

Вплив холодового стресу на зміни кількості гемопоетичних стовбурових і лімфоїдних клітин у центральних і периферичних органах імунної системи

Я.-М.О. Семенова, В.М. Кирик, І.С. Нікольський, Г.М. Бутенко

ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАМН України», Київ;
e-mail: yanina-mariya@ukr.net

Досліджено вплив гострого холодового стресу на зміни вмісту гемопоетичних стовбурових клітин (CD34^{hi}MNC-клітин), лімфоцитів та гранулоцитів у центральних і периферичних органах імунної системи мишей. Показано, що через 24 год після відтворення стресу кількість CD34^{hi}MNC-клітин у кістковому мозку достовірно знижувалась на 13% і у селезінці на 45%. Одночасно на 21,9% знижувався вміст клітин у кістковому мозку. Також у крові суттєво на 62,5% зменшувалась кількість ретикулоцитів. Це все разом свідчить про пригнічення стресом кістково-мозкового кровотворення. На цьому фоні суттєво зростала кількість лейкоцитів у крові на 31,3%, що може розглядатися як типова стресова реакція. Значним було зниження вмісту клітин тимуса на 76,1% та селезінки на 53,4% із зростанням апоптозу серед тимоцитів у 8,7 раза, а серед спленоцитів у 2 рази. Кількість тимоцитів у фазах G0/G1 суттєво збільшувалась, а у фазі S і G2/M+S значно зменшувалась. Отримані результати свідчать, що розвиток гострого холодового стресу призводив до зменшення вмісту CD34^{hi}MNC-клітин у кістковому мозку та селезінці, а також до клітинної деплеції кісткового мозку, тимуса і селезінки, це ймовірно відбувається внаслідок перерозподілу і апоптозу певних клітин, що повинно істотно змінювати перебіг імунологічних процесів.
Ключові слова: холодовий стрес; імунна система; гемопоетичні стовбурові клітини; лімфоцити.

ВСТУП

Одним із ключових чинників розвитку гострого холодового стресу як і багатьох інших, визнається підвищена продукція глюкокортикоїдів, катехоламінів і деяких інших гормонів [1], дія котрих в основному спричиняє, хоча часто і не дуже тривалі, але глибокі порушення в імунній системі і викликає значний перерозподіл певних клітин по органам імунної системи.

Класичними проявами стресу є гормонзалежні зміни, які були виділені Сельє: гіпертрофія надниркових залоз, атрофія тимуса і виразкоутворення у шлунку [2], що спостерігалось у попередніх наших дослідженнях [3]. З боку імунної системи, крім атрофії тимуса, важливим і вираженим компонентом стресу є лейкоцитарна реакція, що насамперед

відзначається гранулоцитозом, але також і участю лімфоїдних клітин. Часові і кількісні зміни клітин окремих субпопуляцій у крові залежать, головним чином, від характеристик стресу, ступеня участі у ньому гормональних зрушень і стану нейроендокринної взаємодії [4, 5]. Особливості розвитку стресової реакції, у тому числі і при холодовому стресі, можуть суттєво впливати на імунологічну реактивність, формування імунопатології і тому всебічно вивчаються [6, 7].

Вважається, що основні зміни клітинної композиції в органах імунної системи при стресі зумовлені перерозподілом мігруючих клітин і вираженістю апоптотичних процесів, які здійснюються в кістковому мозку і тимусі [16-18]. Мабуть, вирішальну роль у формуванні особливостей клітинних стресових реакцій і індукції регенерації імунної

© Я.-М.О. Семенова, В.М. Кирик, І.С. Нікольський, Г.М. Бутенко

системи відіграють гемопоетичні стовбурові клітини (ГСК) - родоначальники всіх гемопоетичних клітин, в тому числі тих, що є структурно-функціональною основою імунної системи [11-13]. Але зазначені питання слабо вивчені, хоча зрозуміло, їх висвітлення буде корисним і в теоретичному і практичному аспектах.

Мета нашої роботи - вивчити вплив гострого холодового стресу на зміни вмісту ГСК і лейкоцитів різного походження в центральних і периферичних органах імунної системи мишей.

МЕТОДИКА

Експерименти проведено на самцях мишей лінії C57BL віком 6-8 тиж і масою 18-20 г з розплідника Інституту патології, онкології та радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України, які знаходились у стандартних умовах віварію. Всі експерименти проводили з дотриманням вимог статті 26 Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (від 21.02.2006 р.) та «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, які використовуються з експериментальною та іншою науковою метою» (Страсбург, 1986). Під час проведення експерименту всі тварини отримували збалансоване харчування та мали вільний доступ до води.

