

**Роль еритропоєтину та інших факторів у регуляції еритропоезу**

Маркевич В.Е., проф., д.м.н., Лобода А.М., лікар-інтерн,

Пилипець І.В., клін. орд.

Кафедра педіатрії №2 СумДУ

Гемопоез регулюється декількома глікопротеїновими гормонами і паракринними пептидами. Окрім еритропоєтину (ЕРО) до них належать тромбопоєтин, мієлоїдні колонієстимулювальні фактори (Г-КСФ, ГМ-КСФ, М-КСФ) та інтерлейкіни (ІЛ), які не тільки активують лімфоїдну систему, а й модулюють швидкість проліферації еритроїдних та мієлоїдних попередників [1].

Стимулятором утворення еритроцитів як у доношених, так і у недоношених дітей є ЕРО. Його секреція регулюється рівнем постачання тканин киснем, який залежить від ряду факторів. Такими є вміст кисню в альвеолярному повітрі, функція легень, середній виштовх, загальна киснева ємність крові (загальний вміст гемоглобіну) та здатність гемоглобіну зв'язувати кисень [2,3].

ЕРО займає центральне місце в регуляції еритропоезу. Він є фізіологічним регулятором продукції еритроцитів, відіграє важливу роль в пристосуванні цієї продукції до метаболічних потреб організму в кисні. За своєю біологічною дією ЕРО відповідає гормонам. Він виробляється в нирках і стимулює кістковий мозок. При максимальній стимуляції еритроїдний кістковий мозок може підвищити швидкість продукції еритроцитів в 6-8 разів [4,5,6].

ЕРО має унікальні властивості: для нього не характерна подібність з іншими білками плазми, в крові циркулює тільки одна його форма, імунореактивний ЕРО ідентичний біологічно активному ЕРО, продукція ЕРО контролюється на рівні його гена і не залежить від концентрації гормону в плазмі, для ЕРО не існує преформованих місць депонування, плазмовий кліренс його не залежить від концентрації в плазмі і від клітинності кісткового мозку, на рівень ЕРО не впливають ні стать, ні вік [7]. Найменша концентрація ЕРО відмічається у вечірній час, а найбільш висока - вранці [8,9].

Рівень ЕРО в плазмі може слугувати маркером тканинної оксигенації. Продукція ЕРО регулюється у вузьких межах, і рівень його в плазмі складає від 4 до 30 МОД/мл до тих пір, поки концентрація гемоглобіну не падає нижче 105 г/л, а гематокриту нижче 32% [6,9, 10,11].

Дія ЕРО відбувається завдяки рецепторам, які на своїй поверхні мають всі еритропоєтинзалежні клітини [12]. Зв'язування ЕРО з відповідними рецепторами запобігає апоптозу клітини [13].

В динаміці еритропоезу у плода працюють 3 види попередників: ранні еритроїдні бурстотвірні клітини (BFU-E), зрілі або пізні BFU-E і еритроїдні колонієтвірні клітини (GFU-E) [14].

BFU-E-попередники з дуже високим проліферативним потенціалом утворюють колонії, що мало залежать від рівня ЕРО, але потребують присутності інших ростових факторів [15,16]. Для CFU-E властивий менший проліферативний потенціал і абсолютна залежність від ЕРО [16]. У міру дозрівання плода зменшується кількість BFU-E і збільшується - CFU-E. Так, в другому триместрі вагітності кількість BFU-E в 3 рази вища, чим при народженні [15]. На думку деяких авторів [15], зрушення синтезу гемоглобіну в сторону дорослого типу пов'язано з типом еритропоезу: BFU-E утворюють еритроцити з Hb F і GFU-E, чутливі до ЕРО - Hb A.

За даними одних авторів, вміст ЕРО в крові плода стабільний протягом усієї вагітності [15], інші констатують збільшення його концентрації безпосередньо перед пологами [1]. За іншими даними, концентрація ЕРО в плазмі збільшується у міру зростання терміну вагітності, а реакція на нього кісткового мозку залежить від кількості заліза, яке надійде з сироватки крові [17].

