

**ГИСТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА
БЕДРЕННЫХ КОСТЕЙ КРЫС ПОД ДЕЙСТВИЕМ КСЕНОГЕННОЙ
СПИНОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ В РАЗЛИЧНЫХ ВОЗРАСТНЫХ
ГРУППАХ**

Шаймарданова Л.Р., аспирант;

Пикалюк В.С., д-р мед. наук, профессор,

*Государственный университет «Крымский государственный
медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь*

Завдяки дослідженням учених ксеногенна спинномозкова рідина (КСМР) розглядається як можливий субстрат для виробництва потужного адаптогена біологічного походження. Одним з показових досліджень є вивчення морфофункціональних змін кісткового мозку (КМ) як центрального органа гемопоезу та імуногенезу. Гістоморфологічні зміни, що відбуваються в результаті введення КСМР, свідчать про переважання двох векторів впливу КСМР: розростання гемопоетичної тканини і кісткової тканини за рахунок катаболізму жовтого КМ. Проксимальний епіфіз активніше реагує на гормони і біологічно активні речовини КСМР, стимулювальні зростання в періоди активізації росту, тоді як в періоди активізації розвитку всі зони кістки реагують однаково. Періодизація переважного зростання і переважного розвитку, контролювана епігенетичним чинником, обумовлює різний ефект взаємодії ліквору донора з організмом реципієнта, який можливо модулювати за допомогою дози і кратності введення КСМР.

Ключові слова: кістковий мозок, спинномозкова рідина, експериментальна анатомія.

Благодаря исследованиям ученых ксеногенная спинномозговая жидкость (КСМЖ) рассматривается как возможный субстрат для производства мощного адаптогена биологического происхождения. Одним из показательных исследований является изучение морфофункциональных изменений костного мозга (КМ) как центрального органа гемопоэза и иммуногенеза. Гистоморфологические изменения, происходящие в результате введения КСМЖ, свидетельствуют о преобладании двух векторов влияния КСМЖ: разрастании гемопоэтической ткани и костной ткани за счет катаболизма желтого КМ. Проксимальный эпифиз активнее реагирует на гормоны и биологически активные вещества КСМЖ, стимулирующие рост в периоды активизации роста, тогда как в периоды активизации развития все зоны кости реагируют одинаково. Периодизация преимущественного роста и преимущественного развития, контролируемая эпигенетическим фактором, обуславливает различный эффект взаимодействия ликвора донора с организмом реципиента, который возможно модулировать с помощью дозы и кратности введения КСМЖ.

Ключевые слова: костный мозг, спинномозговая жидкость, экспериментальная анатомия.

Уже в течение века внимание исследователей привлекает спинномозговая жидкость (СМЖ), которая является ценной биологической средой нервной системы и обладает уникальными иммунобиологическими свойствами [1, 2]. Первоначально изучались состав и биологические свойства аллогенной СМЖ, инфузии которой доказывали ее высокую эффективность при коррекции различных патологических состояний; в дальнейшем стали применять и ксеногенную СМЖ [3, 4], преимущественно от крупного рогатого скота, как наиболее близкую по составу к СМЖ человека [5]. В экспериментах было доказано отсутствие тератогенных, эмбриотоксических свойств КСМЖ, а также иммунопатологических реакций после введения КСМЖ

