

Эритропоэз и остеогенез (II. Механизм угнетения эритропоэза при репаративном процессе в костной ткани)

Ранее [10, 11, 12] нами было показано, что наличие в организме развивающейся костной мозоли угнетает эритропоэз. Особенно наглядно торможение кроветворения проявлялось в условиях анемии, когда необходима его активация, т. е. тогда, когда в организме одновременно протекают два репаративных процесса. В ряде исследований других авторов [5, 16] также отмечено изменение кроветворения при восстановлении целостности кости. Однако механизм ингибции оставался неизвестным.

В этой работе приведены результаты исследования уровня биологически активных соединений в крови животных после перелома и их частность их к изменению кроветворения.

Методика

Опыты проведены на 386 крысах линии Вистар массой 180—200 г и 300 мышах линии СВА массой 25—30 г. Применены следующие модели: фенилгидрозиновая анемия (подкожное трехкратное введение фенилгидрозина по 20 мг/кг); закрытый перелом голени; экзартикуляция голени; гипоксическая стимуляция образования эритропоэтина (ЭП) при 0,4 атм в течение 18 ч. Подсчет эритроцитов производили в счетчике микрочастиц фирмы «Picoscale» (Венгрия), гемоглобин определяли гемиглобинцианидным методом на КФК-2МП, гематокрит — на микроцентрифуге МГЦ-3. Ретикулоциты считали в мазках, окрашенных методом суправитальной окраски бриллиантовым крезиловым синим. Уровень гормонов в плазме и сыворотке крови определяли радиоиммунным методом с использованием наборов реактивов: вазопрессин (набор BÜHLMANN LABORATORIES AG BASEL SWITZERLAND), трийодтиронин (РИО-Т₃-ПГ — Институт биоорганической химии АН БССР), адреналин и норадреналин (А и НА соответственно, набор «КАТЕХОЛ» фирмы «ХЕМАПОЛ», ПБТ, Чехословакия). Содержание серотонина (С) и гистамина (Г) в крови определяли хроматографическим методом [8], уровень ЭП — методом биотестирования на мышах с пострансфузионной полицитемией [2]. Результаты обработаны статистически с использованием критерия t Стьюдента и вычислением корреляционного коэффициента.

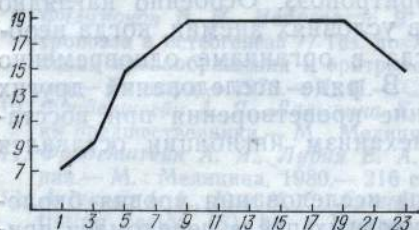
Результаты и их обсуждение

Хорошо известно, что основным регулятором эритропоэза является ЭП. Биотестированием в различные сроки после перелома определяли уровень ЭП (табл. 1). Начиная с 5—7-х суток, содержание ЭП в крови снижалось, на 13-е сутки было минимальным (вне пределов чувствительности метода), а к 30-м суткам вернулось к исходному. Это показывает, что обнаруженное ранее торможение кроветворения после перелома обусловлено снижением образования ЭП.

Для решения вопроса о механизме угнетения биосинтеза ЭП нами изучено влияние трехкратного введения плазмы крови (1,0 мл/100 г) животных, взятой в различные сроки после перелома, на эритропоэз анемизированных реципиентов (рисунок). Обнаружено, что начиная с 5-х и до 21-х суток не только снижается уровень ЭП в плазме крови, но она приобретает свойство активно тормозить эритропоэз реципиен-

тов: восстановление исходного значения показателей красной крови замедляется. Наиболее выражена ингибция под влиянием плазмы, взятой в срок с 9-х по 21-е сутки после перелома.

В различные сроки после перелома определяли содержание в крови некоторых гормонов и биологически активных веществ, которые могут так или иначе влиять на кроветворение или кровообращение (см. табл. 1). Содержание А и НА изменялось волнообразно, причем наблюдалась противоположная направленность изменения их уровней: так, например, начиная с 3—7-х суток снижалось содержание НА и,



Влияние плазмы крови животных с переломом костей голени (в динамике на восстановление показателей красной крови анемизированных реципиентов.

По оси абсцисс — сутки взятия плазмы у животных с переломом, по оси ординат — сутки восстановления содержания эритроцитов, гемоглобина, гематокрита у анемизированных реципиентов.