Достовірно не встановлено і місце утворення ЕРО у плода, зрозуміло лише, що він не проходить через плаценту [2]. Найбільш вірогідним місцем утворення його у плода є печінка [8,15,18], що пояснює низьку залежність його утворення від гіпоксії [18]. Однак пологовий стрес значно підвищує вміст ЕРО в пуповинній крові. Це підтверджується порівнянням даних про його концентрацію в пуповинній крові при фізіологічних пологах і пологах шляхом кесарева розтину [1].

В клінічній практиці ЕРО вже застосовується у хворих з недостатністю нирок, що знаходяться на гемодіалізі [19], онкологічних хворих [20,21], недоношених новонароджених [2,22]. Аналіз клінічної літератури [22,23] свідчить про зростаючий інтерес до клінічної ефективності рл-ЕРО, пошуки оптимальних доз, шляхів та термінів введення. Дослідження [2,22,24] з високою достовірністю свідчать, що ЕРО-терапія зменшує потребу в трансфузіях еритромаси в лікуванні анемії.

Через високу вартість рекомбінантного людського еритропоєтину (рл-ЕРО) перспективним є використання гіперглікозильованих аналогів ЕРО ( Novel Erythropoiesis Stimulating Protein – NESP) і сполук негомологічних рлЕРО, які мають частину функціональних властивостей рлЕРО ( EPO - Mimetic Peptides) [25].

В останні роки з'явилися повідомлення про взаємний вплив клітин еритроциту і системи імунітету. Для клітин еритроїдного ряду і ЕРО властивий імуномодулюючий ефект. В свою чергу, цитокіни лімфоїдного і макрофагального походження впливають на гемопоєз взагалі і його еритроцитарний паросток зокрема [1,26].

Цитокіни — гетерогенна група низькомолекулярних глікопротеїнів, що секретуються клітинами багатьох типів і мають імунорегуляторні функції. Але цим не обмежується їх вплив. Вони виявляють широкий спектр властивостей: формування реакцій запалення та лихоманки, регуляція метаболічних процесів, гемопоєзу, забезпечення взаємозв'язку імунної системи з нервовою та ендокринною [27].

Лікарські препарати на основі цитокінів знайшли застосування в лікуванні хворих злюкисними новоутвореннями, аплазією кровотворення, різними видами імунопатології [28].

Саме тому, імуноцитокіни знаходяться в центрі уваги не тільки сучасної клінічної імунології, а й інших наукових дисциплін.

Досить мало вивченим, особливо клінічно, є питання впливу цих медіаторів імунної системи на гемопоєз та їх роль у розвитку анемії.

З літературних джерел відомо, що на проліферацію та напрямок диференціювання стовбурової кровотворної клітини впливають лімфоцити та їх продукти. При цьому ІЛ-3, ІЛ-11 виступають як позитивні, а ІЛ-1, інтерферони ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) та фактор некрозу пухлин (TNF  $\alpha$  і  $\beta$ ) як негативні регулятори еритропоєзу [27,29,30].

ІЛ-3 (молекулярна маса 28 кД)—синтезується Т-хелперами. За своїми властивостями є поліпоєтином. Він сприяє розвитку стовбурової клітини в напрямку різних кровотворних ростків (гранулоцитарно - макрофагального, еритроїдного, мегакаріоцитарного). ІЛ-3 діє синергічно з еритропоєтином (ЕРО) та відповідними колонієстимулюючими факторами [27,28,29,31]. Оскільки час напіврозпаду ІЛ-3 становить 2-4 хв., то, вірогідно, що він продукується Т-лімфоцитами безпосередньо в кістковому мозку, а не заноситься з лімфоїдних органів [30].

ІЛ-11 був відкритий як чинник супернатанта стромальних клітин кровотворного мікрооточення, що залишається після видалення з середовища ІЛ-6. In vivo ІЛ-11 посилює тромбоцито-, мієло- та еритропоєз [27]. ІЛ-11 діє на стовбурові кровотворні клітини і ранні попередники, потенціюючи дію інших факторів [32].