Гострий холодовий стрес індукували витриманням мишей при +4°C протягом 15 хв. Дослідних тварин розподілили на три групи: до 1-ї (контрольної) ввійшли інтактні тварини (n=28); до 2-ї і 3-ї груп миші, яких досліджували через 4 і 24 год після стресових реакцій (n=7) відповідно. Експеримент виконували за блоковим принципом. Проводили кілька окремих дослідів у кожному із яких було по 1-2 миші з 2-ї та 3-ї груп і по кілька контрольних тварин. Тому в результаті кількість мишей у 1-й групі значно переважала. Активність стресової реакції контролювали за розвитком через 24

год гіпотрофії тимуса і лейкоцитоза.

Фенотипування ГСК за маркером CD34 проводили з використанням моноклонального антитіла rat anti-mouse CD34 (PE), міченого флуорохромом фікоеритрином, згідно з рекомендаціями виробника (#C2386-02Q, «USBiological», США). Вимірювання проводили на лазерному проточному цитофлуориметрі BD FACSAria («Becton Dickinson», США) за допомогою програми BD FACS Diva 6.1.2. Протокол аналізу включав дискримінацію дебрісу та агрегатів клітин гейтуванням за шириною сигналу на детекторах прямого та бокового світлорозсіювання. При збудженні флуоресценції блакитним лазером з довжиною хвилі 488 нм визначали субпопуляції клітин з різним рівнем інтенсивності сигналу на каналі фікоеритрину (585/642 нм). Також проводили додаткове гейтування за параметрами прямого і бокового світлорозсіювання для ідентифікації клітин, які за морфологічними характеристиками відповідають мононуклеарам. Для аналізу підраховували як мінімум 100 тис. клітин на зразок. За рекомендаціями виробника і літературними даними за ГСК враховували мононуклеари з високою експресією CD34 (CD34^{hi}MNC-клітини).

Досліджували вміст клітин кісткового мозку, тимуса і селезінки, а також гематологічні показники, включаючи лейкоцитарну формулу і вміст ретикулоцитів у крові. Для визначення фаз клітинного циклу та апоптозу суспензію клітин забарвлювали розчином йодиду пропідію з додаванням цитрату натрію. Клітини аналізували методом проточної цитометрії. Для встановлення розподілу клітин за фазами клітинного циклу результатом аналізу є гістограми, на яких оцінюється частка клітин у ділянці, що відповідає гіпердиплоїдному набору хромосом. На гістограмі клітин, забарвлених йодидом пропідію, їм клітинам відповідає пік, що знаходиться справа від основного диплоїдного. При використанні спеціально розробленої програми (ModFit LT) вдається більш детально проаналізувати

цю ділянку і розрахувати частку клітин, що знаходяться в різних стадіях циклу. Досить визначити сумарний відсоток тетра- і «наволокетотетраплоїдних» клітин, який характеризує залучення в мітогенез клітин досліджуваної популяції.

Для оцінки апоптозу на цитограмі за прямим і бічним світлорозсіюванням визначали локалізацію лімфоцитів і оцінювали червону флуоресценцію пропідію йодиду для 10000 клітин, серед яких розраховували відсоток гіподиплоїдних клітин.

Отримані результати оброблені методами варіаційної статистики за допомогою програми Excell (MS Office XP). Для кількісних ознак розраховували середнє значення (М) та стандартну похибку середнього значення ($\pm m$). Використовували непараметричний критерій Мана-Уїтні (U) для виявлення достовірності відмінностей. У разі статистичного оцінювання значення $P < 0,05$ вважали вірогідними.

РЕЗУЛЬТАТИ

У результаті розвитку стресової реакції через 24 год у мишей очікувано спостерігався виражений лейкоцитоз [4] ($9,3 \pm 1$ щодо $6,7 \pm 0,6 \cdot 10^6/\text{мл}$ у контролі; $P < 0,05$), що формувався за рахунок одночасного підвищення кількості в крові лімфоцитів ($6,1 \pm 1$ щодо $4,1 \pm 0,3 \cdot 10^6/\text{мл}$; $P < 0,05$), гранулоцитів

($2,7 \pm 0,3$ щодо $2,2 \pm 0,2 \cdot 10^6/\text{мл}$) та незначного зниження моноцитів ($0,3 \pm 0,1$ щодо $0,4 \pm 0,1 \cdot 10^6/\text{мл}$). Відбувалося більш виражене, ніж через 4 год, зниження показників у кістковому мозку, тимусі і селезінці. Тому вміст гемопоетичних стовбурових клітин досліджували лише у тварин через 24 год після стресу. Кількість $\text{CD34}^{\text{hi}}\text{MNC}$ -клітин у периферичній крові мала тенденцію до підвищення, а у кістковому мозку і селезінці вона суттєво знижувалася, що може свідчити про мобілізацію $\text{CD34}^{\text{hi}}\text{MNC}$ -клітин із кісткового мозку і селезінки у периферичну кров (рис.1).