[6, 7, 8]. Доклинические исследования по изучению свойств ксеногенной спинномозговой жидкости (КСМЖ), которая рассматривается как возможное сырье для производства нового иммунобиологического препарата, проводятся *in vivo* в Крымском государственном медицинском университете им. С.И. Георгиевского на базе кафедры нормальной анатомии человека [8]. Одним из показательных исследований является изучение морфофункциональных изменений костного мозга как центрального органа гемопоэза и иммуногенеза под действием КСМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Спинномозговую жидкость получали субокципитальной пункцией от лактирующих коров в стерильную полузакрытую систему по методу [10], проводили через бактериальные фильтры «Миллипор» и запаивали в ампулы. Для эксперимента были отобраны белые крысы линии Вистар обоих полов 4 возрастных категорий: новорожденные, неполовозрелые (инфантильные), половозрелые (молодой репродуктивный возраст) и животные предстарческого возраста, обозначенные римскими цифрами I, II, III, IV соответственно. КСМЖ вводили однократно, трехкратно и десятикратно с интервалом в два дня. Материал для исследования – костный мозг забирали на седьмые и тридцатые сутки. В каждой серии эксперимента изменения показателей экспериментальных животных сравнивали с показателями контрольных животных того же пола, возраста, массы. После декапитации под эфирным наркозом выделяли обе бедренные кости и скальпелем освобождали от мягких тканей. Одну из бедренных костей фиксировали в 10% растворе формальдегида, декальцинировали, проводили через спирты и заливали в парафиновые блоки. Срезы толщиной около 5 мкм получали, используя санный микротом. На срезах, окрашенных гематоксилин-эозином, оценивали гистоархитектуру КМ в целом, общую гемопоэтическую активность, примерное соотношение миелоидных элементов КМ к эритроидным и общую патологию – неоплазию, воспаление, фиброз, некроз, сосудистые и стромальные повреждения. Методом соотношения площадей по Автандилову [11] в сериях контрольных и опытных животных различных возрастных групп определяли относительную площадь, занимаемую красным костным мозгом (ККМ), желтым (ЖКМ) и остеобластическим костным мозгом (ОКМ). Для этих целей применяли морфометрический комплекс, включающий микроскоп Olympus BX-41 с объективами: Plan 4x /-, Plan 10x x/0,25, Plan 40x x/0,65, /0,17, цифровой фотоаппарат Olympus C 5050Z, персональный компьютер, лазерный принтер SAMSUNG SCX-4200 с использованием программного обеспечения «Image-ProPlus». Все исследования проводились с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном обращении с животными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В контрольной группе животных в костном мозге, так же, как и в других тканях, различима строма и паренхима. Грубая строма представлена окружающей костной тканью – трабекулами, костными балками. Нежная строма образована ретикулярной тканью, жировыми клетками и сосудами. Паренхиму составляют гемопоэтические островки, содержащие клетки с I по VII класс на различных стадиях дифференцировки. Основной объем субметаэпифизарной зоны бедренных костей крыс раннего постнатального периода занимает ретикулярная ткань. Остеобластический костный мозг расположен монослоем в ячейках костной ткани. Красный костный мозг распознаваем по очагам гиперхромных клеток, обусловленных обилием эритробластических предшественников. У крыс контрольных групп в субметаэпифизарной

зоне бедренных костей преобладал остеобластический костный мозг. В ячейках вторичного мелкоячеистого губчатого костного вещества, наиболее развитого в эпифизах трубчатых костей, преобладал красный костный мозг. Диафиз заполнен ККМ, в котором встречаются одиночные адипоциты. У контрольных животных 1 группы через 7 дней от начала эксперимента ККМ занимает 25,93 % площади проксимального эпифиза (ПЭ), 60,15% диафизарной зоны (ДЗ) и 13,72% площади дистального эпифиза (ДЭ). ЖКМ занимал чрезвычайно малую площадь (0,20%) в ДЭ, а в ПЭ и ДЗ его относительная площадь (ОП) составляла 6,92% и 4,86%. ОКМ в ПЭ, ДЗ и ДЭ занимал ОП 61,73%, 0,05% и 20,20% соответственно.