Існують дані про зв'язок між підвищеною продукцією одного з основних макрофагальних цитокінів -- ІЛ-1 з розвитком анемії [30]. ІЛ-1 має дві фракції  $\alpha$  і  $\beta$  по 17 кД кожна. Синтезується активованими Т<sub>1</sub>-хелперами, а також макрофагами,

фібробластами, В-клітинами, кератиноцитами, дендритними клітинами [29]. Ген, відповідальний за синтез ІЛ-1, розташований на 2 хромосомі [33]. В експериментах *in vitro* показаний стимулюючий вплив ІЛ-1 на проліферацію бурстутворюючих одиниць (BFU-E), та негативний – на ріст колонієутворюючих одиниць (CFU-E) [30]. ІЛ-1 діє синергічно з ЕРО в плані стимуляції росту ранніх еритроїдних попередників в кістковому мозку та селезінці. Завершальні стадії еритропоезу під впливом ІЛ-1 пригнічуються. Багаторазове введення рекомбінантного ІЛ-1 викликає значне зниження вмісту CFU-E і супроводжується розвитком анемії [30,34]. Його вплив на еритропоез підтверджується і клінічними даними. Так, анемія при раматоїдному артриті обумовлена пригніченням пізніх еритроїдних попередників за рахунок підвищеної продукції ІЛ-1 [30]. Введення ЕРО відмінняє інгібіторний ефект ІЛ-1 відносно росту CFU-E. В свою чергу індуквана ЕРО проліферація еритроїдних попередників відмінняється при додаванні ІЛ-1 *in vitro* [34,35].

Максимум активності ІЛ-1 спостерігається через 12-24 г. після стимуляції індукторами. До останніх належать: віруси, бактерії, дріжджі, спірохети, ендотоксини грамнегативних та пептидоглікани грампозитивних мікроорганізмів, комплекси АГ-АТ, С<sub>5а</sub> фракція комплементу, а також  $\gamma$ -інтерферон, ІЛ-2, ІЛ-3, вітамін Д<sub>3</sub> та індуктори системи цГМФ / цАМФ (аскорбінова кислота, серотонін) [37]. Під впливом ІЛ-1 Т-клітинна відповідь протікає по Т<sub>2</sub>-хелперному типу з утворенням ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13 [38,39], які можуть також прямо чи опосередковано впливати на еритропоез. ІЛ-1 сприяє продукції ПГЕ<sub>2</sub> та інтерферону. Пригнічують виділення ІЛ-1 глюкокортикоїди за рахунок стабілізації клітинних мембран макрофагів, а також ПГЕ<sub>2</sub> [37]. З цієї властивістю останнього, а також його впливом на продукцію ЕРО, може бути пов'язаний позитивний вплив ПГЕ<sub>2</sub> на еритропоез [34].

Схожий спектр дії у відношенні еритропоезу має фактор некрозу пухлин (TNF). Він також викликає еритросупресію *in vivo* та *in vitro* [30]. TNF має  $\alpha$  і  $\beta$ -фракції (молекулярна маса 17-50 кД), продукується моноцитами-макрофагами, Т-клітинами [29]. В присутності TNF $\alpha$  ІЛ-1 викликає супресію еритропоезу. Додавання рекомбінантного людського ІЛ-1 $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$  або TNF $\alpha$  на 24 години призводить до зниження рівня еритропоєтинової м-РНК та пригнічення продукції ЕРО в культурі гепатоцитів [40]. TNF є інгібітором росту поліпотентних попередників, а також колонієутворюючих клітин еритроїдної природи. Показано, що TNF пригнічує ріст BFU-E, CFU-E [40]. Для TNF властивий інгібіторний вплив на еритроїдні клітини шляхом зниження чутливості клоногенних еритробластних попередників до ЕРО і редукції числа CFU-E [35]. Крім того, TNF здатен індукувати синтез ІЛ-1, ІЛ-6 [41], що також може негативно впливати на еритропоез. Результати досліджень *in vitro* показують, що ІЛ-1 та TNF пригнічують експресію гена ЕРО в печінковій та нирковій тканинах [40].

