscow

На модели длительно незаживающей язвы желудка (ДНЯЖ) у крыс изучены влияние культивированных мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток (ММСК) аутогенного костного мозга (КМ) на морфофункциональное состояние тимуса и селезенки, иммунный (цитокиновый) статус и регенерация в ДНЯЖ у крыс. Показано, что ММСК КМ способствуют восстановлению иммунного (цитокинового) баланса, морфофункциональных компарментов тимуса и селезенки, и ускоряют регенерацию ДНЯЖ.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки, длительно незаживающие аутоиммунные язвы желудка.

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки – хронические заболевания, сопровождающиеся отчетливо выраженными нарушениями функционирования иммунной системы с развитием вторичного иммунодефицита и торможением процессов восстановительной регенерации язвенных дефектов [1–4].

В условиях хронического стресса во всех органах иммунной системы (костный мозг, тимус и селезенка) наступают глубокие морфофункциональные изменения, которые характеризуются развитием вторичного иммунодефицитного состояния с ослаблением клеточного и гуморального иммунитета, цитокиновым дисбалансом, перераспределением иммунных клеток в организме и нарушением их информационной и миграционной активности [5–8].

Поскольку иммунная система является важнейшей интегративной системой организма, следует полагать, что восстановление адекватных адаптационных реакций организма и морфофункционального состояния этих органов может быть достигнуто с помощью нативных иммунорегуляторных пептидов с высокой биологической активностью. Данное обстоятельство послужило основанием предположения о том, что, трансплантируя аутогенные клетки костного мозга (КМ), в частности, мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (ММСК) после их изъятия и культивирования в питательных средах, можно восстановить биорегуляторную функцию костного мозга как главного органа иммуногенеза, что будет способствовать восстановлению адаптационных резервов организма [9, 10].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния трансплантации культивированных мультипотентных

In this article it was examined the application of autologous multipotent mesenchymal stromal bone marrow cells (MMSC BM) for influence the thymus and spleen morphofunctional conditions, immune status and the regeneration of lengthy unclosing gastric ulcers. It was shown that MMSC promoted the restoration cytokine dysbalance, the thymus and spleen morphofunctional conditions and acceleration of gastric ulcers regeneration.

Key words: multipotent mesenchymal stromal cells, lengthy unclosing gastric ulcers.

мезенхимальных стромальных клеток костного мозга на восстановление морфофункционального состояния тимуса и селезенки, а также регенерацию в длительно незаживающих аутоиммунных язвах желудка.

Материал и методы

Опыты выполнены на 30 крысах-самцах линии Wistar массой тела 250–300 г, у которых моделировали аутоиммунные длительно незаживающие язвы желудка (ДНЯЖ). Для моделирования язв под эфирным наркозом крысам в подкожную клетчатку конечностей, трижды с промежутками в 7 сут. вводили 1,5 г гомогенизированной аллогенной слизистой оболочки желудка в 1,5–2 мл физиологического раствора с добавлением к этой смеси 1,5 мл адьюванта Фрейнда. Через 35–40 сут. у крыс развивалась язва желудка диаметром до 5–7 мм с подрытыми неровными краями. Сформированные язвы оставались без тенденции к заживлению в течение 2,5 мес. и более.

Далее все экспериментальные животные были разделены на 2 группы. Животные первой группы получали трансплантацию аутогенных ММСК (15 крыс) – опытная группа. Крысам второй группы (15 крыс) вводили физиологический раствор – контрольная группа.

Выделение клеток КМ проводили на 30–35-е сут. после моделирования ДНЯЖ под эфирным наркозом из бедренных костей с промыванием костномозгового канала забуференным физиологическим раствором объемом 0,5 мл. Для получения ММСК клетки предварительно культивировали в среде IMDM (Gibco, США), содержащей 10% фетальной сыворотки крупного рогатого скота (HyClone, США) на

чашках Петри при 37°C в инкубаторе, в атмосфере с 5% CO₂ и с 95%-ной влажностью. Для получения монослоя ММСК требовалось 12–14 сут. Культивирование клеток КМ проводили не только с целью наращивания клеточной массы, но и устранения дизрегуляторного влияния на них аутоиммунного процесса в организме, отражением которого является более позднее формирование монослоя по сравнению с интактными животными (9–11 сут.) [11].

Через 45 сут. от начала моделирования ДНЯЖ проводили лапаротомию, гастротомию и в 1-й группе осуществляли введение ММСК в виде суспензии в количестве 4×10⁶ клеток в 0,5 мл физиологического раствора путем обкалывания краев язвенного дефекта в 4 равноудаленные точки, а во 2-й группе – обкалывания язвенного дефекта 0,5 мл физиологическим раствором.