У животных 1-й группы в результате однократной инфузии КСМЖ картина костного мозга на 7-е сутки резко меняется. На крупном плане заметно увеличение количества диффузно рассеянных адипоцитов по сравнению с контролем под этажом гемопоэтической ткани в субметаэпифизарной зоне. Кроме того, в данной группе на 7-е сутки эксперимента отмечалось уменьшение количества ретикулярной ткани, которая обнаруживалась в виде тонких розовых (оксифильных) прослоек. Вместе с тем отмечается сравнительно больше клеток эритроидного ряда, которые определяются по мелким темным очагам гиперхромных клеток. У опытных животных в 1-й группе через 7 дней после введения КСМЖ, ОП ККМ в ПЭ выросла до 37,30%, что на 11,37% выше, чем в контрольной группе того же возраста. В ДЗ ОП ККМ составила уже 65,64%, что превышает контрольный показатель на 5,49%, а ДЭ – 16,86%, т.е. на 3,14% больше значения в контроле. ОП ЖКМ в ПЭ несколько увеличилась – с 6,92% до 8,41%, а в ДЗ, напротив, уменьшилась с 4,87% до 0,03%. В ДЭ ОП ЖКМ уменьшилась на 0,1% и составила 0,1%. ОП ОКМ неизменно уменьшалась и в ПЭ, ДЗ и в ДЭ, составляя 42,55%, 0,02% и 19,01% соответственно, что на 19,18%, 0,03% и 1,19% меньше тех же показателей в контроле. При однократном введении КСМЖ животным 1-й группы через 30 дней от начала эксперимента наблюдалось еще более резкое уменьшение количества адипоцитов как в проксимальном эпифизе, так и в полости диафиза. Наблюдалось уменьшение относительной площади ЖКМ, ОКМ и увеличение ККМ в сравнении с контролем. В результате однократного введения КСМЖ на 30-е сутки эксперимента ОП ККМ по зонам составляла 39,77%, 72,86% и 69,15% соответственно зонам ПЭ, ДЗ и ДЭ, что превышает те же показатели в контроле на 21,99%, 8,11% и 7,41%. ОП ЖКМ, напротив, значительно уменьшилась во всех зонах на 30,96%, 9,51% и 8,36% в сравнении с контрольными значениями. ОКМ также значительно уменьшался на 1,26% в ПЭ, на 4,16% в ДЭ, и практически исчезал в ДЗ, снижаясь до значения 0,70%. Данные результаты свидетельствуют о доминирующем разрастании гемопоэтической ткани в результате введения КСМЖ животным 1-й группы. ЖКМ и ОКМ, напротив, показали тенденцию к уменьшению площади во всех трех рассматриваемых зонах кости – ПЭ, ДЗ, ДЭ. Привлекает внимание увеличение ОП костной ткани – за счет утолщения компактного слоя и уменьшения ОП костных трабекул.

Во II группе у контрольных животных отмечалось наличие ЖКМ диффузно рассеянного в ПЭ и ДЭ, а в ДЗ – в виде небольших очагов. Гемопоэтическая ткань плотная, заметны гиперхромные очаги эритропоэза на фоне окружающей ретикулярной ткани. В данной группе у контрольных животных через 7 дней от начала эксперимента ОП ККМ по зонам ПЭ, ДЗ и ДЭ составляла 12,56%, 64,75% и 61,74% соответственно. ЖКМ занимал в тех же зонах площадь 25,74%, 18,62% и 10,51%, а ОКМ – 23,82%, 2,11% и 7,60% соответственно. В результате трехкратного введения КСМЖ во 2-й группе на 7-е сутки эксперимента

наблюдались обеднение клетками проксимального эпифиза, а также утолщение костных трабекул, окруженных преимущественно ОКМ. Адипоцитов немного. В дистальном эпифизе, несмотря на обилие адипоцитов, доминирует ККМ. В результате трехкратной инфузии КСМЖ во второй группе ОП ККМ прогрессивно увеличивается от ПЭ к ДЭ, составляя 16,62%, 78,03% и 66,25% по зонам ПЭ, ДЗ, ДЭ соответственно, что превышает те же показатели в контроле на 4,06%, 13,28% и 4,51%. ОП ЖКМ значительно уменьшается во всех трех зонах на 25,38%, 11,83% и 8,99% соответственно. ОКМ значительно увеличился в площади в области ПЭ – с 23,82% до 59,82% и уменьшился в ДЗ на 2,08%, в ДЭ на 0,85%. При этом обращает внимание увеличение костной составляющей общей площади – ОП компактного вещества и трабекул в сравнении с контролем. На 30-е сутки эксперимента эти изменения становятся очевидными. Возрастает количество адипоцитов в области проксимального эпифиза. Дистальный эпифиз, напротив, реагирует на введение КСМЖ бурным разрастанием гемопоэтической ткани даже в перихондральной зоне. После десятикратного введения КСМЖ очевидно вытеснение ККМ из ПЭ в зоны ДЗ и ДЭ. В опытной группе ОП ККМ в ПЭ уменьшилась на 2,35% в сравнении с контролем, а в ДЗ и ДЭ увеличилась на 10,75% и 1,33% соответственно. ОП ЖКМ значительно снижалась во всех трех зонах - на 17,81%, 11,07% и 8,94%. Значение ОП ОКМ в ПЭ возросло на 1,65%, однако в зонах ДЗ и ДЭ отмечали тенденцию к уменьшению занимаемой площади на 2,76% в ДЗ и 1,64% в ДЭ. Полученные результаты в данной группе отражают процессы активации гемопоэза во всех трех зонах – ПЭ, ДЗ и ДЭ, катаболизма ЖКМ и увеличения площади костной ткани.