Утворення TNF регулюється геном, розташованим на 6 хромосомі. Для низки антигенів гістосумісності I і II класів встановлений зв'язок з наростанням титру TNF. Зокрема, антиген В21 зумовлює схильність до частих респіраторних хвороб у дитинстві, В22—до гострої легеневої патології (гострий бронхіт, гостра пневмонія) в перші два роки життя [42]. Тобто, високий рівень TNF, з одного боку, може безпосередньо негативно впливати на еритропоез, а з іншого — викликати часті захворювання дихальних шляхів, що може сприяти розвитку анемії.

Встановлено, що в генезі анемії має значення зменшення чутливості еритроїдних попередників до ЕРО, обумовлене ІЛ-1 та TNF. Перший стимулює синтез Т-лімфоцитами  $\gamma$ -інтерферону, а другий – стромальні клітини кісткового мозку до синтезу  $\beta$ -інтерферону. Обидва інтерферони є потенційними супресорами ранніх еритроїдних попередників. Введення в середовище ЕРО відмінняє інгібіторний вплив інтерферонів [43].

Нейтралізація активності TNF знижує продукцію інших цитокінів. Тому він виступає в якості потенційної мішені для терапевтичного впливу. Антагоністами TNF можуть бути моноклональні антитіла анти- TNF, розчинний рецептор TNF, антагоніст рецептора IL-1, а також IL-10 [44].

Продукцію TNF і IL-1 пригнічують в порядку зменшення активності: фіноптин, 15-20% полівінілпіролідон, метотрексат, румалон. Вироблення IL-1 пригнічується також артепароном, реафероном, гепарином, мукосатом, а синтез TNF -- діметилсульфоксидом. Є дані, що продукцію IL-1 інгібують також циклофосфамід, нестероїдні протизапальні препарати, D-пеніциламін та циклоспорин А [45]. За даними [46] на синтез TNF $\alpha$  негативно впливає ібупрофен. Таким чином, можливе застосування деяких антицитокінових препаратів з метою лікування анемії.

Відносно впливу на еритропоез IL-4, IL-6, IL-10 маємо суперечливі дані. Ці цитокіни синтезуються в підвищеній кількості, якщо T-клітинна відповідь протікає по T<sub>2</sub>-хелперному типу [39].

IL-4 – глікопротеїн з молекулярною масою 12-20 кД. Він модулює проліферацію та диференціювання різних гемопоетичних клітин, пригнічує секрецію інших цитокінів, вироблення інтерферону [27,28,41]. IL-4 пригнічує продукцію IL-1, IL-6, TNF $\alpha$  активованими макрофагами [47]. Як і IL-10, зменшує утворення IL-2, інтерферонів [48]. Можливо, за рахунок цього він позитивно впливає на еритропоез, але остаточні напрямки його дії не з'ясовані.

IL-6 має молекулярну масу 20-30 кД. Синтезується тими ж клітинами, що і IL-1 і, багато в чому, схожий з ним за біологічними властивостями [28,41]. До того ж, останній сприяє утворенню IL-6. Він активує T- і B-клітини, посилює синтез IL-2, IL-8 та TNF $\alpha$  [38,41]. За рахунок синергічної дії з IL-1 та TNF $\alpha$ , можливо, відіграє також негативну роль у еритропоезі. Деякі автори [34] вказують, що IL-6 стимулює еритропоез, впливаючи на ранні еритроїдні попередники. Механізм цього впливу є EPO -залежним.

В експериментах В.Слмана та співав. (1997рік) показано, що IL-6 інгібує продукцію EPO в нирках щурів, але підвищує експресію еритропоетинного гену в клітинах гепатоми [40].

IL-10 ( молекулярна маса 28-35 кД) – лімфокін, який є інгібітором більшості цитокінів, в тому числі IL-2, IL-3, TNF $\alpha$ , а також  $\alpha$ -, $\gamma$ - інтерферону [27,41]. В зв'язку з цим, остаточний характер впливу на еритропоез не зовсім зрозумілий. Оскільки він є антагоністом TNF $\alpha$  [44], можливо, за рахунок цього, позитивно впливає на еритропоез.