Контроль эффективности восстановления адекватных адаптационных реакций в организме под влиянием терапии культивированными ММСК КМ оценивали по динамике заживления язвенного дефекта и восстановления морфофункционального состояния тимуса и селезенки. Для этого размеры язвенного дефекта оценивали визуально, планиметрическим и морфологическим методами через 10, 20, 30 сут. после трансплантации клеток. Для гистологического контроля процессов заживления язвы желудок фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине, вырезали участок стенки желудка, содержащий язву. Тимус и селезенку фиксировали в жидкости Буэна. Осуществляли стандартную гистологическую проводку препарата и изготавливали срезы толщиной 5 мкм; окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрию тимуса и селезенки проводили с помощью методики точечного счета с использованием сетки Г.Г. Автандилова [12].

Для подтверждения связи процессов регенерации в язвах и восстановления морфофункционального состояния органов иммуногенеза с восстановлением иммунного баланса в организме, маркерами которого являются цитокины, нами проводилось определение содержания в сыворотке крови животных про- и противовоспалительных цитокинов (TNFα, IL1β, IFNγ, IL-4, IL-10, TGFβ) до моделирования ДНЯЖ и в динамике. Исследование цитокинов проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-систем Вектор-БЕСТ (Новосибирск) и Diamed (Швейцария).

В качестве теста на жизнеспособность трансплантированных клеток использовали генетическую конструкцию, введенную в ММСК на этапе их культивирования. Эта конструкция представляла собой шатл-вектор на основе рекомбинантного аденовируса пятого типа, несущего LacZ ген, который кодирует β-галактозидазу *E. coli*. Присутствие ме-

ченных ММСК в зоне язвы выявляли иммуногистохимически в криостатных срезах путем добавления субстрата X-Gal, дающего характерное сине-зеленое окрашивание [13].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Морфометрическое исследование тимуса и селезенки в опытной и контрольной группах показало выраженное увеличение лимфоидных клеток и нарушение распределения их между структурами этих органов по сравнению с интактными животными, что соответствует представлениям о воздействии стресса на лимфоидную ткань [5].

Динамическое морфометрическое исследование тимуса в контрольной и опытной группах позволило установить, что на 10-е сут. в контрольной группе преобладает мозговое вещество (табл. 1). Объемная доля коркового вещества была снижена и составляла 32,3%. Этот участок был плотно «заселен» лимфоцитами. Субкортикальный слой представлен 5–10 рядами лимфобластов. Границы между корковым и мозговым веществами были четкими. В мозговом веществе соотношение лимфоцитов и эпителиальных элементов составляло 4:1; 5:1. Тимические тельца (Гассалья) 1–3 фаз развития по О.В. Зайратьянцу [14], были представлены скоплениями из 5–7 эпителиальных клеток (рис. 1А). В то же время, в группе животных с трансплантацией ММСК КМ на 10-е сут. преобладало корковое вещество (см. табл. 1), которое так же, как в контрольной группе, было плотно «заселено» лимфоцитами. Границы между корковым и мозговым веществами четкие. В мозговом веществе также преобладали лимфоидные элементы. Тельца Гассалья представлены скоплениями 3–7 эпителиальных клеток. В субкортикальном слое определялись 12–14 рядов лимфобластов (рис. 1Б).

У животных контрольной группы на 20-е сут. преобладало мозговое вещество (см. табл. 1). Субкортикальный слой был представлен 3–7 рядами лимфобластов. Отмечалось очаговое опустошение коркового вещества. Граница между корковым и мозговым веществами была очагово нечеткой. В мозговом слое соотношение лимфоцитов к клеткам ретикулоэпителия составляло 4:1; 5:1. Тельца Гассалья 4–5 фаз развития были представлены как скоплениями 5–7 клеток, так и крупными тельцами, имеющими вид кистоподобных полостей (рис. 1В). В то же время, в группе с применением ММСК КМ преобладало корковое вещество (см. табл. 1). В субкортикальном слое отмечалось 7–14 рядов лимфобластов. В мозговом веществе преобладали лимфоциты, тимические тельца 2–4 фаз развития встречались тельца в виде кистоподобных полостей (рис. 1Г).

Таблица 1. Морфометрическая характеристика тимуса крыс Wistar с ДНЯЖ (M±m)

Зоны тимуса	Объемная площадь (%)					
	2-я группа (контроль)			1-я группа (введение ММСК КМ)		
	10 сут.	20 сут.	30 сут.	10 сут.	20 сут.	30 сут.
Корковое вещество	32,3±2,2	36,1±7,22	39,0±7,8	54,1±10,8*	54,4±10*	70,2±14,0*
Мозговое вещество	68,3±11,6	65,5±13,1	63,5±12,7	48,5±9,7*	44,2±8,8*	29,2±5,8*
Индекс соотношения коркового к мозговому	0,47±0,09	0,55±0,11	0,61±0,12	1,11±0,2	1,23±0,20	2,30±0,46

* *p* < 0,05 по сравнению с контролем.