Число еритроцитів через 24 год після відтворення стресової реакції практично не змінювалось, а ретикулоцитів суттєво зменшувалася, що можна розцінювати як ознаку пригнічення еритропоезу (рис.2, а). Це припущення підтверджується і одночасним значним зниженням вмісту клітин кісткового мозку ($12,2 \pm 1,2$ щодо $15,5 \pm 0,6 \cdot 10^6/\text{стегнову кістку}$ у контролі; $P < 0,05$), що дає змогу говорити про його участь у розвитку мобілізаційного лейкоцитозу (див. рис. 2, б).

Підвищення кількості лімфоцитів і гранулоцитів у крові ймовірно здійснюється не тільки за рахунок міграції клітин із кісткового мозку. Можна припустити, що в процес залучаються селезінка і тимус, про що свідчить значне зниження числа клітин зазначених органів через 4 год і ще більше

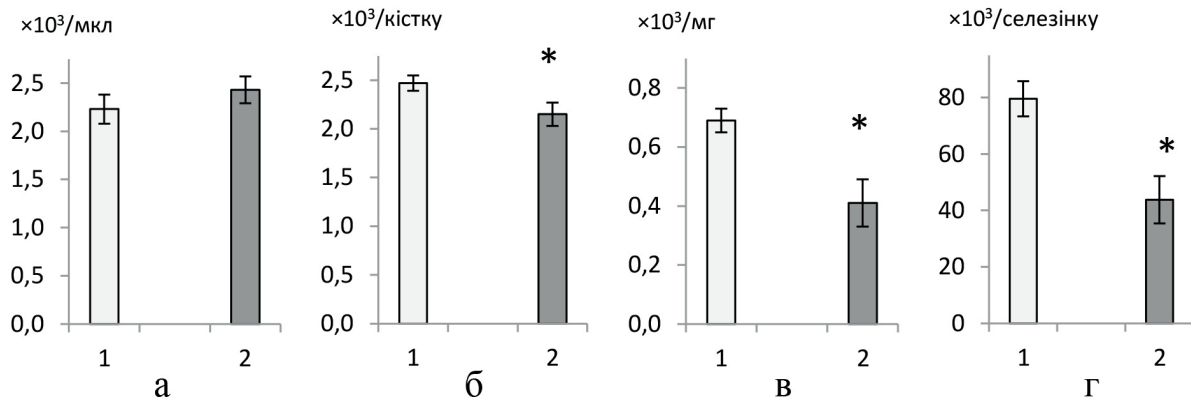


Рис. 1. Кількість $\text{CD34}^{\text{hi}}\text{MNC}$ -клітин у периферичній крові (а), кістковому мозку (б) і селезінці (в, г) мишей: 1 - контрольні тварини, 2 - миші через 24 год після 15-хвилинного холодового стресу. * $P < 0,05$ порівняно з контролем

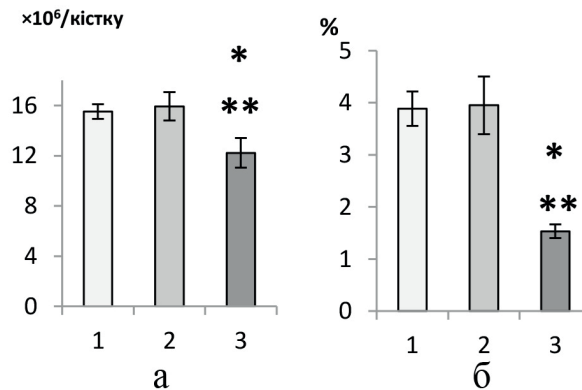


Рис. 2. Кількість ретикулоцитів у периферичній крові (а) і вміст клітин кісткового мозку (б) стресованих мишей: 1 - контрольні тварини, 2 і 3 - миші через 4 і 24 год відповідно після холодового стресу. * $P < 0,05$ порівняно з контролем; ** $P < 0,05$ порівняно з групою мишей через 4 год після холодового стресу

- через 24 год від початку стресової реакції (рис. 3).