Виходячи з вищевикладеного, вивчення взаємозв'язку EPO і цитокінів у вагітних з анемією та їх новонароджених може розкрити нові ланки патогенезу анемії та шляхи її корекції.

## РЕЗЮМЕ

Стаття являє собою огляд сучасної літератури, присвяченої проблемі впливу еритропоетину та цитокінів на еритропоез. Висвітлено біологічні властивості EPO та його роль у регуляції еритропоезу. Вказано на перспективність лікування анемії гіперглікозильованими аналогами EPO та EPO- міметиками. Наведено характеристики цитокінів, що є позитивними (IL-3, IL-11) та негативними ( IL-1, TNF  $\alpha$  і  $\beta$ , інтерферони (  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )) регуляторами еритропоезу. Описано механізми впливу на еритропоез IL-4, IL-6, IL-10. Особливу увагу приділено препаратам, які мають антицитокінові властивості. Відмічено роль цитокінів в патогенезі анемії та можливість її корекції шляхом застосування вищезгаданих препаратів.

Ключові слова: анемія, еритропоетин, негативні регулятори, інтерлейкіни.

## РЕЗЮМЕ

Статья представляет собой обзор современной литературы, посвященной проблеме влияния эритропоэтина и цитокинов на эритропоэз. Освещены биологические свойства ЕРО и его роль в регуляции эритропоэза. Указано на перспективность лечения анемии гипергликозилированными аналогами ЕРО и ЕРО - миметиками. Приведены характеристики цитокинов, которые являются положительными (IL-3, IL-11) и отрицательными (IL-1, TNF  $\alpha$  i  $\beta$ , интерфероны ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )) регуляторами эритропоэза. Описаны механизмы влияния на эритропоэз IL-4, IL-6, IL-10. Особенное внимание уделено препаратам, имеющим антицитокиновое действие. Отмечена роль цитокинов в патогенезе анемии и возможность ее коррекции путем использования вышеупомянутых препаратов.

Ключевые слова: анемия, эритропоэтин, негативные регуляторы, интерлейкины.

## SUMMARY

The article presents a review of modern literature, denoted problem of influence of erythropoietin and cytokines on erythropoiesis. Refreshed biological characteristics EPO and its role in regulation of erythropoiesis. Specified on perspective treatments of anemia by Novel Erythropoiesis Stimulating Protein – NESP and EPO - Mimetic Peptides. Brought features of cytokines, which are positive (IL-3, IL-11) and negative (IL-1, TNF  $\alpha$  i  $\beta$ , interferon's ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ )) regulators of erythropoiesis. Described mechanisms of influence on erythropoiesis IL-4, IL-6, IL-10. Especial attention spared to preparations, having anticytokinic action. Noted role a cytokines in pathogenesis of anemia and possibility to its correction by using the abovementioned preparations.

Key words: anemia, erythropoietin, negative regulators, and interleukines.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Клиническое применение эритропоэтина // Педиатрия. - 1997. - № 4. - С. 83-86.
2. Морщакова Е.Д., Дмитриев Е.А., Борисова И.П. Анемия недоношенных и эритропоэтин // Педиатрия. - 1997. - № 4. - С. 49-53.
3. Noerg B. Pointers in practical pharmacology; Recombinant human erythropoietin (1996) // Neonat. Network. - Vol. 15. - P. 51-54.
4. Spivak J.L Serum immunoreactive erythropoietin in health and disease // J. Perinat. Med. - 1995. - Vol. 23. - P. 13-17.
5. Фишер Дж. Эритропоэтин: механизмы гипоксической регуляции // Гематология и трансфузиология. - 1997. - Т.1. - № 1. - С.12-22.
6. Adamson J.W. Erythropoietin: In vitro and in vivo studies of regulation of erythropoiesis // Schweiz. med. Wschr. -1988.- Vol. 118. - № 42. - P. 1501-1506.
7. Powers J.S. Erythropoietin response to anemia as a function of age // Eur.S. Pediatr. – 1991. – Vol.39. – P. 30-32.
8. Павлов А.Д. Эритропоэтин: достижения и перспективы // Гематология и трансфузиология. - 1997. - Т. 42, № 1. - С. 25-28.
9. Jelkmann W. Erythropoietin: Structure, control of production // Physiol. Rev. - 1992. - Vol.72. - P. 449-456.
10. Shannon K., Mentrer W.C., Abels R.I., Freeman P.etal. Recombinant human erythropoietin in the anemia of prematurity: Results of a plasebo controlled pilot study // Pediatrics. – 1991. – Vol. 118. – P. 949-955.
11. Ермоленко В.М., Николаев А.Ю. Эритропоэтин: биологические свойства и применение в клинике // Терапевтический архив. – 1990. – Т. 62, № 11. – С. 141-145.