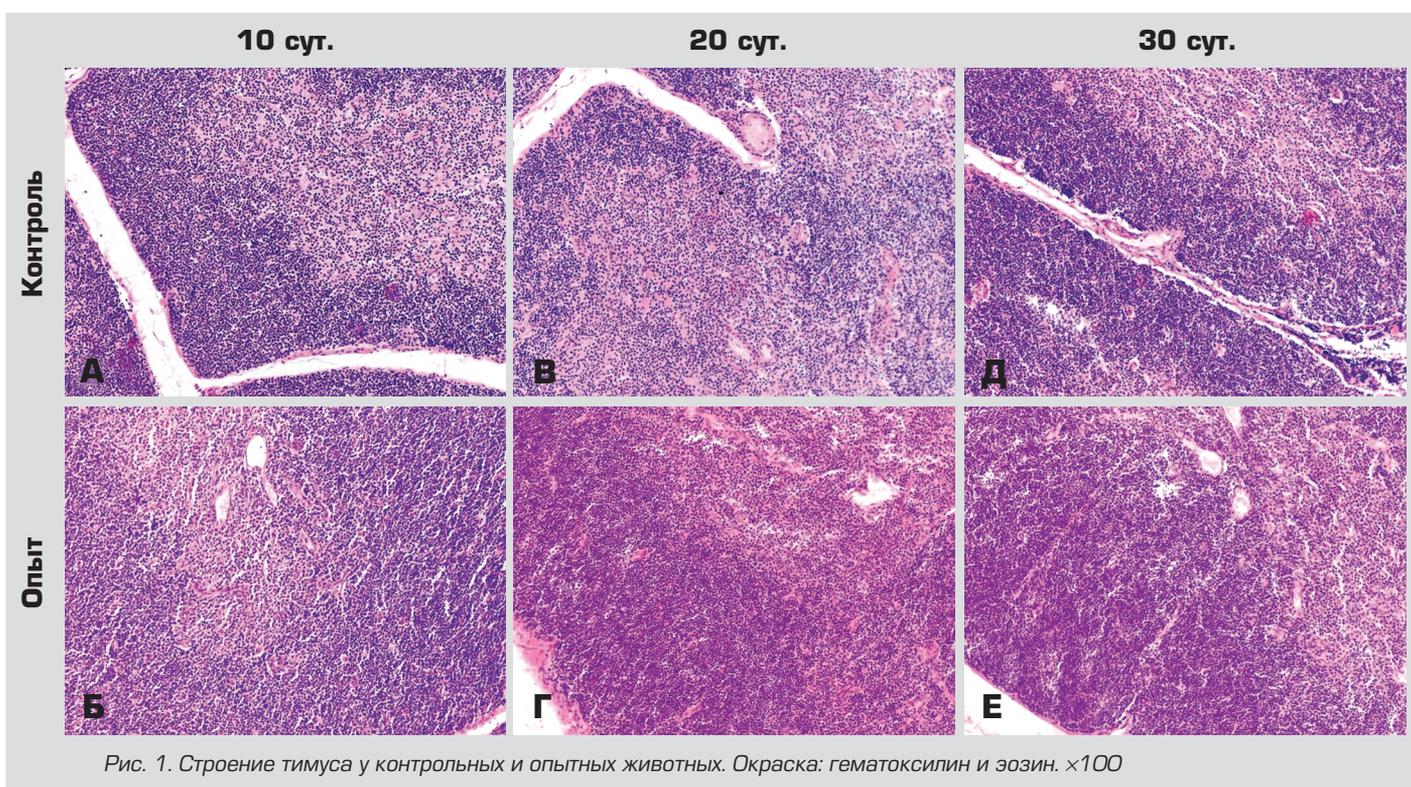


Рис. 1. Строение тимуса у контрольных и опытных животных. Окраска: гематоксилин и эозин. $\times 100$

На 30-е сут. у животных контрольной группы объемная доля коркового вещества составляла 39% (см. табл. 1). Корковое вещество было плотно «заселено» лимфоцитами. Субкортикальный слой представлен 8–12 рядами лимфобластов. Границы между корковым и мозговым веществами были четкие. Тельца Гассалья представлены скоплениями ретикулоэпителия (5–12 клеток) (рис. 1Д). В группе животных с трансплантацией ММСК КМ на 30-е сут. преобладало корковое вещество, объемная доля которого составила 70%. Корковый слой представлен лимфоцитами. Границы между корковым и мозговым слоем четкие. В субкортикальном слое отмечалось 8–14 рядов лимфобластов. В мозговом слое преобладали лимфоциты, тимические тельца 1–4 фаз развития, а также определялись единичные кистоподобные тельца (рис. 1Е).

