

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЦЕЛЕСООБРАЗНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ РЕКОМБИНАНТНОГО IL-1 β ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЭФФЕКТОВ ФРАКЦИОНИРОВАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Гребенюк А.Н., Конев В.В., Тимошевский А.А.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. Пятикратное внутрибрюшинное введение рекомбинантного - rIL-1 β по 1 мкг/кг в сут в ходе продолжающегося фракционированного облучения (0,5 Гр/сут, начало терапии при дозе 20 Гр) предотвращает дальнейшее снижение количества лейкоцитов в периферической крови и угнетение активности щелочной фосфатазы в нейтрофилах облучаемых крыс, а также ускоряет их восстановление после окончания радиационного воздействия. Восстановление общего числа лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов, нормализация активности щелочной фосфатазы в нейтрофилах крыс после завершения фракционированного облучения в суммарной дозе 25 Гр при курсовом применении rIL-1 β происходят в более ранние сроки, чем у нелеченных животных.

Ключевые слова: фракционированное облучение, rIL-1 β , количество лейкоцитов, состояние нейтрофилов.

Grebenyuk A.N., Konev V.V., Timoshevskiy A.A.

EXPERIMENTAL PROOF OF THE EFFICACY OF RECOMBINANT IL-1 β IN FRACTIONAL IRRADIATION

Abstract. Intraperitoneal injection of rIL-1 β (1 mkg/kg once a day within 5 days) during proceeding fractional irradiations (0,5 Gy once in day, the beginning of therapy after the total doze 20 Gy) prevents the further decrease in quantity of leukocytes in peripheral blood and oppression of alkaline phosphatase activity in neutrophils of irradiated rats, and also accelerates their restoration after cessation of radiatijn exposure. Restoration of the general number of leukocytes, absolute quantity of neutrophils and lymphocytes, normalization of the alkaline phosphatase activity in neutrophils of rats after the end of fractional irradiations in a total doze 25 Gy at course administration of rIL-1 β occur in earlier terms, than in the animals of the control group. (*Med. Immunol.*, 2005, vol.7, № 5-6, pp 605-610)

Введение

Несмотря на существенный прогресс в изыскании и внедрении в клиническую практику новых,

высокоэффективных противоопухолевых средств одной из наиболее трудных для решения проблем современной медицины остается проблема лечения пациентов со злокачественными новообразованиями. Основным ограничением для продолжения комбинированной химио- и лучевой терапии опухолей является развитие ярко выраженного лейкопенического синдрома. В связи с этим, до сегодняшнего дня ведется поиск препаратов, с помощью которых удастся предотвратить или ослабить выраженность токсической и/или радиационно-обусловленной лейкопении в ходе лечения,

Адрес для переписки:

Гребенюк Александр Николаевич,
194044, г. Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д.6,
Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова,
кафедра военной токсикологии и медицинской
защиты. Тел.: (812) 248-34-94.
E-mail: grebenyuk_an@mail.ru

а также ускорить восстановление гематологических показателей после окончания курса комбинированной химиолучевой терапии. Выраженная гемопоэтическая активность *in vitro* и *in vivo*, способность стимулировать пролиферацию и дифференцировку ранних клеток-предшественников миелоидного ряда [4, 7, 14] позволяют рассматривать препараты IL-1 в качестве перспективных средств защиты и восстановления лейкопоэза при лечении злокачественных новообразований. К сожалению, попытки изучения препаратов IL-1 в экспериментальной и клинической онкологии ограничиваются, в основном, исследованиями их эффективности для профилактики и коррекции миелодепрессии, вызванной применением цитостатиков [2, 3] или проведением комбинированной химиолучевой терапии [8, 10], и не дают ответа на вопрос о целесообразности их применения в условиях лишь лучевой терапии.

В связи с этим, целью настоящего исследования явилось экспериментальное обоснование возможности и целесообразности применения рекомбинантного IL-1 β человека (rIL-1 β) для коррекции нарушений лейкопоэза, развивающихся при фракционированном радиационном воздействии.

Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на 50 белых беспородных крысах-самцах массой 180-

220 г разводки питомника "Рапполово". Животные содержались на обычном режиме в виварии кафедры военной токсикологии и медицинской защиты Военно-медицинской академии.

В исследовании применялся рекомбинантный препарат IL-1 β человека "Беталейкин" (rIL-1 β), который производится в ГНЦ – Государственном научно-исследовательском институте особо чистых биопрепаратов (г. Санкт-Петербург). Использованная в работе серия препарата по своей биологической активности была идентична предыдущим сериям. Препарат, растворенный в 0,2 мл физиологического раствора, животным вводили внутрибрюшинно в дозе 1 мкг/кг (200 нг/особь) в течение пяти дней.

Общее относительно равномерное облучение крыс осуществляли на рентгенотерапевтической установке РУМ-17 при напряжении 180 кВ, силе тока 15 мА, фильтре 0,5 мм Cu + 1,0 мм Al, направлении облучения спина – грудь, фокусном расстоянии 70 см, мощности дозы 0,36 Гр/мин. Облучение проводили ежедневно в дозе 0,5 Гр в течение 50 дней. Суммарная доза, полученная каждой особью за все время облучения, составила 25 Гр.

Для проведения эксперимента животные были разделены на пять групп по 10 особей в каждой. Животным первой опытной группы введение rIL-1 β осуществляли в ходе продолжающегося фракционированного облучения; терапию начинали после накопления суммарной дозы 20 Гр. Крысам

Табл. 1. ОБЩЕЕ ЧИСЛО ЛЕЙКОЦИТОВ, АБСОЛЮТНОЕ КОЛИЧЕСТВО НЕЙТРОФИЛОВ И ЛИМФОЦИТОВ, АКТИВНОСТЬ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ В НЕЙТРОФИЛАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС ПРИ КУРСОВОМ ПРИМЕНЕНИИ rIL-1 β В ХОДЕ ФРАКЦИОНИРОВАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Показатели	Условия эксперимента	До облучения	До введения rIL-1 β	Сроки исследования после начала курсового введения rIL-1 β , сут		
				1	5	10
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	облучение	$10,65 \pm 1,15$	$2,23 \pm 0,38$	$2,04 \pm 0,41$	$1,99 \pm 0,26$	$2,10 \pm 0,16$
	облучение + rIL-1 β	$10,45 \pm 1,65$	$2,28 \pm 0,39$	$3,58 \pm 0,34^*$	$2,76 \pm 0,31^*$	$3,12 \pm 0,37^*$
Количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	облучение	$3,78 \pm 0,93$	$1,03 \pm 0,19$	$1,06 \pm 0,28$	$0,75 \pm 0,10$	$0,96 \pm 0,10$
	облучение + rIL-1 β	$3,23 \pm 0,87$	$1,08 \pm 0,23$	$1,82 \pm 0,19^*$	$1,29 \pm 0,12^*$	$1,24 \pm 0,17$
Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	облучение	$6,59 \pm 0,78$	$1,04 \pm 0,28$	$0,77 \pm 0,14$	$1,05 \pm 0,27$	$0,92 \pm 0,18$
	облучение + rIL-1 β	$7,01 \pm 0,89$	$1,06 \pm 0,22$	$1,48 \pm 0,21^*$	$1,31 \pm 0,15$	$1,63 \pm 0,12^*$
Активность щелочной фосфатазы, усл. ед.	облучение	$1,97 \pm 0,18$	$1,57 \pm 0,14$	$1,54 \pm 0,10$	$1,68 \pm 0,12$	$1,62 \pm 0,16$
	облучение + rIL-1 β	$1,94 \pm 0,16$	$1,62 \pm 0,13$	$1,81 \pm 0,11^*$	$1,92 \pm 0,13^*$	$1,95 \pm 0,14^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с облучением; rIL-1 β вводили внутрибрюшинно в дозе 1 мкг/кг один раз в сут в течение пяти дней, введение препарата начинали после набора суммарной дозы облучения 20 Гр

второй опытной группы rIL-1 β начинали вводить сразу после окончания фракционированного облучения (после набора суммарной дозы 25 Гр). Животные соответствующих контрольных групп в ходе или после окончания облучения в те же сроки вместо rIL-1 β получали физиологический раствор. Еще одна группа крыс не подвергалась облучению, но, как и животные контрольных групп, получала физиологический раствор; она использовалась в качестве биологического контроля.