Кількість тимоцитів у тимусі зменшується вже через 4 год від початку стресової реакції, що говорить про високу їх чутливість до

стресових факторів і підтверджується значно підвищеним рівнем апоптозу тимоцитів і спленоцитів (рис. 4). Мабуть, це і є головним фактором зниження вмісту клітин органів. Також у селезінці істотно зменшувалася

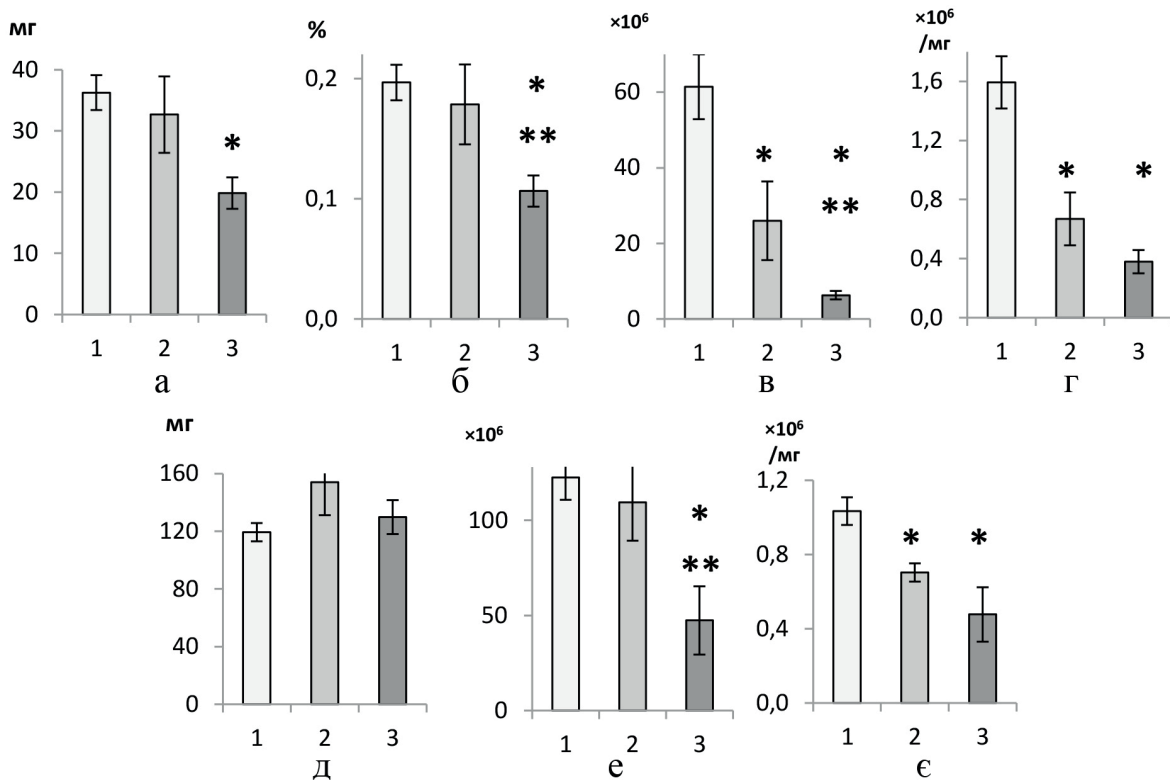


Рис. 3. Показники тимуса та селезінки стресованих мишей. а - маса тимуса; б - тимусний індекс; в - кількість тимоцитів; г - вміст клітин тимуса; д - маса селезінки; е - кількість спленоцитів; є - вміст клітин селезінки: 1 - контрольні тварини; 2 і 3 - миші через 4 і 24 год відповідно після холодового стресу. * $P < 0,05$ порівняно з контролем; ** $P < 0,05$ порівняно з групою мишей через 4 год після холодового стресу