Гистологическая картина селезенки также претерпевала изменения (рис. 2). В контрольной группе на 10-е сут. преобладала красная пульпа (табл. 2). Лимфоидные фолликулы (узелки) были средних размеров со светлыми центрами, представленными лимфобластами. В строме красной пульпы отмечались лимфоциты, гистиоциты, диффузно рассеянные нейтрофилы и клетки, по своей морфологии соответствующие мегакарицитам (рис. 2А, 3). В группе животных с трансплантацией ММСК КМ на 10-е сут. белая пульпа

занимала около 40% площади среза и была представлена лимфоидными фолликулами со светлыми центрами из лимфобластов. Отмечались хорошо выраженные периартериальные лимфоцитарные муфты (ПАЛМ). В строме красной пульпы преобладали гистиоциты, лимфоциты и небольшое количество диффузно рассеянных нейтрофилов и мегакариоцитов. Отмечался выраженный диффузный гемосидероз (рис. 2Б).

У животных контрольной группы на 20-е сут. по данным морфометрического исследования преобладала красная пульпа (см. табл. 2). Часть лимфоидных фолликулов имела некрупные светлые центры с лимфобластами. В строме красной пульпы отмечались преимущественно гистиоциты, диффузно рассеянные нейтрофилы и единичные в поле зрения мегакариоциты (рис. 2В). В то же время, при морфометрическом исследовании селезенки животных, получавших ММСК КМ, отмечено явное преобладание белой пульпы (см. табл. 2). Лимфоидные фолликулы со светлыми центрами, которые были представлены рыхло расположенными лимфобластами. ПАЛМ хорошо выражены. В строме красной пульпы преобладали лимфоциты, большое количество гистиоцитов и небольшое количество диффузно рассеянных нейтрофилов. Отмечались единичные в поле зрения мегакариоциты (рис. 2Г).

Таблица 2. Морфометрическая характеристика селезенки крыс Wistar с ДНЯЖ

Зоны селезенки	Объемная площадь (%)					
	2-я группа (контроль)			1-я группа (введение ММСК КМ)		
	10 сут.	20 сут.	30 сут.	10 сут.	20 сут.	30 сут.
Лимфоидные фолликулы	22,8 \pm 4,56	34,4 \pm 6,8	42,4 \pm 8,4	37,2 \pm 7,4	33,4 \pm 6,68	31,4 \pm 6,28
ПАЛМ	7,2 \pm 1,44	13,0 \pm 2,6	11,6 \pm 2,3	40,0 \pm 8*	26,6 \pm 5,32	34,2 \pm 6,8*