Обследование животных всех опытных и контрольных групп проводили за 1 сут до введения rIL-1 β , через 1, 5 и 10 сут после начала курсового применения препарата. Дальнейшее наблюдение за животными осуществляли в течение 45 сут после окончания фракционированного облучения.

У всех животных изучались гематологические показатели и цитохимические характеристики нейтрофильных гранулоцитов периферической крови. Кровь для исследования в количестве 0,1 мл забирала из хвостовой вены крыс путем венесекции. Общее число лейкоцитов определяли меланжерным методом с последующим подсчетом клеток в камере Горяева. Окраску мазков крови для исследования лейкоцитарной формулы проводили краской Романовского. Цитохимическое определение внутриклеточной щелочной фосфатазы осуществляли методом азосочетания [9].

Микроскопирование окрашенных мазков крови проводили в световом микроскопе при увеличении $\times 1000$ (объектив 100/1,25; окуляр 10 $\times$), с использованием в качестве иммерсии кедрового масла.

Полученные экспериментальные данные подвергали статистической обработке с расчетом среднего значения, ошибки средней и среднего квадратического отклонения (данные в таблицах представлены в виде $\bar{X} \pm m_x$). Оценку различий средних значений проводили с использованием t-критерия Стьюдента. Вероятность $p < 0,05$ считали достаточной для вывода о статистической значимости различий данных, полученных в эксперименте.

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что курсовое применение rIL-1 β как в ходе продолжающегося облучения, так и после его завершения благоприятно сказывается на динамике общего числа лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов, активности щелочной фосфатазы в нейтрофильных гранулоцитах периферической крови, подвергнутых фракционированному облучению крыс.

Как свидетельствуют данные, приведенные в таблице 1, использование rIL-1 β на фоне продолжающегося облучения позволяло снизить выраженность

Табл. 2. ОБЩЕЕ ЧИСЛО ЛЕЙКОЦИТОВ, АБСОЛЮТНОЕ КОЛИЧЕСТВО НЕЙТРОФИЛОВ И ЛИМФОЦИТОВ, АКТИВНОСТЬ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ В НЕЙТРОФИЛАХ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС ПРИ КУРСОВОМ ПРИМЕНЕНИИ rIL-1 β ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ФРАКЦИОНИРОВАННОГО ОБЛУЧЕНИЯ

Показатели	Условия эксперимента	До облучения	До введения rIL-1 β	Сроки исследования после начала курсового введения rIL-1 β , сут		
				1	5	10
Количество лейкоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	облучение	$10,97 \pm 1,33$	$2,09 \pm 0,35$	$2,18 \pm 0,32$	$3,33 \pm 0,41$	$5,19 \pm 1,01$
	облучение + rIL-1 β	$10,53 \pm 1,26$	$2,01 \pm 0,28$	$4,60 \pm 0,80^*$	$4,88 \pm 0,34^*$	$5,92 \pm 1,45$
Количество нейтрофилов, $\times 10^9/\text{л}$	облучение	$3,47 \pm 0,52$	$0,94 \pm 0,12$	$0,66 \pm 0,16$	$1,19 \pm 0,22$	$1,78 \pm 0,23$
	облучение + rIL-1 β	$3,15 \pm 0,44$	$0,83 \pm 0,20$	$2,29 \pm 0,23^*$	$2,32 \pm 0,29^*$	$2,64 \pm 0,12^*$
Количество лимфоцитов, $\times 10^9/\text{л}$	облучение	$6,68 \pm 0,81$	$0,98 \pm 0,11$	$1,20 \pm 0,12$	$1,83 \pm 0,24$	$3,25 \pm 0,21$
	облучение + rIL-1 β	$6,98 \pm 0,72$	$1,03 \pm 0,12$	$1,86 \pm 0,21^*$	$2,27 \pm 0,21$	$3,06 \pm 0,55$
Активность щелочной фосфатазы, усл. ед.	облучение	$1,93 \pm 0,17$	$1,59 \pm 0,12$	$1,58 \pm 0,17$	$1,61 \pm 0,10$	$1,79 \pm 0,13$
	облучение + rIL-1 β	$1,95 \pm 0,14$	$1,52 \pm 0,15$	$1,96 \pm 0,13^*$	$1,94 \pm 0,14^*$	$2,08 \pm 0,16^*$