В III группе у контрольных животных наблюдалось разрастание ЖКМ во всех отделах бедренных костей. Особенно заметны очаги ЖКМ, имеющие тенденцию к слиянию в ДЗ. В данной группе максимум ОП ККМ приходится на ПЭ – 33,29%. В ПЭ и ДЭ его ОП значительно ниже – 13,66% и 30,06% соответственно. ЖКМ преобладает в ДЗ – 39,23%, в ПЭ и ДЭ его значения составляют 20,75% и 28,77%. ОП ОКМ во всех зонах меньше 0,01%. После трехкратного введения КСМЖ животным III группы на 7-е сутки эксперимента отмечали резкое увеличение площади гемопоэтической ткани в диафизарной зоне. ККМ гиперхромный, что очевидно связано с преобладанием эритропоэтических островков. По сравнению с контролем адипоциты желтого костного мозга расположены более рыхло, мелкие очаги ЖКМ рассеяны. В области диафиза наблюдали явное утолщение компактного вещества кости. В проксимальном эпифизе отмечали обеднение ККМ, несмотря на его преобладание. Соотношение эритроидной составляющей к миелоидной сохранено и составляло примерно 1:4. Выражено разрастание ретикулярной ткани. В результате трехкратного введения КСМЖ у животных этой группы увеличивается ОП ККМ в ПЭ, ДЗ и ДЭ на 3,82%, 25,78% и 40% выше соответствующих показателей контрольных групп. ЖКМ разрастается в ПЭ, занимая ОП 26,47%, что на 5,72% превышает контрольный показатель. В зонах ДЗ и ДЭ, напротив, отмечали снижение ОП ЖКМ на 32,05% и 27,72% в сравнении с контрольной группой. Обращают на себя внимание уменьшение ОП трабекул во всех зонах и увеличение ОП компактного вещества в ДЗ. К 30-му дню вся зона дистального эпифиза была заполнена активной гемопоэтической тканью. Адипоциты диффузно рассеяны в ККМ, костные трабекулы утолщенные, очаги ЖКМ мелкие и редко встречающиеся. После десятикратного введения КСМЖ в этой же группе наблюдается преобладание ККМ в ДЭ, где его ОП увеличилось до 63,80%, что на 33,86% больше того же показателя в контроле. В ПЭ отмечали снижение ОП ККМ на 20,57%, а в ДЗ, напротив, увеличение на 5,53% в сравнении с контролем. Особенно

выражено доминирование ЖКМ в ПЭ, где он занимает ОП 49,15%, что на 28,40% больше контрольного значения. Небольшое количество ЖКМ в ДЗ и ДЭ имеет тенденцию к исчезновению в результате многократного введения КСМЖ, занимая площадь 3,64% и 0,95% в соответствующих зонах. Эти показатели на 27,84% и 27,88% ниже тех же значений у контрольных животных. ОП ОКМ на 5,21% увеличена в ДЭ, в других зонах его количество незначительно. В целом у животных 3-й группы очевидными являются смещение гемопоэтической ткани в сторону ДЭ и разрастание там же трабекул. В ПЭ идет накопление ЖКМ, а в ДЗ, напротив, увеличение площади ККМ и костной ткани за счет катаболизма ЖКМ. Вгруппе, заметно увеличение ОП костной ткани.