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

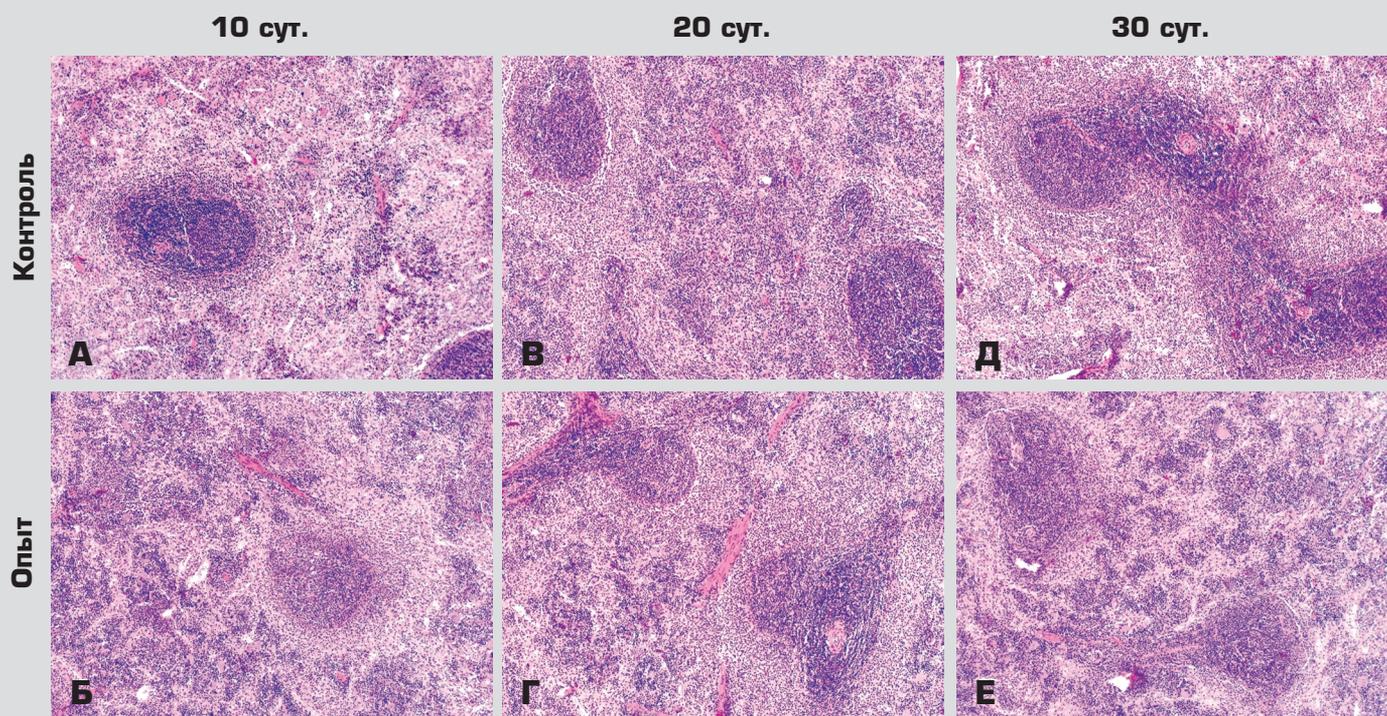


Рис. 2. Строение селезенки у экспериментальных и контрольных животных. Окраска: гематоксилин и эозин. $\times 100$

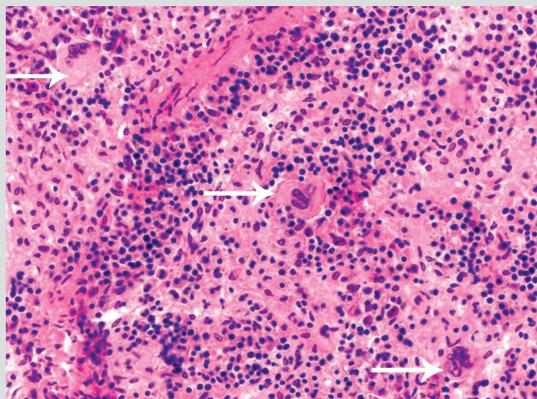


Рис. 3. Мегакарициты в селезенке крыс через 20 сут. после введения ММСК КМ. Окраска: гематоксилин и эозин. $\times 400$

На 30-е сут. у животных контрольной группы по сравнению с предыдущим сроком увеличилась площадь белой пульпы (см. табл. 2). Она была занята фолликулами со светлыми центрами, представленными лимфобластами и распадающимися клетками. ПАЛМ были хорошо выражены. В строме красной пульпы определялись лимфоциты, гистиоциты, единичные в поле зрения мегакарициты, а также диффузный гемосидероз (рис. 2Д). В группе животных с трансплантацией ММСК КМ на 30-е сут. преобладала красная пульпа. Лимфоидные фолликулы были мелкие, с небольшими светлыми центрами и рыхло расположенными в них лимфобластами, гистиоцитами и лимфоцитами. В строме красной пульпы преобладали лимфоциты, большое количество гистиоцитов и небольшое количество диффузно рассеянных нейтрофилов (рис. 2Е).

Таким образом, проведенные динамические морфометрические исследования позволили выявить изменения в структурных компартаментах тимуса и селезенки при ДНЯЖ и восстановление их под влиянием ММСК КМ, что сопро-

вождалось повышением количества лимфобластов. Полученные данные косвенно свидетельствуют об активизации регенераторных процессов в слизистой оболочке желудка и нормализации морфофункционального состояния иммунокомпетентных органов.

Динамическое планиметрическое исследование состояния язвенного дефекта позволило установить, что уже на 10-е сут. после трансплантации ММСК происходит статистически значимое уменьшение площади язвенного дефекта (до 250 ± 37 мм²) по сравнению с контрольной группой, размеры язв в которой остаются без изменений (450 ± 51 мм²). Особенно отчетливо эта разница выявлялась на 20-е и 30-е сут. после трансплантации ММСК. К 30-м сут. в группе животных с трансплантацией ММСК КМ отмечено полное заживление язвенного дефекта, тогда как у животных контрольной группы площадь язвенного дефекта все еще имела большие размеры и составляла 130 ± 21 мм².