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с облучением; rIL-1 β вводили внутрибрюшинно в дозе 1 мкг/кг один раз в сут в течение пяти дней, введение препарата начинали сразу после окончания радиационного воздействия

радиационно-индуцированной лейкопении и нормализовать деятельность ферментативной системы щелочной фосфатазы в нейтрофилах.

Так, уже через 1 сут после начала курса терапии $\text{rIL-1}\beta$ в ходе продолжающегося облучения количество лейкоцитов в периферической крови крыс, получавших препарат было на 75 % больше, чем у животных контрольной группы. Повышение числа лейкоцитов у леченных $\text{rIL-1}\beta$ животных происходило как за счет увеличения в 1,72 раза абсолютного содержания нейтрофилов, так и за счет почти двукратного превышения относительно показателей группы сравнения количества лимфоцитов.

Общее число лейкоцитов у получавших $\text{rIL-1}\beta$ крыс достоверно превышало значения соответствующего показателя животных контрольной группы и при обследовании животных после окончания использования препарата. Более высокое число лейкоцитов сразу после завершения курсового введения $\text{rIL-1}\beta$ в большей степени было обусловлено увеличением абсолютного количества нейтрофилов, а через 5 сут после окончания терапии – повышением уровня лимфоцитов.

Кроме того, применение $\text{rIL-1}\beta$ в ходе продолжающегося фракционированного радиационного воздействия позволяло практически полностью восстановить угнетенную вследствие длительного облучения активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах периферической крови.

Так, уже через 1 сут после первой инъекции $\text{rIL-1}\beta$ активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах леченых крыс составила 93 % от исходного уровня, на 18 % превысив показатель контрольной группы. После окончания курса терапии значение этого показателя не отличалось от данных биологического контроля (здоровые крысы, не подвергавшиеся воздействию радиации и фармакологического агента), в то время как у не получавших препарат животных активность щелочной фосфатазы оставалась сниженной (в среднем на 17-22 %) во все сроки наблюдения.

В дальнейшем проводилась оценка эффективности $\text{rIL-1}\beta$ при его применении в качестве средства восстановления гемопоэза, нарушенного вследствие фракционированного облучения в высокой суммарной дозе.

В результате проведенных исследований было установлено, что применение $\text{rIL-1}\beta$ позволяет значительно ускорить восстановление количественных и цитохимических показателей периферической крови у подвергнутых радиационному воздействию животных (табл. 2).

Так, у крыс, получавших $\text{rIL-1}\beta$, уже через 1 сут после начала терапии общее число лейкоцитов было в 2,11 раза, абсолютное количество нейтрофилов – в 3,47 раза, а число лимфоцитов – в

1,55 раза выше, чем у животных, которым после окончания облучения вместо изученного препарата вводили физиологический раствор. Сразу после окончания терапии (5 сут наблюдения) число лейкоцитов и нейтрофилов статистически значимо превышало показатели группы сравнения (на 47 % и на 95 %, соответственно), а абсолютное содержание лимфоцитов у получавших $\text{rIL-1}\beta$ животных имело лишь тенденцию к превышению уровня этих клеток, зарегистрированного у облученных, но не леченных животных. Через 5 сут после окончания курсового введения $\text{rIL-1}\beta$ сохранялась тенденция к более высокому уровню общего количества лейкоцитов и абсолютного содержания лимфоцитов, а число нейтрофилов почти в 1,5 раза ($p < 0,05$) превышало значения аналогичного показателя животных контрольной группы.