наоборот, повышалось содержание А; затем наблюдалась новая волна снижения содержания НА и повышения — А. Однако суммарный уровень этих гормонов изменялся незначительно. Концентрация трийодтиронина не изменялась весь период исследований ($P > 0,05$). Изменялось волнообразно содержание Г: после кратковременного увеличения оно в течение 2 нед было сниженным, а на 4-й неделе наблюдалась новая волна понижения концентрации Г в крови. Количество вазопрессина было несколько повышенным, однако, оно повышалось и у животных с удаленной голенью (табл. 2). В отличие от этого, содержание С у животных, начиная с 5-х и до 25-х суток наблюдения, резко (в 1,5—2,5 раза) повышалось. Причем у животных с удаленной голенью этого увеличения мы не отмечали (см. табл. 2).

Повышение концентрации свободного С в крови в те же сроки, что и появление ингибирующих эритропоз свойств плазмы, послужило основанием для исследования влияния С на эритропоз (табл. 3).

Таблица 1. Динамика содержания биологически активных веществ в крови крыс при зак

Вещество	До перелома	После					
		1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки	7-е сутки	9-е сутки	11-е сутки
Эритропозтин, МЕ	$0,268 \pm 0,005$ $P > 0,05$	$0,220 \pm 0,011$	Нет свед.	Нет свед.	$0,072 \pm 0,021$ $P < 0,001$	Нет свед.	Нет свед.
Серотин, ПГ/л	$33,046 \pm 1,060$ $P < 0,01$	$40,583 \pm 2,017$	$29,184 \pm 1,309$ $P < 0,05$	$54,267 \pm 2,997$ $P < 0,001$	$74,421 \pm 0,963$ $P < 0,0001$	$85,403 \pm 2,189$ $P < 0,0001$	$71,447 \pm 2,440$ $P < 0,0001$
Гистамин, ПГ/л	$10,799 \pm 1,689$ $P < 0,01$	$18,380 \pm 1,185$	$8,256 \pm 1,349$ $P > 0,05$	$5,029 \pm 1,228$ $P < 0,02$	$4,520 \pm 1,155$ $P < 0,02$	$6,653 \pm 0,911$ $P > 0,05$	$5,184 \pm 0,399$ $P < 0,01$
Адреналин, нмоль/мл	$0,221 \pm 0,040$ $P > 0,05$	$0,366 \pm 0,026$	$0,449 \pm 0,026$ $P < 0,002$	$0,801 \pm 0,055$ $P < 0,0001$	$0,752 \pm 0,125$ $P > 0,05$	$0,292 \pm 0,031$ $P > 0,05$	$0,225 \pm 0,186$ $P > 0,05$
Норадреналин, нмоль/мл	$0,539 \pm 0,074$ $P < 0,05$	$0,475 \pm 0,030$	$0,149 \pm 0,011$ $P < 0,001$	$0,145 \pm 0,011$ $P < 0,001$	$0,254 \pm 0,017$ $P < 0,01$	$0,387 \pm 0,040$ $P < 0,05$	$0,322 \pm 0,017$ $P < 0,02$
Вазопрессин, ПГ/мл	$10,483 \pm 0,924$ $P > 0,05$	$10,844 \pm 1,354$	Нет свед.	Нет свед.	$14,806 \pm 1,527$ $P < 0,05$	Нет свед.	Нет свед.
Трийодтиронин, нмоль/л	$3,581 \pm 1,119$ $P > 0,05$	$2,333 \pm 0,345$	Нет свед.	Нет свед.	$2,409 \pm 0,148$ $P > 0,05$	Нет свед.	Нет свед.

Примечание. Здесь и в табл. 2 число взятых в эксперимент животных составляет 7.

за-
взя-

кро-
мо-
ение
нчем
ней:
А и,

омом
ление
нных
ных с
вления
критя

олна
уро-
дти-
меня-
ения
лась
прес-
ивот-
ие С
1,5—
этого

что
о ос-
и. 3).

Серотонин в дозе 0,66 мг/кг (сопоставимой с уровнем в крови после перелома) вводили анемизированным реципиентам трижды, начиная с последних суток после введения фенилгидрозина (по той же схеме, что и введение плазмы животных с переломом). У анемизированных реципиентов восстановление эритронов (Э) запаздывало на 5—7 сут по сравнению с контрольными.