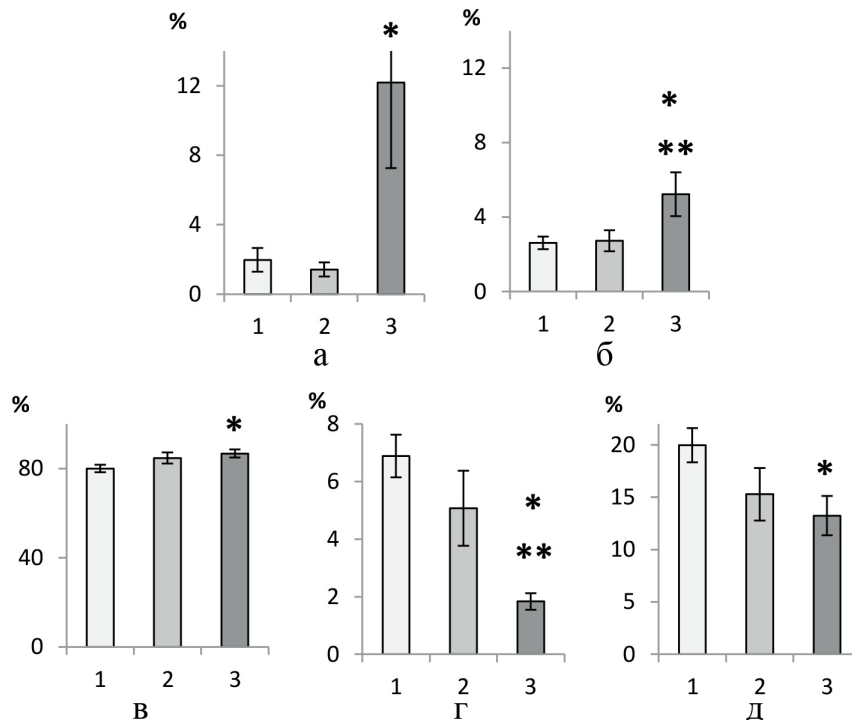


Рис. 4. Спонтанний апоптоз тимокитів (а) та спленоцитів (б) і розподіл за фазами клітинного циклу (в - G0/G1, г - S, д - G2/M+S) тимокитів стресованих мишей: 1 - контрольні тварини, 2 і 3 - миші через 4 і 24 год відповідно після холодового стресу. * $P < 0,05$ порівняно з контролем; ** $P < 0,05$ порівняно з групою мишей через 4 год після холодового стресу

кількість клітин у фазі G2/M+S ($6,4 \pm 0,5$ щодо $9,7 \pm 0,7$ %; $P < 0,01$), що відображає антипроліферативну дію стресових механізмів. Одночасно можна було побачити і значне зменшення кількості проліферуючих тимокитів (див. рис.4). Кількість клітин у різних фазах клітинного циклу у досліджені терміни в кістковому мозку практично не змінювалася, хоча була виражена тенденція до збільшення у проліферативній фазі ($15,1 \pm 4,1$ щодо $8,1 \pm 1,1$ %), що, мабуть, визначається на початку регенерації цього органа. Це також підтверджує результати про низький і приблизно однаковий рівень показників спонтанного апоптозу ($1,9 \pm 0,5$ щодо $1,5 \pm 0,3$ %).

ОБГОВОРЕННЯ

Розвиток короточасного гострого холодового стресу включає кілька різномірних процесів:

закономірний лейкоцитоз, зниження вмісту клітин кісткового мозку, кількості в ньому ГСК, ретикулоцитопенію, значну клітинну деплецію в тимусі і селезінці, пов'язану з вираженим апоптозом і зменшенням проліферативної активності клітин.

Класичним проявом стресу є лейкоцитоз. Причому, найчастіше спостерігається гранулоцитоз, розвиток якого зумовлений підвищенням вмісту глюкокортикоїдів [1], ефект яких залежить від вихідного стану організму [2]. Водночас підвищується вміст адренокортикотропного гормону, знижується або підвищується концентрація тиреотропного гормону [14], трийодтироніну і тироксину, соматотропного гормону, а також змінюється секреція альдостерону. При включенні у процес катехоламінів на початку стресової реакції можна спостерігати і виражену Т-лімфоцитопенію за окремими субпопуляціями, а пізніше гранулоцитоз.

Швидкий розвиток нейтрофілії відбувається внаслідок передчасного виходу гранулоцитів із кісткового мозку, головним чином, завдяки індукції синтезу підвищеної кількості оксиду азоту норадреналіном, що в цілому помітно знижує антиінфекційну резистентність організму та може опосередковувати виникнення і неінфекційної патології [4]. Разом з цим у сироватці крові знижується вміст інтерлейкіну-6 (10, 17), а також експресія названих цитокінів у селезінці [5]. Цей гормонально-цитокіновий «шторм» призводить до порушення ліганд-рецепторного механізму утримання клітин у кістковому мозку і виходу їх в циркуляцію. Першими кістковий мозок залишають нейтрофіли, а за ними із своїх ніш [8-10, 13, 15] виходять і ГСК. Деякий внесок у формування лейкоцитозу робить і селезінка, переважно завдяки адренергічній стимуляції. Поодинокі дослідження свідчать про активацію ГСК при хронічному стресі і принципову можливість залучення ендогенних ГСК до репаративних механізмів [12].

При розвитку стресової реакції кількість $CD34^{hi}MNC$ -клітин у кістковому мозку і селезінці суттєво знижувалась з тенденцією до підвищення їх вмісту у крові (див. рис. 1). Як ознаку кісткомозкової мобілізації ГСК можна також вважати зменшення через 24 год і вмісту клітин кісткового мозку (див. рис. 2). Таким чином, отримані результати свідчать про участь ГСК у холодовій стресовій реакції, швидше за все через їх перерозподіл по організму. Вірогідно, що зменшення кількості ГСК у кістковому мозку і селезінці не пов'язане з токсичним впливом стресових факторів, оскільки у крові у той самий час вона навіть дещо підвищується. До того ж є дані про резистентність ГСК ($CD150^{+} CD48^{-} LSK$) у згаданих умовах [16].