Существенное влияние препарат оказывал и на активность щелочной фосфатазы в нейтрофилах облученных животных. Уже через 1 сут после начала терапии активность изученного фермента восстанавливалась до уровня нормы, а в дальнейшем даже имела тенденцию к повышению. В то же время у облученных животных, получавших лишь физиологический раствор, даже на 10 сут после окончания радиационного воздействия активность щелочной фосфатазы составляла лишь 90 % от исходного уровня.

При сравнении эффективности влияния изученных вариантов применения $\text{rIL-1}\beta$ на скорость восстановления гематологических и цитохимических показателей после окончания фракционированного облучения было установлено, что существенной разницы в динамике общего числа лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов и активности внутриклеточной щелочной фосфатазы при использовании препарата в ходе радиационного воздействия или после его завершения не выявлялось. В случае курсового введения $\text{rIL-1}\beta$ в ходе фракционированного радиационного воздействия отмечалось более быстрое восстановление количества лимфоцитов, чем при использовании препарата после окончания облучения. Следует также отметить, что при обеих схемах применения $\text{rIL-1}\beta$ через 25 сут после окончания фракционированного радиационного воздействия наблюдалась полная нормализация содержания лимфоцитов, в то время как у животных, получавших вместо $\text{rIL-1}\beta$ физиологический раствор, в течение 45 сут после облучения все еще сохранялась выраженная лимфопения.

Таким образом, курсовое применение $\text{rIL-1}\beta$ в условиях фракционированного облучения позволяло существенно уменьшить выраженность лейкопического синдрома, предотвратить нарушения функциональной активности нейтрофилов, а также уско-

рить восстановление общего числа лейкоцитов, лимфоцитов и нейтрофилов в периферической крови.

Стимулирующее влияние препаратов IL-1 на лейкопоэз при миелодепрессии, индуцированной введением цитостатиков или проведением комбинированной химиолучевой терапии, описано ранее [2, 3, 8, 10]. Ускорение восстановления числа лейкоцитов в периферической крови авторы связывают, прежде всего, с выраженной гемопоэтической активностью данного препарата. Вероятно, этот механизм будет играть ведущую роль в реализации миелопротекторной и лейкостимулирующей активности IL-1 и в условиях длительного фракционированного облучения.

Показано, что при радиационном воздействии под влиянием IL-1 происходит как прямая, так и опосредованная активацией продукции эндогенных гемопоэтических ростовых факторов стимуляция пролиферации ранних клеток-предшественников в костном мозге и, как следствие, увеличение их числа [1, 6, 15]. Введение IL-1 позволяет в значительной степени уменьшить радиационно-индуцированную гибель стволовых клеток за счет предотвращения их апоптоза [13], а также инициирует синтез ферментов репарации, что, в итоге, приводит к ускорению процессов восстановления нарушенного вследствие облучения гемопоэза [11]. Определенную роль в проявлениях эффектов IL-1 при фракционированном облучении в высоких суммарных дозах могут играть и другие механизмы его действия, в частности, способность стимулировать иммунитет и неспецифическую резистентность организма [12], а также его протекторные свойства в отношении зрелых клеток циркулирующего пула периферической крови [5].

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о возможности и целесообразности курсового применения rIL-1 β для коррекции и восстановления количественных показателей периферической крови и цитохимических характеристик нейтрофилов (в частности, активности щелочной фосфатазы), нарушенных вследствие длительного фракционированного облучения в высоких суммарных дозах.

Выводы

1. Пятикратное внутрибрюшинное введение rIL-1 β по 1 мкг/кг в сут в ходе продолжающегося фракционированного облучения (0,5 Гр/сут, начало терапии при дозе 20 Гр) предотвращает дальнейшее снижение количества лейкоцитов в периферической крови и угнетение активности щелочной фосфатазы в нейтрофилах облучаемых крыс, а также ускоряет их восстановление после окончания радиационного воздействия.