Изучение влияния С на образование ЭП было проведено в двух сериях. В первой интактным животным С по 0,66 мг/кг вводили трехкратно. Тестирование показало, что у них через сутки уровень ЭП снизился до $(0,014 \pm 0,014)$ МЕ, в то время как в контроле был $(0,264 \pm 0,008)$ МЕ ($P < 0,001$). Во второй серии изучали влияние С на образование ЭП в условиях стимуляции его биосинтеза гипоксической гипоксией. Перед помещением в барокамеру (0,4 атм в течение 18 ч) животным вводили С по 0,66 мг/кг (1-я группа). В барокамере находились также крысы с девятисуточным сроком перелома (2-я группа) и интактные (3-я группа). Сразу после пребывания в барокамере животных забивали и определяли уровень ЭП в плазме крови биотестированием на полицитемичных мышах. Введение С, так же как и наличие перелома, резко тормозило образование ЭП: 1-я группа — $(0,102 \pm 0,001)$, 2-я группа — $(0,108 \pm 0,011)$, 3-я группа — $(0,666 \pm 0,053)$ МЕ ($P < 0,001$).

Кроме того нами изучена ретикулоцитарная реакция на гипоксию у животных, которым серотонин вводили за 1 ч до помещения в барокамеру (1-я группа) и после пребывания в барокамере (2-я группа). На следующие сутки ретикулоциты в крови крыс контрольной группы (барокамера без введения С) составляли $(46,9 \pm 2,8)$ ‰, 1-й группы — $(37,1 \pm 1,2)$ ‰ ($P < 0,01$), 2-й группы $(84,25 \pm 2,6)$ ‰ ($P < 0,0001$).

В предыдущей работе показано, что наличие в организме регенерирующей костной ткани угнетает эритропоэз. Торможение эритропоэза связано именно с наличием костной мозоли, так как удаление голени не отражалось на кроветворении. Результаты настоящего исследования свидетельствуют, что угнетение эритропоэза обусловлено снижением образования ЭП (коэффициент корреляции между содержанием ЭП и выраженностью ингибирующего эффекта, о котором мы судили по сро-

крыс при 3-х сутках перелома ($M \pm m$)

По перелому									
11-е сутки	13-е сутки	15-е сутки	17-е сутки	19-е сутки	21-е сутки	23-е сутки	25-е сутки	30-е сутки	
Нет свд.	0	Нет свд.	Нет свд.	Нет свд.	$0,114 \pm 0,016$ $P < 0,001$	Нет свд.	Нет свд.	$0,256 \pm 0,007$ $P > 0,05$	
$71,447 \pm 2,44$ $P < 0,001$	$57,681 \pm 1,952$ $P < 0,0001$	$64,974 \pm 1,167$ $P < 0,0001$	$66,030 \pm 2,491$ $P < 0,0001$	$65,411 \pm 3,221$ $P < 0,0001$	$54,003 \pm 3,280$ $P < 0,001$	$46,697 \pm 1,210$ $P < 0,001$	$38,959 \pm 1,491$ $P < 0,02$	Нет свд.	
$5,184 \pm 0,39$ $P < 0,001$	$6,567 \pm 0,830$ $P > 0,05$	$8,497 \pm 1,429$ $P > 0,05$	$13,756 \pm 1,612$ $P > 0,05$	$6,427 \pm 0,696$ $P < 0,05$	$5,077 \pm 0,895$ $P < 0,02$	$6,043 \pm 0,983$ $P > 0,05$	$4,331 \pm 0,669$ $P < 0,01$	Нет свд.	
$0,225 \pm 0,18$ $P > 0,05$	$0,315 \pm 0,284$ $P > 0,05$	$0,402 \pm 0,043$ $P < 0,02$	$0,293 \pm 0,028$ $P > 0,05$	$0,404 \pm 0,028$ $P < 0,002$	$0,383 \pm 0,033$ $P < 0,01$	$0,334 \pm 0,019$ $P < 0,05$	$0,144 \pm 0,023$ $P > 0,05$	Нет свд.	
$0,322 \pm 0,01$ $P < 0,001$	$0,273 \pm 0,022$ $P < 0,01$	$0,344 \pm 0,019$ $P < 0,02$	$0,367 \pm 0,018$ $P > 0,05$	$0,172 \pm 0,013$ $P < 0,002$	$0,251 \pm 0,021$ $P < 0,002$	$0,278 \pm 0,018$ $P < 0,02$	$0,398 \pm 0,027$ $P > 0,05$	Нет свд.	
Нет свд.	$14,019 \pm 0,395$ $P < 0,02$	Нет свд.	Нет свд.	Нет свд.	$16,437 \pm 1,176$ $P < 0,01$	Нет свд.	Нет свд.	Нет свд.	
Нет свд.	$3,131 \pm 0,532$ $P > 0,05$	Нет свд.	Нет свд.	Нет свд.	$2,324 \pm 0,159$ $P > 0,05$	Нет свд.	Нет свд.	Нет свд.	