Гистологическая картина язвы желудка также претерпевала закономерные изменения (рис. 4) на всех сроках,

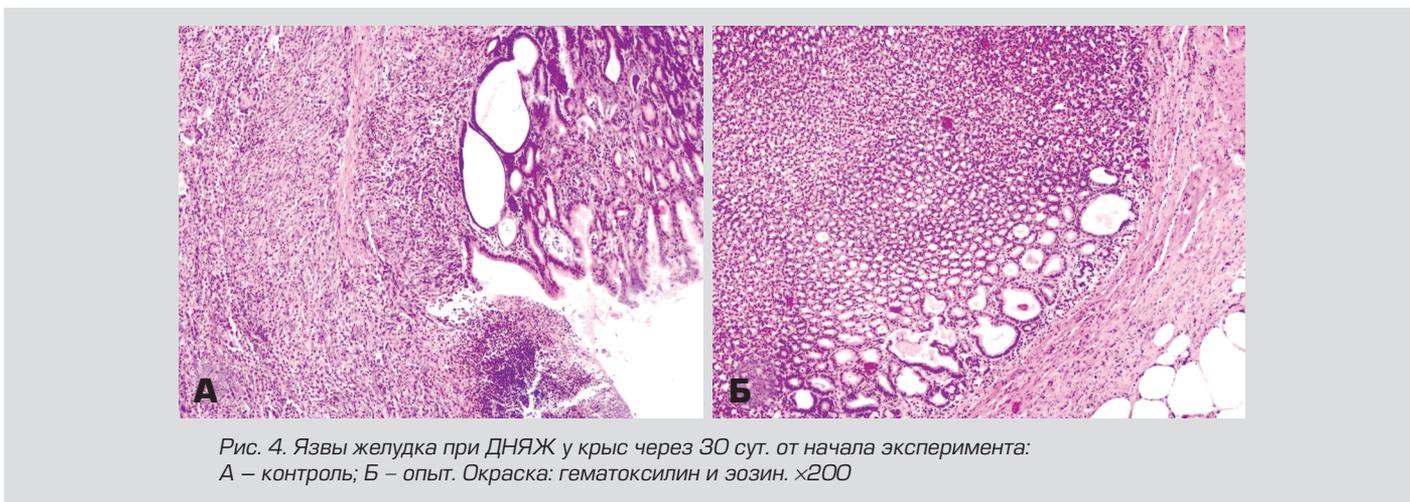


Рис. 4. Язвы желудка при ДНЯЖ у крыс через 30 сут. от начала эксперимента: А – контроль; Б – опыт. Окраска: гематоксилин и эозин. $\times 200$

но особенно выраженными они были на 20–30-е сут. Так, на 30-е сут. у животных контрольной группы язвенные дефекты сохранялись. Дно язвы было покрыто тонким лейкоцитарно-некротическим слоем. В подлежащем слое созревающая грануляционная ткань имела частично упорядоченный ход коллагеновых волокон и умеренно выраженную воспалительную инфильтрацию гистиоцитами, лимфоцитами и нейтрофилами. В краях язвы выявлялись кистозно-расширенные железы, выстланные пролиферирующим эпителием (рис. 4А). В группе животных с трансплантацией ММСК КМ к 30-м сут. макроскопически язвы практически не выявлялись. Отмечалась эпителизация язвенного дефекта. В слизистой оболочке желудка язвенных дефектов не выявлено, обнаружены лишь зоны, где определялись железистые полости, выстланные пролиферирующим эпителием. В собственной пластинке слизистой оболочки определялась фиброзная ткань с упорядоченным ходом коллагеновых волокон и слабо выраженной воспалительной лимфоидно-гистиоцитарной инфильтрацией (рис. 4Б).

Позитивная динамика заживления язв у животных с трансплантацией ММСК КМ была связана с присутствием и продолжающимся функционированием ММСК в зоне язвенного дефекта. Подтверждением этого стало выявление ММСК КМ методом гистохимического окрашивания на β -галактозидазу, кодирующую предварительно введенный LacZ ген *E. coli*. После трансплантации ММСК КМ на протяжении всего срока наблюдения (20-е и 30-е сут.) в глубине регенерирующей язвы выявляются трансплантированные клетки, которые сохраняют свою жизнеспособность и, следовательно, способность продуцировать факторы, ускоряющие восстановительные процессы [9, 10].

Подтверждением взаимосвязи выраженности репаративных процессов в зоне язвы и морфофункционального состояния органов иммунной системы служит динамика изменения профиля цитокинов в сыворотке крови животных с трансплантацией ММСК. Было установлено, что под влиянием ММСК происходит постепенное снижение уровня провоспалительных цитокинов – IL1 β , IFN γ , TNF α к 30 сут. наблюдения, причем снижение IL1 β было достоверным уже на ранних сроках (10–20-е сут.) (рис. 5А). В то же время уровень противовоспалительных цитокинов IL-4, IL-10, TGF β , наоборот, под влиянием ММСК повышался и значения показателей были статистически значимо выше по сравнению с контролем (рис. 5Б).