В IV группе ККМ заполняет преимущественно ПЭ, значительно меньше его в ДЭ. В виде очагов ККМ встречался и в ДЗ. Адипоциты проксимального эпифиза – редкие, диффузно рассеянные, диафизы заполнены преимущественно желтым костным мозгом. Распределение ККМ по зонам ПЭ, ДЗ, ДЭ у контрольных животных 4-й группы выглядело следующим образом: 33,05%, 8,20%, 12,59% соответственно. Наибольшую площадь ЖКМ занимал в середине диафиза – 41,95%, меньше его в ДЭ – 22,72% и минимальное количество в проксимальном эпифизе – 5,96%. ОКМ представлен лишь в ПЭ, где его ОП составляла 0,99%, в остальных зонах его количество незначительно. На 7-е сутки эксперимента в результате трехкратного введения КСМЖ на гистологических срезах в ПЭ увеличивалось количество адипоцитов. В диафизах вместе с увеличением количества ККМ наблюдали разрастание ретикулярной ткани. Эритроидные островки многочисленны, представители остальных линий рассеяны. Очаговые скопления адипоцитов, наблюдавшихся в контроле, в данной серии эксперимента были расположены более солитарно. В ПЭ и ДЭ выделялись плотные утолщенные костные трабекулы, заполненные активной гемопоэтической тканью. ОП ККМ в ПЭ, ДЗ и ДЭ увеличивалась на 2,41%, 17,40% и 6,33% выше контрольных значений соответственно. При этом ОП ЖКМ увеличилась в ДЗ на 0,26%, уменьшилась в ПЭ на 2,03% и практически исчезла в ДЭ, снизив значение на 22,39% ниже контрольного за счет разрастания ККМ и утолщения костных структур кости. ОП ОКМ в результате воздействия КСМЖ в данной группе неизменно уменьшалась во всех группах. После десятикратного введения КСМЖ заметно увеличение общей площади красного КМ по сравнению с контролем. Общее количество ЖКМ резко и прогрессивно снижается от ПЭ к ДЭ, где он практически исчезает. Несмотря на это диффузно рассеянные адипоциты выявляются среди гемопоэтических клеток даже в ячейках первичной губчатой костной ткани. Одновременно с этими процессами уплотняется и расширяется костная ткань. В дистальном эпифизе в результате десятикратного введения КСМЖ также отмечаются уменьшение количества ЖКМ, разрастание ретикулярной ткани, что свидетельствует о процессах фиброза. Костные трабекулы утолщены, извитые и разросшиеся. Хотя островки эритропоэза в избытке, просматриваются и очаги, обедненные гемопоэтическими клетками и выполненные клетками стромы. ОП ККМ увеличилась на 12,25% в ПЭ, на 25,54% в ДЗ и на 24,07% в ДЭ в сравнении с контролем. В ПЭ, ДЗ и ДЭ отмечали снижение ОП ЖКМ на 3,40%, 26,91% и 25,81% ниже соответствующих контрольных значений. ОКМ занимал сравнительно малую площадь в контроле и незначительно снижал показатель ОП до 0,42%, 0,05% и 1,05% в исследуемых зонах, соответственно. Площадь костной ткани заметно увеличена.

Таким образом, с возрастом в норме в бедренных костях уменьшается количество красного остеобластического костного мозга и увеличивается количество желтого. В большинстве серий эксперимента на 7-е сутки

отмечали разрастание гемопоэтической ткани во всех зонах бедренной кости - ПЭ, ДЗ, ДЭ - в основном за счет уменьшения площади, занимаемой ЖКМ и ОКМ. Нельзя было не отметить изменения грубой стромы костного мозга – костной ткани, сопровождавшие все изменения соотношения ККМ: ЖКМ: ОКМ. Обращали внимание утолщение компактного вещества кости в тех же зонах и уменьшение ОП трабекул в ДЭ в большинстве серий. На 30-е сутки эксперимента данная тенденция усиливалась, наблюдали увеличение площади ККМ за счет катаболизма ЖКМ и ОКМ. Иную картину наблюдали на 30-е сутки эксперимента во 2-й и 3-й группах животных. В ПЭ происходили уменьшение площади гемопоэтической ткани и разрастание костной ткани, трабекул и компактного вещества.

ВЫВОДЫ

Изменения, происходящие в результате однократного, трехкратного и десятикратного введения КСМЖ, могут свидетельствовать о преобладании двух векторов влияния КСМЖ: разрастании гемопоэтической ткани и костной ткани за счет катаболизма ЖКМ, причем гемопоэз-стимулирующее влияние КСМЖ проявлялось более отчетливо во всех сериях эксперимента. Введение КСМЖ неоднозначно влияет на строму КМ в различные возрастные периоды. Проксимальный эпифиз активнее реагирует на гормоны и биологически активные вещества КСМЖ, стимулирующие рост в периоды активизации роста, тогда как в периоды активизации развития все зоны кости реагируют одинаково [12]. Периодизация преимущественного роста и преимущественного развития, контролируемая эпигенетическим фактором, обуславливает различный эффект взаимодействия СМЖ донора с организмом реципиента, который возможно модулировать с помощью дозы и кратности введения КСМЖ.