12. D'Andrea A. D., Lodish H.F., Wong G.G. Expression cloning of murine erythropoietin receptor // Cell. – 1989. – P. 277-285.
13. Koury M.J., Bondurant M.C. The maintenance by erythropoietin of viability, proliferation and maturation of murine erythroid precursor cell // J. Cell. Physiol.-1988.-Vol. 137. – P.65.
14. Владимирская Е.Б., Володин Н.Н. Румянцева А.Г. Регуляция кроветворения и иммуногенеза в перинатальном периоде // Педиатрия. - 1997. - № 7. – С.76-83.
15. Emerson S.G., Thomas S. Developmental regulation of erythropoiesis by hematopoietic growth factors: Analysis on populations of BFU-E from bone marrow, peripheral blood and fetal liver // Blood. – 1989. – Vol. 74. - № 1. – P. 49-55.
16. Natan D. Globin gene expression and hematopoietic Differentiation. – New York, 1983. – P. 365-378.
17. Петров С.И. Физиология и патофизиология обмена железа. - Л.: Медицина, 1982. - 162с.
18. Ohls R.K., Li Y., Trautman M.S. Erythropoietin production by macrophages from preterm infants: implications regarding the cause of the anemia of prematurity // Pediatrics. – 1991. Vol.13. - P.109.
19. Casati S., Passerini P., Campise M.R. Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis // Brit. Med. J. - 1987. - Vol. 295. - P. 1017 - 2000.
20. Newrussian M.R., Kasper C., Oberhoff C. Erythropoietin in Cancer supportive Treatment. - New York, 1996 - P. 13-34.
21. Волкова М.А., Ширин А.Д. Эритропоэтин в лечении анемии при онкологических заболеваниях // Гематология и трансфузиология. - 1997. - Т. 42, № 6. - С. 33-34.
22. Пясецька Н.М. Рання анемія недоношених: досягнення та проблеми // Педіатрія, акушерство і гінекологія.-1999.-№3.-С. 40-43.
23. Майданник В.Г., Маркевич В.Е., Лоза С.Н., Пилипець І.В. Значення еритропоєтину в патогенезі ранньої анемії у дітей // ПАГ. - 2000. - № 2. - С. 22-24.
24. Goodhough L.T., Monk T.G., Andriola G.L. Erythropoietin therapy // New Engl. J. Med. - 1997. - Vol. 336 (13). - P. 933-938.
25. Скобин В.Б., Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Патофизиология и фармакология эритропоэтина и других гемопоэтических ростовых факторов ( Краткий отчет о 5-й Международной конференции, 1-3 июня 2000 г., Любек, ФРГ)// Гематология и трансфузиология.-2001.-т.46, №1.- С.43.
26. Громыкина Н.Ю., Козлов В.А. Роль макрофагов во взаимодействии иммунной и эритроидной систем при формировании иммунного ответа // Иммунология. - 1997. - № 1. - С.25-27.
27. Брискин Б.С., Савченко З.И., Хачатрян Н.Н., Некрасова Н.И. Значение иммуноцитокинного статуса и глюкокортикоидной иммуносупрессии при перитоните// Международный медицинский журнал.- 1998.-№3. – С.81-84.
28. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. Иммуноцитокины и локальная иммунокоррекция// Иммунология.- 1995.- №1.- С.4-7.
29. Ярилин А.А. Регуляция лимфокинами созревания лимфоцитов// Иммунология.- 1987.- №4.- С.5-14.
30. Козлов В.А., Колесникова О.П., Сухенко Т.Г. и др. Состояние эритропоэза и продукция интерлейкина-1 у мышей с РПТХ-индуцированным иммунодефицитом и иммунокомплексным гломерулонефритом// Иммунология.- 1995.- №1.- С.36-38.
31. Ботвиньева В.В. Роль субпопуляций Т-лимфоцитов и лимфокинов в иммунном ответе// Педиатрия, акушерство і гінекологія.- 1998.-№4.- С.106-108.
32. Румянцев Е.Б., Румянцев А.Г. Роль ростовых факторов в регуляции кроветворения// Гематология и трансфузиология.-2000.-т.45, №6.- С.4-8.