Слід відмітити різке зниження кількості у крові ретикулоцитів. Є дані, що хронічний холодовий стрес призводить до стимуляції еритропоезу, але не раніше ніж через 7-14 днів. При стресі може пригнічуватися еритропоезу, незважаючи на наявний високий вміст

норадреналіну і еритропоетину [17], через чутливість функціональної активності ГСК до активних форм кисню, концентрація яких в організмі за таких умов збільшується. До того ж зворотний ефект дає швидкий вихід із судин шкіри і селезінки еритроїдного резерву із закономірним зменшенням кількості ретикулоцитів, особливо молодих форм, і водночас підвищенням здатності селезінки до видалення більш зрілих стресових ретикулоцитів [18]. Певний внесок у генез ретикулоцитопенії може зробити і стресова нейтралізація дендритних клітин I типу, які у миші експресують $CD8\alpha$, а у людей $XCR1$ і $CLEC9$, і активно підтримують стресовий еритропоез [19]. Мабуть, справедливо наголосити і на тому, що в умовах гострого холодового стресу еритропоез може порушуватися загальною втратою клітин кістковим мозком і значним зменшенням потрібних для гемопоезу ГСК (див. рис. 1, 2).

У тимусі і селезінці спостерігалася виражена клітинна деплеція (рис. 3), що у першу чергу, мабуть, залежить від ураження незрілих ($CD3^{+} CD4^{+} CD8^{+}$) тимоцитів і спленоцитів стероїдними гормонами, оскільки ці швидко проліферуючі клітини не захищені антиапоптотичними протеїнами ($Bcl2$). Крім того, глюкокортикоїди пригнічують міграцію у тимус ГСК і тимічних попередників [20]. Зрілі ж Т-лімфоцити зосереджуються при цьому у кістковому мозку [21]. Стероїди впливають на циркуляцію і Т- і В-клітин залежно від ситуації і пригнічують регенеративні процеси в кістковому мозку і тимусі, незважаючи на наявність у нього загальних попередників Т-клітин ($CLP-2$) і виходу на периферію клітин-емігрантів із тимуса ("recent thymis emigrants" - RTE) [22]. Усі ці процеси мають безпосереднє відношення до формування при стресі лейкоцитарної формули в крові.

Клітинна деплеція в тимусі і селезінці дійсно пов'язана з вираженим апоптозом клітин через 24 год і суттєвим зменшенням проліферуючих клітин, які потерпають від проапоптотичної дії глюкокортикоїдів [23].

Слід відмітити значне підвищення рівня апоптозу лімфоцитів периферичної крові людей при загальному охолодженні.

Таким чином, у розвитку гострого холодового стресу можна виділити два основних процеси: апоптоз і індукований стресом перерозподіл лімфоїдних і гемопоетичних клітин. Апоптоз швидше за все в умовах стресу може розглядатися більше як негативний процес. Але на наступному етапі, іноді досить швидко, виникає адаптація, до якої ймовірно варто віднести і організаційний перерозподіл клітин [7]. Так, в умовах глибокого ураження тимуса може накопичуватися продукція CD3⁺-клітин у кістковому мозку [24].

ВИСНОВКИ

1. У результаті розвитку гострого холодового стресу в кістковому мозку і селезінці суттєво зменшується кількість ГСК з тенденцією до збільшення їх у крові одночасно з розвитком лейкоцитозу.

2. Через 24 год після розвитку стресової реакції знижуються клітинні показники у кістковому мозку, тимусі і селезінці; значно зменшується вміст у крові ретикулоцитів, що свідчить про ураження гемоімунопоезу.

3. У зазначений час в тимусі і селезінці велика кількість клітин знаходиться у стані апоптозу, а вивчення клітинного циклу свідчить про пригнічену проліферативну активність клітин, особливо тимоцитів.

4. При розгортанні гострого холодового стресу в імунній системі головну негативну роль відіграє апоптоз клітин у лімфоїдних органах, а позитивна роль, мабуть, належить організаційному перерозподілу гемопоетичних і лейкоцитарних клітин, який знаменує індукцію адаптації до стресу.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to

the study, and interrelations of coauthors of the article.