2. Восстановление общего числа лейкоцитов, абсолютного количества нейтрофилов и лимфоцитов, нормализация активности щелочной фосфатазы в нейтрофилах крыс при курсовом применении rIL-1 β (внутрибрюшинно по 1 мкг/кг в течение 5 сут) после завершения фракционированного облучения в суммарной дозе 25 Гр происходят в более ранние сроки, чем у нелеченных животных.

Список литературы

1. Аксенова Н.В., Гребенюк А.Н., Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Сидоров Д.А., Тимошевский А.А. Радиопротекторная активность рекомбинантного IL-1 β в отношении клеток-предшественников гемопоэза // Мед. иммунология. – 2003. – Т. 5, № 5-6. – С. 621-624.
2. Гершанович М.Л., Кетлинский С.А., Филатова Л.В., Данова Л.А., Короленко В.О., Симбирцев А.С. Стимулирующее и протекторное влияние рекомбинантного интерлейкина-1 β (беталейкина) на лейкопоэз при химиотерапии злокачественных опухолей // Вопр. онкологии. – 1996. – Т. 42, № 6. – С. 13-18.
3. Гершанович М.Л., Филатова Л.В., Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Беталейкин (рекомбинантный интерлейкин-1 β человека) в профилактике и коррекции токсической лейкопении при комбинированной химиотерапии злокачественных опухолей // Вопр. онкологии. – 1998. – Т. 44, № 2. – С. 181-186.
4. Симбирцев А.С. Биология семейства интерлейкина-1 человека // Иммунология. – 1998. – № 6. – С. 9-17.
5. Тимошевский А.А., Гребенюк А.Н., Калинина Н.М. Реакции лейкоцитов человека на парентеральное введение интерлейкина-1 β и последующее облучение проб периферической крови *in vitro* // Мед. радиология и радиац. безопасность. – 2005. – Т. 50, № 2. – С. 5-17.
6. Dalmau S.R., Freitas C.S., Savino W. Radio- and chemoprotection of bone marrow cells by opposite cell cycle-acting cytokines // Leukemia Res. – 1997. – Vol. 21, № 1. – P. 93-99.
7. Dinarello C.A. The biological properties of interleukin-1 // Eur. Cytokine Netw. – 1994. – Vol. 5, № 3. – P. 517-531.
8. Dorie M.J., Kallman R.F., Cebulski-Wasilewska A. Interleukin-1 modification of the effects of cyclophosphamide and fractionated irradiation // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 1991. – Vol. 20, № 2. – P. 311-314.
9. Kaplow L.S. Leukocyte alkaline phosphatase cytochemistry: application and methods // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1968. – Vol. 155, № 3. – P. 911-928.

10. Laver J., Abdoud M., Casparetto C., Gallio A., Smith C., O'Reilly R.J., Moore M.A. Effect of IL-1 on hematopoietic progenitors after myelosuppressive chemoradiotherapy // *Biotherapy*. – 1989. – Vol. 1, № 4. – P. 293-300.
11. Neta R. Modulation of radiation damage by cytokines // *Stem. Cells*. – 1997. – Vol. 15, Suppl. 2. – P. 87-94.
12. Neta R. Modulation with cytokines of radiation injury: suggested mechanism of action // *Environ Health Perspect.* – 1997. – Vol. 105, Suppl. 6. – P. 1463-1465.
13. Rodriguez C., Lacasse C., Hoang T. Interleukin-1 β suppressed apoptosis in CD34 positive bone marrow cells through activation of the type I IL-1 receptor // *J. Cell. Physiol.* – 1996. – Vol. 166, № 3. – P. 387-395.
14. Stylianov E., Saklatvala J. Interleukin-1 // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 3, № 10. – P. 1075-1079.
15. Zucali J.R., Moreb J., Gibbons W., Alderman J., Suresh A., Zhang Y., Shelby B. Radioprotection of hematopoietic stem cells by interleukin-1 // *Exp. Hematol.* – 1994. – Vol. 22, № 2. – P. 130-135.

поступила в редакцию 31.08.2005

принята к печати 15.09.2005