влияет 7.

ку восстановления эритронов у анемизированных реципиентов при введении плазмы крови животных с переломом, $r=0,994$). При этом торможение проявлялось в условиях интактного кроветворения, а также стимулированного фенилгидрозиновой анемией и гипоксией.

Таблица 2. Динамика концентрации вазопрессина (пг/мл) и серотонина (пг/л) в крови крыс при экзартикуляции голени ($M \pm m$)

Гормон	До экзартикуляции	После экзартикуляции			
		1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки	21-е сутки
Вазо-прес-син	10,483 $\pm$ 0,924	10,840 $\pm$ 0,624 P>0,05	13,041 $\pm$ 1,316 P>0,05	12,491 $\pm$ 0,781 P>0,05	14,110 $\pm$ 0,734 P<0,02
Серо-тонин	33,046 $\pm$ 1,060	38,125 $\pm$ 1,427 P<0,05	45,379 $\pm$ 2,017 P<0,001	39,581 $\pm$ 2,320 P<0,05	35,118 $\pm$ 1,244 P>0,05

В настоящее время еще нет полной ясности относительно тонких механизмов регуляции образования ЭП [17]. Биосинтез его в почках активируется различного рода гипоксическими стимуляциями [6, 15]. Нами еще в 70-е годы [9] высказано предположение о наличии в организме механизмов двойной регуляции выработки ЭП: кроме активатора (гипоксии) есть гуморальные ингибиторы его биосинтеза. Результаты, представленные в настоящей работе, заставляют обратить внимание на С, как на один из возможных ингибиторов образования ЭП. По крайней мере, достоверно установлено, что после перелома кости, в течение всего периода формирования костной мозоли, ее трансформации в кость, содержание С в крови повышено. Обнаружена корреляция ($r=0,844$) между содержанием С и выраженностью ингибирующего эффекта. Имеется также корреляция ($r=0,801$) содержания С с содержанием ЭП плазмы у животных с переломом. Содержание других изучаемых нами биологически активных соединений не коррелировало с выраженностью угнетения образования ЭП, и их изменение, вероятно, объясняется влиянием травмы или коррекцией отклонений в системе регуляции кровообращения в данной ситуации. Кроме того, показано, что само по себе введение С угнетало эритропоэз у анемизированных животных торможением синтеза ЭП как у интактных животных, так и у животных в условиях гипоксической гипоксии.

Нами был обнаружен и противоположный эффект С на эритропоэз: введение его после гипоксического воздействия резко стимулиро-

Таблица 3. Влияние введенного серотонина на скорость восстановления эритронов анемизированных животных

Исследуемый показатель	До введения фенилгидро- зина	После 3-кратного введения фенил- гидрозина	Трехкратное введение	
			сразу после введе- ния	9-е сутки
До перелома				
Число эритроцитов в 1 л крови, $\times 10^{12}$	8,02 $\pm$ 0,05	2,61 $\pm$ 0,11***	4,73 $\pm$ 0,19***	6,04 $\pm$ 0,34**
Гематокрит, %	49,00 $\pm$ 0,71	19,75 $\pm$ 0,85***	36,50 $\pm$ 0,65***	45,75 $\pm$ 0,75**
Число ретикулоцитов в 1 л крови, $\times 10^9$	148,35 $\pm$ 5,89	1079,11 $\pm$ $\pm 229,88$ ***	1961,59 $\pm$ $\pm 181,19$ ***	1317,31 $\pm$ $\pm 106,78$ ***
После перелом а				
Число эритроцитов в 1 л крови, $\times 10^{12}$	7,60 $\pm$ 0,41	3,70 $\pm$ 0,37***	3,06 $\pm$ 0,25***	3,81 $\pm$ 0,09***
Гематокрит, %	48,25 $\pm$ 0,75	24,50 $\pm$ 2,90***	22,75 $\pm$ 1,89***	26,50 $\pm$ 1,26***
Число ретикулоцитов в 1 л крови, $\times 10^9$	251,62 $\pm$ $\pm 14,48$	1663,17 $\pm$ $\pm 152,47$ ***	1263,40 $\pm$ $\pm 69,51$ ***	1361,39 $\pm$ 70,56***