SUMMARY

HISTOMORPHOLOGIC CHANGES IN BONE MARROW OF RAT FEMURS EXPOSED FOR XENOGENOUS CEREBROSPINAL FLUID IN DIFFERENT AGE GROUPS

L.R. Shaymardanova, V.S. Pikaliuk,

Crimean State Medical University named after S.I. Georgiyevsky, Simferopol

Based on the investigations of scientists the xenogenous cerebrospinal fluid (XCSF) is considered a possible matter for the production of powerful adaptogen of biological origin. One of the evident proofs appeared a study of morphologic and functional changes of bone marrow (BM) as the central hemopoetic and immune organ.

Histomorphologic changes after XCSF exposure prove the predominance of two vectors in XCSF influence: spreading of hemopoetic tissue and bone tissue due to catabolism of yellow bone marrow. The proximal epiphysis react more actively affected by hormones and biologically active matters of XCSF in growth periods, while in development periods all bone regions react identically. The periods of growth and development controlled by genetic factor provide different effect of co-operation of donor's XCSF with the recipient body. That effect could be modulated by changing of dose and number of XCSF infusions.

Key words: *bone marrow, cerebrospinal fluid, experimental anatomy.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фридман А.П. Основы ликворологии. – Л.: Изд-во «Медицина», 1971. - 647 с.
2. Макаров А.Ю. Роль ликвора в нейрогуморальной регуляции физиологических функций / А.Ю. Макаров // Успехи физиологических наук.-1978.- Т. 9, № 4.- С.82-96.
3. Ажипа Я.И. Влияние цереброспинальной жидкости различного видового происхождения на трофическое и функциональное состояние органов и тканей и функциональное состояние и физиологическая активность цереброспинальной жидкости при нарушении

- трофической функции нервной системы / Я.И. Ажица, В. Топало // Физиология человека. - 1986. - Т. 12, № 4. - С. 531-552.
4. Цветанова Е.М. Ликворология: пер. с болг./ Е.М. Цветанова. - К.: Здоров'я, 1986. - 372 с.
 5. Ткач В.В. Нормальный химический состав и содержание некоторых биологически активных веществ в цереброспинальной жидкости крупного рогатого скота / В.В. Ткач, В.В. Ткач (мл.), В.В. Киселев //Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2004. - №3. - С.61.
 6. Ткач В.В. Определение тератогенных и эмбриотоксических свойств биопрепарата "Ликворин" / В.В. Ткач, А.В. Кубышкин, В.В. Ткач (мл.) //Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: сб. тр. Крым. мед. ун-та. — Симферополь, 1998. - Т. 134. - С. 89-95.
 7. Ткач В.В.(мл.). Влияние ксеногенной спинномозговой жидкости на клеточный иммунитет в эксперименте/ В.В. Ткач (мл.), В.В. Ткач, М.А. Кривенцов // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2006. - Т. 5, №2. - С.61-62.
 8. Ткач В.В.(мл.). Влияние ксеногенной спинномозговой жидкости на реакции гуморального иммунитета/ В.В. Ткач (мл.), В.В. Ткач, М.А. Кривенцов // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2006. - Т. 5, №2. - С.62.
 9. Ликвор как гуморальная среда организма / В.С. Пикалюк, Е.Ю. Бессалова, В.В. Ткач и др. — Симферополь: ИТ «Ариал», 2010. - 192 с.
 10. Патент 62850А, Україна. Спосіб одержання цільного лікворного препарату: патент 62850А Україна 7А61К35/24,А61К35/12. Ткач В.В., Адамєнь Ф.В., Лисенко В.В.та ін.; опубл. 15.12.2003, Бюл.№12. - 3 с.
 11. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. - М.: Медицина, 1990. - 384с.
 12. Gevers Evelien F.. Bone Marrow Adipocytes: A Neglected Target Tissue for Growth Hormone/ Evelien F. Gevers, Nigel Loveridge and Iain C. A. F. Robinson // Endocrinology. - 2002. - Vol. 143, N. 10. - P. 4065-4073.

Поступила в редакцию 15 марта 2010 г.