Таким образом, исследование показало, что у животных с ДНЯЖ отмечаются не только морфологические, но и функциональные изменения тимуса и селезенки, которые выражаются дисбалансом в системе про- и противовоспалительных

цитокинов, что косвенно свидетельствует и о дисбалансе в системе Th1/Th2 за счет доминирования продукции преимущественно Th1-цитокинов. Дисбаланс в системе иммунной регуляции ведет к нарушению морфорегуляторных функций лимфоидной ткани [15, 16], следствием чего является нарушение процессов регенерации и формирование ДНЯЖ. Под влиянием ММСК КМ (регуляторные пептиды) происходит стимуляция Т-зон тимуса и Т-, и В-зон селезенки, восстановление структуры и функции их компартментов. Отражением этого является нормализация цитокинового баланса и активизация процессов репаративной регенерации ДНЯЖ. Мы предполагаем, что ММСК КМ, изменяя профиль продуцируемых цитокинов, участвуют в регуляции дифференцировки отдельных клонов Т-клеток, приводя, по-видимому, к накоплению CD4⁺CD25⁺ (Т-регуляторов) и супрессии пролиферации и дифференцировки эффекторных клеток (цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров), а также дендритных клеток, вследствие чего восстанавливается морфофункциональное состояние иммунной системы как интегративной системы организма, способствующей активации регенерационных процессов.

Выводы

У животных с длительно незаживающими аутоиммунными язвами желудка имеют место нарушения морфофункционального состояния тимуса и селезенки, дисбаланс в системе про- и противовоспалительных цитокинов, а также ингибирование процессов регенерации в ДНЯЖ.

При трансплантации ММСК КМ животным с длительно незаживающими аутоиммунными язвами желудка происходит активация морфофункционального состояния иммунной системы: в тимусе отмечается расширение коркового слоя и субкортикальной зоны; в селезенке увеличивается объемная доля лимфоидных фолликулов и ПАЛМ; снижается уровень провоспалительных (IL1 β и TNF α) и повышается уровень противовоспалительных (IL-10 и TGF β) цитокинов. Это приводит к стимуляции репаративных процессов и ускорению темпов заживления аутоиммунных ДНЯЖ.

Позитивная динамика восстановления морфофункционального состояния органов иммунной системы и ускорения процессов репарации ДНЯЖ связана с длительным функционированием трансплантированных ММСК, что подтверждается выявлением этих клеток по введенной в них метке LacZ.

Культированные ММСК КМ в условиях иммунопатологии деблокируют механизмы пролиферации мегакариоцитов, которые в свою очередь включаются в регуляцию гемопозеза и способствуют повышению продукции противовоспалительных цитокинов, в первую очередь, TGF β .