**Я.-М.А. Семенова, В.М. Кирик,
И.С. Никольский, Г.М. Бутенко**

ВЛИЯНИЕ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА НА ИЗМЕНЕНИЯ КОЛИЧЕСТВА ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТЕЛОВЫХ И ЛИМФОИДНЫХ КЛЕТОК В ЦЕНТРАЛЬНЫХ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ ОРГАНАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Исследовано влияние острого холодового стресса на изменения содержания гемопоэтических стволовых клеток (CD34^{hi}MNC-клеток), лимфоцитов и гранулоцитов в центральных и периферических органах иммунной системы мышей. Показано, что через 24 ч после воспроизведения стресса количество CD34^{hi}MNC-клеток в костном мозгу достоверно снижалось на 13% и в селезенке на 45%. Одновременно на 21,9% снижалось содержание клеток костного мозга. Также в крови существенно на 62,5% уменьшалось количество ретикулоцитов. Это все вместе свидетельствует об угнетении стрессом костно-мозгового кроветворения. На этом фоне происходило существенное увеличение количества лейкоцитов в крови на 31,3%, что может рассматриваться как типичная стрессовая реакция. Значительным было снижение содержания клеток тимуса на 76,1% и селезенки на 53,4% с ростом апоптоза среди тимоцитов в 8,7 раза, а среди спленоцитов в 2 раза. Количество тимоцитов в фазах G0 / G1 существенно увеличивалась, а в S и G2 / M + S значительно уменьшалось. Полученные результаты свидетельствуют, что развитие острого холодового стресса приводило к уменьшению содержания CD34^{hi}MNC-клеток в костном мозгу и селезенке, а также в клеточной деплеции костного мозга, тимуса и селезенки, это вероятно происходит вследствие перераспределения и апоптоза определенных клеток, что должно существенно изменять ход иммунологических процессов.

Ключевые слова: холодовой стресс; иммунная система; гемопоэтические стволовые клетки; лимфоциты.

**Ya.-M.O. Semenova, V.M. Kirik, I.S. Nikolsky,
G.M. Butenko**

THE EFFECT OF COLD STRESS ON CHANGES IN THE NUMBER OF HEMATOPOIETIC STEM AND LYMPHOID CELLS IN CENTRAL AND PERIPHERAL ORGANS IMMUNE SYSTEM

The effect of acute cold stress on changes in the content of hematopoietic stem cells (CD34^{hi}MNC-cells), lymphocytes and granulocytes in the central and peripheral organs of the

immune system of mice was studied. It was shown that 24 hours after the stress response, the number of CD34^{hi}MNC cells in the bone marrow decreased significantly by 13% and in the spleen by 45%. At the same time, the content of bone marrow cells decreased by 21.9%. Also, in the blood, the amount of reticulocytes was significantly reduced by 62.5%. All this together proves the inhibition of the stress of bone marrow hematopoiesis. Against this backdrop, there was a significant increase in the number of white blood cells in the blood of 31.3% and can be considered as a typical stress reaction. Significant was the reduction of the content of thymus cells by 76.1% and the spleen by 53.4% with an increase in apoptosis among thymocytes 8.7 times, and among splenocytes by 2 times. The number of thymocytes in the G0 / G1 phases significantly increased, and in the phase S and G2 / M + S significantly decreased. The obtained results indicate that the development of acute cold stress has led to a decrease in the content of CD34^{hi}MNC cells in the bone marrow and spleen, as well as in the bone marrow, thymus and spleen cell division, this is probably due to the redistribution and apoptosis of certain cells, which should significantly change the course of immunological processes. The results can be used to create an experimental model for studying immunobiological processes during short-term cold stress in order to develop methods for improving the efficiency of regeneration of the immune system during stress reactions.

Key words: cold stress; immune system; hematopoietic stem cells; lymphocytes

Institute of Genetic and Regenerative Medicine of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv
e-mail: yanina-mariya@ukr.net