Примечания: * P<0,05, ** P<0,01, *** P<0,001; число животных, взятых в эксперимент,

вало ретикулоцитарную реакцию. Спустя сутки, ретикулоцитоз был почти в 2 раза большим, чем при воздействии одной гипоксией. Известно [18], что наибольшее содержание ЭП в крови под влиянием гипоксии наблюдается непосредственно в период пребывания животных в барокамере. Поэтому более выраженный ретикулоцитоз при введении С после барокамеры свидетельствует о том, что при непосредственном действии на костномозговые клетки эритроидного ряда он выступает синергистом готового ЭП: ускоряет пролиферацию клеток и их дифференциацию. Вероятно, этим же объясняется нарушение соотношения между эритроблантами различной зрелости, обнаруженное нами после перелома [12].

Отмечено резкое снижение числа более зрелых эритробластов при повышенном содержании ранних форм именно в тот период, когда у животных начинает увеличиваться в крови содержание С. Если бы был лишь один дефицит ЭП, то происходила бы более равномерная убыль всех эритроидных элементов костного мозга.

Таким образом, можно полагать, что С оказывает двойной эффект на эритропоэз. С одной стороны, он тормозит образование ЭП, а с другой, — усиливает влияние готового ЭП на костномозговые клетки.

Безусловно, проведенные нами эксперименты еще не дают достаточного основания утверждать, что С оказывает прямое ингибирующее влияние на синтез ЭП в почках. Возможен и какой-то опосредованный механизм. Этот вопрос остается еще не решенным. Нуждается в дополнительном изучении и вопрос о специфичности связи обнаруженного нами эффекта на эритропоэз развивающейся костной мозоли, хотя весьма заманчивым является предположение о биологической целесообразности его. Ведь возможна конкуренция в костном мозгу за макрофаги, необходимые, с одной стороны, для формирования эритроидных островков, а с другой — для формирования и развития костной мозоли. В природных условиях в случае перелома и кровопотери более целесообразно обеспечить быстрее сращение кости, поэтому ослабление кроветворения можно, по-видимому, объяснить удовлетворением этой биологической целесообразности. Но известно, что содержание С в крови может повышаться и при ряде других состояний, когда, по мнению некоторых авторов [1, 13], он играет роль антистрессора. В таком случае едва ли целесообразно угнетение кроветворения, и необходимо признать побочность влияния С на эритропоэз. Сведения о развитии анемии при стрессе [14], опухолевых процессах [3], заболеваниях почек [7], при которых также увеличивается содержание серотонина в крови, косвенно свидетельствуют об универсальности обнаруженного

рованных реципиентов ($M \pm m$)

серотонина

е сутки	11-е сутки	13-е сутки	15-е сутки	17-е сутки	19-е сутки
До перелома (контроль)					
$7,54 \pm 0,34^{**}$		$8,05 \pm 0,06$	—	—	—
$48,25 \pm 0,63$		$49,75 \pm 0,25$	—	—	—
$906,27 \pm 59,13^{***}$		$618,79 \pm 64,43^{***}$	—	—	—
После перелома (опыт)					
$4,60 \pm 0,18^{***}$		$4,87 \pm 0,10^{***}$	$5,55 \pm 0,17^{***}$	$5,96 \pm 0,21^{**}$	$6,75 \pm 0,22$
$32,25 \pm 1,18^{***}$		$36,25 \pm 2,21^{***}$	$43,25 \pm 1,89^{*}$	$46,25 \pm 1,32$	$48,00 \pm 0,91$
$1065,56 \pm 24,30^{***}$		$863,72 \pm 30,78^{***}$	$610,44 \pm 73,63^{**}$	$495,73 \pm 33,42^{**}$	$444,24 \pm 4,02^{**}$

составляет 8.

нами угнетения серотонином образования ЭП. В то же время усиление серотонином действия тех небольших количеств ЭП, которые все же синтезируются в этих условиях, можно объяснить компенсаторной реакцией на данную ситуацию.

N. V. Stepanova, V. I. Filimonov

ERYTHROPOIESIS AND OSTEOGENESIS. II. THE MECHANISM OF ERYTHROPOIESIS INHIBITION DURING THE REPARATIVE PROCESS IN THE OSSEOUS TISSUE

The experiment on rats and mice has shown that the presence of a developing callus in the organism after fracture of the tubular bones inhibits erythropoiesis. Inhibition of erythropoiesis is due to delay of erythropoietin biosynthesis by serotonin. A problem on two-fold serotonin effect is under discussion: on the one hand, serotonin inhibits the erythropoietin formation and delays erythropoiesis, on the other hand, it intensifies the effect of ready erythropoietin on the developing bone marrow erythroid cells.