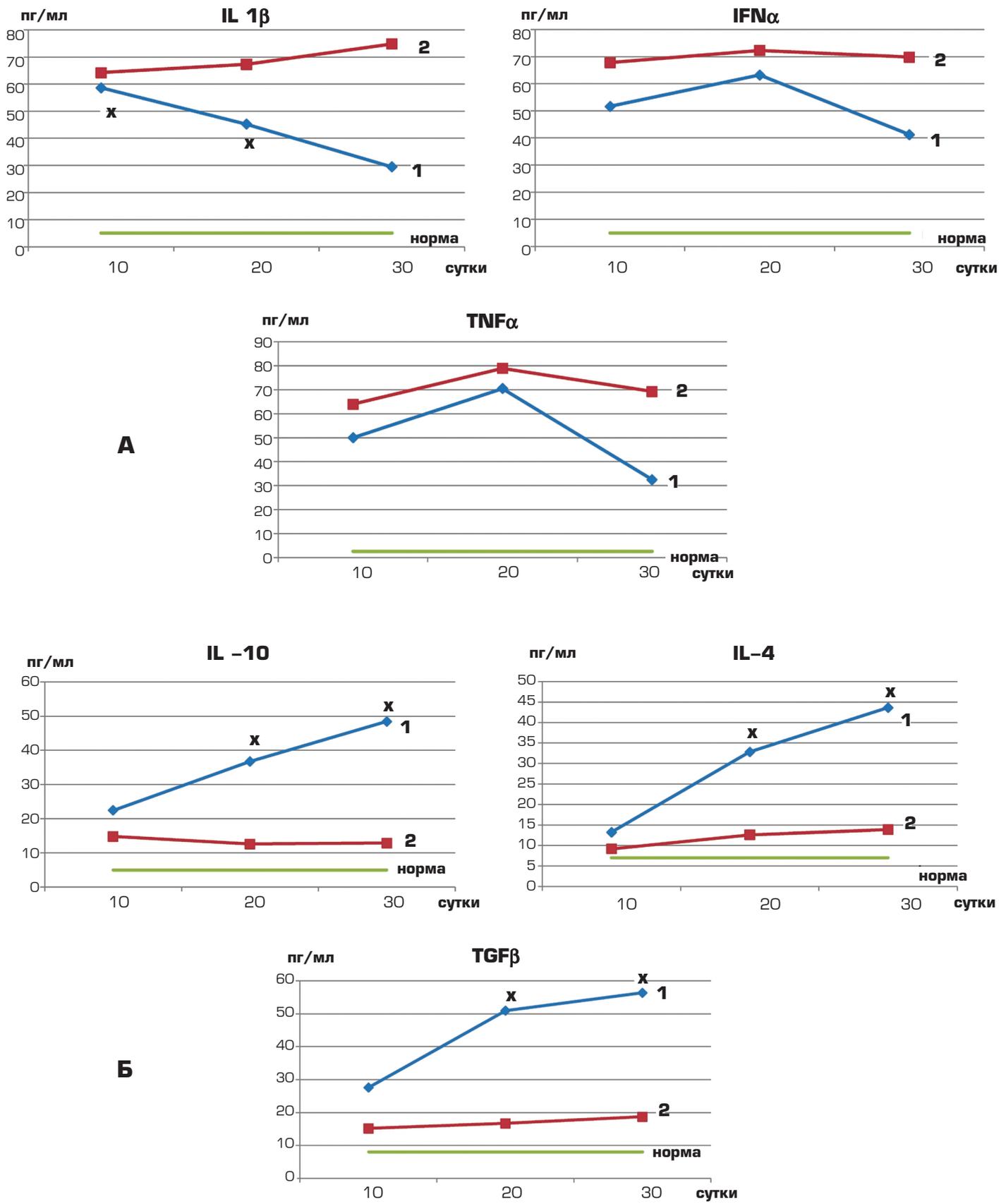


Рис. 5. Изменения продукции провоспалительных (А) и противовоспалительных (Б) цитокинов в сыворотке крови крыс с ДНЯЖ: 1 – после трансплантации ММСК КМ (опыт); 2 – после введения физиологического раствора (контроль); X – различия статистически значимы при $p < 0,05$

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ковальчук Л.В., Мудров В.П., Нелюбин В.Н., Соколова Е.В. Роль цитокинов в иммунопатогенезе заболеваний гастродуоденальной области при *Helicobacter pylori*-инфекции. *Иммунология* 2003; 3: 31–4.
2. Маев И.В., Гаджиева М.Г., Овчинникова И.М. Иммунные нарушения при эрозивно-язвенных поражениях слизистой оболочки гастродуоденальной зоны. *Клин. медицина* 2004; 12: 4–9.
3. Циммерман Я.С., Михалева Е.Н. Язвенная болезнь и иммунная система организма. *Клин. медицина* 2000; 7: 15–21.
4. Borody T., Ren Z., Pang G., Clancy R. Impaired host immunity contributes to *Helicobacter pylori* eradication failure. *Am. J. Gastroenterol.* 2002; 97(12): 3032–7.
5. Горизонтов П.Д., Белоусова О.И., Федотова М.И. Стресс и система крови. М.: Медицина 1983: 239.
6. Кветной И.М., Ярилин А.А., Полякова В.О., Князькин И.В. Нейроиммуноэндокринология тимуса. СПб. 2005: 157.
7. Шарова Н.И., Литвина М.М., Шевелев С.В. и др. Выработка интерферона- γ и интерлейкина-4 тимоцитами человека *in vitro*. Цитокины и воспаление 2002; 1(4): 12–6.
8. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М.: Медицина 1999: 607.
9. Jorgensen C., Djouad F., Apparaily F. et al. Engineering mesenchymal stem cells for immunotherapy. *Gene Therapy* 2003; 10: 928–31.
10. Zhao R.C., Liao L., Han Q. Mechanisms and perspectives on the mesenchymal stem cell in immunotherapy. *J. Lab. Clin. Med.* 2004; 143: 284–91.
11. Гольдберг Е.Д., Дыгай А.М., Жданов В.В. и др. Участие мезенхимальных клеток-предшественников в заживлении ран на модели кожного лоскута. *Клет. технол. в биол. и медицине* 2006; 3: 132–4.
12. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия: Руководство. М.: Медицина 1990: 384.
13. Долгих М.С., Григорьева А.Ю., Жигулин А.О. и др. Применение рекомбинантной аденовирусной конструкции ADSV40-vGAL для мониторинга трансплантированных клеток. *Бюл. эксперим. биол. и медицины* 2005; 5: 123–6.
14. Зайратьянц О.В., Берцанская А.М. Строение и развитие вилочковой железы. В кн.: *Болезни вилочковой железы*. М.: «Триада-X» 1998: 6–58.
15. Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. М.: Медицина. 1985: 255.
16. Онищенко Н.А. Недостаточность функции жизненно важных органов как проявление иммунной дисрегуляции восстановительных процессов в них. *Вестник трансплант. и искусств. органов* 1999; 4: 44–8.

Поступила 28.05.2008