REFERENCES

1. Sapolsky RM. Stress Hormones: Good and Bad Neurobiology of Disease. *Neurobiol Dis.* 2000 Oct;7(5):540-2.
2. Bowers SL, Bilbo SD, Dhabhar FS, Nelson RJ. Stressor-specific alterations in corticosterone and immune responses in mice. *Brain Behav Immun.* 2008 Jan;22(1):105-13.
3. Nikolsky IS, Nikolskaya VV, Demchenko DL, Taranukha LI, Semenova YA, Serebrovska TV. Effects of multipotent stromal cell transplantation on mice immune system under conditions of its regeneration. *Fiziol Zh.* 2018; 64(4): 3-11. [Ukrainian].
4. Zieziulewicz TJ, Mondal TK, Gao D, Lawrence DA. Stress-induced effects, which inhibit host defenses, alter leukocyte trafficking. *Cell Stress Chaperones.* 2013 May;18(3):279-91.
5. Park S, Lee MS, Jung S, Lee S, Kwon O, Kreuter MH, Perrinjaquet-Moccetti T, Min B, Yun SH, Kim Y. Echinacea purpurea Protects Against Restraint Stress-Induced Immunosuppression in BALB/c Mice. *J Med Food.* 2018 Mar;21(3):261-8.
6. Hu GZ, Yang SJ, Hu WX, Wen Z4, He D, Zeng LF, Xiang Q, Wu XM, Zhou WY, Zhu QX. Effect of cold stress on immunity in rats. *Exp Ther Med.* 2016 Jan;11(1):33-42.
7. Sun S, Zhou J. Molecular mechanisms underlying stress response and adaptation. *Thorac Cancer.* 2018 Feb;9(2):218-27.
8. Stelzer I, Kröpfl JM, Fuchs R, Pekovits K, Mangge H, Raggam RB, Gruber HJ, Prüller F, Hofmann P, Truschnig-Wilders M, Obermayer-Pietsch B, Haushofer AC, Kessler HH, Mächler P. Ultra-endurance exercise induces stress and inflammation and affects circulating hematopoietic progenitor cell function. *Scand J Med Sci Sports.* 2015 Oct;25(5):e442-50.
9. Melo RCC, Ferro KPV, Duarte ADSS, Olalla Saad ST. CXCR7 participates in CXCL12-mediated migration and homing of leukemic and normal hematopoietic cells. *Stem Cell Res Ther.* 2018 Feb 12;9(1):34.
10. Ogle ME, Olingy CE, Awojodu AO, Das A, Ortiz RA, Cheung HY, Botchwey EA. Sphingosine-1-Phosphate Receptor-3 Supports Hematopoietic Stem and Progenitor Cell Residence Within the Bone Marrow Niche. *Stem Cells.* 2017 Apr;35(4):1040-52.
11. Lisianyǐ MI. Mesenchymal stem cells and their immunological properties. *Fiziol Zh.* 2013;59(3):126-34. [Ukrainian].
12. Zhou Y, Li H, Siddiqui N, Caudle Y, Zhang H, Elgazzar M, Yin D. Hematopoietic stem progenitor cells prevent chronic stress-induced lymphocyte apoptosis. *J Neuroimmunol.* 2017 Aug 15;309:72-7.
13. Costa MHG, de Soure AM, Cabral JMS, Ferreira FC, da Silva CL. Hematopoietic Niche - Exploring Biomimetic Cues to Improve the Functionality of Hematopoietic Stem/Progenitor Cells. *Biotechnol J.* 2018 Feb;13(2).
14. Sowers JR, Raj RP, Hershman JM, Carlson HE, McCallum RW. The effect of stressful diagnostic studies and surgery on anterior pituitary hormone release in man. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1977 Sep;86(1):25-32.
15. Schmelzer E, Foka HG, Thompson RL, Luca A, Gridelli B, Gerlach JC. Response of Human Fetal Liver Progenitor Cell Types to Temperature and pH Stresses In Vitro. *Rejuvenation Res.* 2018 Jun;21(3):257-69.
16. Sim HJ, Kook SH, Yun CY, Bhattarai G, Cho ES, Lee JC. Brief Report: Consecutive Alendronate Administration-Mediated Inhibition of Osteoclasts Improves Long-Term Engraftment Potential and Stress Resistance of HSCs. *Stem Cells.* 2016 Oct;34(10):2601-7.
17. Bible LE, Pasupuleti LV, Gore AV, Sifri ZC, Kannan KB, Mohr AM. Chronic restraint stress after injury and shock is associated with persistent anemia despite prolonged elevation in erythropoietin levels. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015 Jul;79(1):91-6; discussion 96-7.
18. Zabelinskii SA, Chebotareva MA, Tavrovskaya TV, Skverchinskaya EA, Shukolyukova EP, Maslova MN, Krivchenko AI. Effect of stress actions on some hematologic and biochemical parameters of rat blood and on energetic intermolecular interactions in lipid extract under effect of light radiation. *J Evolutionary Biochem and Physiol.* 2012; 48(6):548-56. [Russian].
19. Kim TS, Hanak M, Trampont PC, Braciale TJ. Stress-

- associated erythropoiesis initiation is regulated by type 1 conventional dendritic cells. J Clin Invest. 2015 Oct 1;125(10):3965-80.
20. Boehm T, Bleul CC. Thymus-homing precursors and the thymic microenvironment. Trends Immunol. 2006 Oct;27(10):477-84.
21. Chebotarev VF. Endocrine regulation of immunogenesis. Zdorov'ya. 1979;160. [Ukrainian].
22. Dudakov JA, Goldberg GL, Reiseger JJ, Vlahos K, Chidgey AP, Boyd RL. Sex steroid ablation enhances hematopoietic recovery following cytotoxic antineoplastic therapy in aged mice. J Immunol. 2009 Dec 1;183(11):7084-94.
23. Stavinskaya OA. Change of activity apoptosis of lymphocytes at short-term general cooling of the person. interrelation with the level of the immune background. J Ural Med Acad Sci. 2018; 15(2):309-15. [Russian].
24. Wu C, Espinoza DA, Koelle SJ, Potter EL, Lu R, Li B, Yang D, Fan X, Donahue RE, Roederer M, Dunbar CE. Geographic clonal tracking in macaques provides insights into HSPC migration and differentiation. J Exp Med. 2018 Jan 2;215(1):217-32.

*Матеріал надійшов
до редакції 03.04.2019*