33. Петров Р.В., Павлюк А.С., Ковальчук Л.В. и др. Интерлейкинзависимые иммунодефициты человека // Иммунология. - 1987. - №4. - С.20-24.
34. Громыхина Н.Ю., Козлов В.А. Роль макрофагов во взаимодействии иммунной и эритроидной систем при формировании иммунного ответа // Иммунология. - 1997. - №1. - С.25-27.
35. Орловская И.А., Шкловская Е.В., Козлов В.А. Негативные регуляторы гемопоэза. Гомеостатическая роль формирования взаимоотношений между гемопоэтической и иммунной системами // Иммунология. - 1996. - № 5 - С. 8-13.
36. Громыхина Н.Ю., Козлов В.А. Эритропоэтинзависимые механизмы действия регуляторных факторов макрофагального происхождения на кроветворную и иммунную системы // Иммунология. - 1997. - № 1. - С. 27-30.
37. Козлов В.А., Громыхина Н.Ю. Интерлейкин-1: роль в иммунитете // Иммунология. - 1987. - № 4. - С. 24-30.
38. Николаенко В.Б., Омельченко Л.И. Современные представления о патогенезе ювенильного ревматоидного артрита // Украинський медичний часопис.-1998.- №6(8).-С.5-9.
39. Smolen J.S., Tohidast-Akrad M., Gal A. et al. The role of T-lymphocytes and cytokines in rheumatoid arthritis // Scand. J. Rheumatol.-1996.- Vol. 25.-P. 1-4
40. Елкман В., Фандрей Я., Пагел Х. Ингибирование продукции эритропоэтина противовоспалительными цитокинами // Гематология и трансфузиология. - 1997. - т. 42, №1. - С. 16-19.
41. Зими́на Н.В., Лопухин Ю.М., Арион В.Я. Кожа как иммунный орган: клеточные элементы и цитокины // Иммунология. - 1994. - № 1. - С. 8-13.
42. Джумагазиев А.А., Воробьев А.А., Афанасьев С.С. и др. Ассоциация антигенов системы HLA классов I и II с интенсивностью продукции ФНО $\alpha$  у новорожденных // Иммунология. - 1993. - № 2. - С. 24-25.
43. Павлов А.Д, Морщакова Е.Ф. Синдром неадекватной продукции эритропоэтина при анемии // Гематология и трансфузиология. - 1997. - Т. 44, № 3. - С. 30-35.
44. Feldmann M., Brennan F.M., Elliot M. Et al. TNF alpha as a therapeutic target in rheumatoid arthritis // Circ. Shock.- 1994.-Vol.43.-P.179-184.
45. Редайтене Э., Тамулявичене И. Влияние некоторых противоревматических препаратов на образование ИЛ-1 и ФНО $\alpha$  in vitro // Иммунология. - 1997. - № 3. - С. 28-30.
46. Блохин Б.М., Дубровина Е.С., Щербина А.Ю. и др. Клиническое значение фактора некроза опухоли // Гематология и трансфузиология. - 1995. - Т. 40, № 5. - С. 34-35.
47. Нестерова И.В., Колесникова Н.В. Цитокиновая регуляция и функционирующая система нейтрофильных гранулоцитов // Гематология и трансфузиология. - 1999. - Т. 44, № 2. - С. 43-47.
48. Ветра Я.Я., Иванова Л.В., Крейле И.Э. Цитокины // Гематология и трансфузиология. - 2000. - Т. 45, № 4. - С. 45-49.