Medical Institute, Ministry of Public Health
of the Ukrainian SSR, Zaporozhie

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Болондинский В. К., Пастухов В. А. Адаптогенное значение серотонина у собак при выходе из экспериментального невроза // Журн. высш. нервн. деятельности им. И. П. Павлова.— 1987.— 37, № 4.— С. 734—740.
2. Гудим В. И., Сигалла П., Иванова В. С. и др. О методике биотестирования эритропоэтина на мышцах с полицитемией // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1979.— № 2.— С. 57—48.
3. Колб В. Г., Камышников В. С. Клиническая биохимия.— Минск: Беларусь, 1976.— С. 286—291.
4. Любовцева Л. А., Борисов А. В. Влияние серотонина на пролиферацию клеток красного костного мозга // Морфология и люминесцентная гистохимия.— Чебоксары, 1983.— С. 124—125.
5. Осипенко А. В., Никитенко Е. П. Особенности кроветворения и регенерации костной ткани при distractionном остеосинтезе // Физиол. журн.— 1984.— 30, № 4.— С. 450—454.
6. Павлов А. Д. Молекулярная структура регуляции эритропоэза // Гематология и трансфузиология.— 1988.— 33, № 5.— С. 12—16.
7. Потапов В. В. Концентрация серотонина в крови и активность гломерулонефрита // Врачеб. дело.— 1980.— № 1.— С. 62—63.
8. Степанова Н. В., Яремко Е. Е., Петренко В. В. Хроматографический метод определения серотонина и гистамина в одной пробе биологического материала // Лаб. дело.— 1989.— № 7.— С. 28—30.
9. Филимонов В. И. Механизм торможения эритропоэза ингибитором // Патол. физиология и эксперим. терапия.— 1972.— № 5.— С. 33—37.
10. Филимонов В. И., Недоспасов В. О. Взаимоотношение механизмов регуляции эритропоэза и остеогенеза // Тез. докл. Всесоюз. конф. по проблеме взаимодействия дыхания кроветворения и эритропоэза и их комплексной регуляции в норме и патологии.— Барнаул, 1978.— Часть II.— С. 38—39.
11. Филимонов В. И., Степанова Н. В. Гуморальный механизм взаимосвязи эритропоэза и остеогенеза // Тез. докл. XV Всесоюз. физиол. о-ва им. И. П. Павлова.— Кишинев, 1987.— С. 452.
12. Филимонов В. И., Недоспасов В. О., Степанова Н. В. Эритропоэз и остеогенез. I. Взаимодействие репаративных процессов костной и кроветворной тканей // Физиол. журн.— 1991.— 37, № 2.— С. 12—18.
13. Чурюканов В. В., Каспаров С. А. Об антиноцицептивном эффекте серотонина // Бюл. эксперим. биологии и медицины.— 1981.— 91, № 5.— С. 578—580.
14. Ястребов А. П., Юшков Б. Г., Большаков В. Н. Регуляция гемопоэза при воздействии на организм экстремальных факторов.— Свердловск: Наука, 1988.— 152 с.
15. Bauer Ch. Chemoreception of oxygen in the kidney and erythropoietin production // Mol. and cell aspects erythropoietin and erythropoiesis: Proc. NATO Adv. Res. Workshop.— Bad. Widshein.— 1987.— P. 311—327.
16. Macdougall L. G., Pettifor J. M., Patet J. M. Bone growth and haemopoiesis; steroid reversible anemia myelofibrosis and increased bone formation in a child // Brit. J. Haematol.— 1987.— 66, N 1.— P. 5—10.
17. Schuster S. J., Caro J., Erslev A. J. Erythropoietin current concepts and future prospects // Haematol. Pathol.— 1987.— 1, N 4.— P. 193—201.
18. Schuster S. J., Wilson J. H., Erslev A. J., Caro J. Physiologic regulation and tissue localization of renal erythropoietin messenger RNA // Blood.— 1987.— 70, N 1.— P. 316—318.

Запорож. мед. ин-т
М-ва здравоохранения УССР

Материал поступил
в редакцию 06.06.90