

**В.Ю. Соловьев, А.Е. Баранов****МОДЕЛЬ ПОСТРАДИАЦИОННОЙ КИНЕТИКИ КЛЕТОЧНЫХ ПОПУЛЯЦИЙ ПРИ КОСТНОМОЗГОВОМ СИНДРОМЕ****V.Yu. Soloviev, A.E. Baranov****The Model Post-Radiation Kinetics of Cell Populations in Bone Marrow Syndrome**

## РЕФЕРАТ

**Цель:** Разработка математической модели пострадиационного восстановления численности пула стволовых кроветворных клеток после острого тотального облучения.

**Материал и методы:** Объектом исследования являются данные по пострадиационной динамике концентрации нейтрофилов в периферической крови пострадавших при аварии на ЧАЭС 1986 г. из базы данных по острым лучевым поражениям человека ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России.

**Результаты:** Предложена модель и ее математическое описание для оценки динамических характеристик пострадиационной динамики пула стволовых кроветворных клеток и форменных элементов (нейтрофилов) периферической крови человека. Показано, что гипотетическое представление о триггерном механизме включения нескольких различных режимов пострадиационного восстановления пула стволовых клеток и существовании т.н. критического уровня запрета на дифференцировку не противоречит наблюдаемой картине пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови человека. На основании модельных представлений высказана гипотеза о возможности внешнего вмешательства в программу естественного переключения режимов восстановления, что может привести к менее выраженному течению острого периода костномозгового синдрома, и при определенных уровнях радиационного поражения в диапазоне доз 3–5 Гр – к некоторому сокращению длительности периода агранулоцитоза, ориентировочно на 2–4 сут.

**Заключение:** Если принципиальные теоретические построения верны, можно надеяться на поиск целевых препаратов, способных в той или иной степени блокировать выход в дифференцировку стволовых кроветворных клеток, определенным образом изменять клиническую картину течения костномозгового синдрома и, соответственно, несколько снижать риск смерти при тяжелых и крайне тяжелых формах костномозгового синдрома.

**Ключевые слова:** костномозговой синдром, клеточные популяции, нейтрофилы, модель, доза гамма-излучения

## ABSTRACT

**Purpose:** Development of a mathematical model of recovery number of stem cell after acute total body irradiation.

**Material and methods:** The object of study is the data from a database of human acute radiation syndrome of A.I. Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of FMBA on the post-radiation dynamics of the concentration of granulocytes in the peripheral blood of the victims of the Chernobyl accident in 1986.

**Results:** A model with mathematical description for the evaluation of post-radiation dynamics of stem cell pool and formed elements (granulocytes) in human peripheral blood is proposed. It is shown that the hypothetical idea of the trigger mechanism of the inclusion of several different modes of post-radiation recovery of stem cells pool and the existence of so-called critical level of the prohibition on differentiation does not contradict to the observed pattern of clinical data. A hypothesis is proposed about the possibility of external interference in the biological program of natural post-radiation recovery. It can lead to a less pronounced acute period of bone marrow syndrome in a dose range of 3–5 Gy. It may cause some reduction in agranulocytosis duration (at 2–4 days).

**Conclusion:** If the fundamental theoretical constructions are correct, we hope to find out some targeted therapies that can to some extent block the access to the differentiation of hematopoietic stem cells in a certain way and change the course of the clinical picture of bone marrow syndrome and, consequently, reduce some risk of death with severe and extremely severe bone marrow syndrome.

**Key words:** bone marrow syndrome, cell populations, granulocytes, model, gamma irradiation, dose

**Введение**

Анализ закономерностей пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови человека при остром тотальном облучении позволяет сконструировать некоторые модельные представления, связанные с пострадиационной кинетикой клеточных популяций. Такая попытка на эмпирическом уровне была выполнена нами в работе [1]. Перед формулировкой постулатов модели требуется рассмотреть возможные механизмы кинетики популяций клеток

стволового пула после гибели значительной их части в результате радиационного воздействия.

**Анализ механизмов регуляции пула стволовых кроветворных клеток**

В работе [2] рассмотрены ведущие, по мнению авторов, механизмы регуляции пула стволовых кроветворных клеток (СКК). Так, с первым механизмом регуляции связаны резервные способности пула СКК в состоянии покоя (фаза  $G_0$  клеточного цикла). Модель

предусматривает очень простую регуляцию, реализуемую в режиме обратной связи: в случае, если уровень СКК становится ниже требуемого, происходит увеличение доли СКК, вступающих в цикл из  $G_0$ -фазы ( $a_s$ ). Исчерпание всех возможностей резервного пула очевидно соответствует  $a_s = 1$ . Второй механизм регуляции – изменение доли клеток  $q$ , остающихся в цикле, соответственно « $1 - q$ » – доля клеток, уходящих в дифференцировку. Этот механизм характеризуется небольшим полем варибельности  $q = 0,4-0,6$  (в норме  $q = 0,5$ ). Третий механизм, рассмотренный в работе [2], относится к изменению доли клеток, дифференцирующихся в направлении различных ростков.

На основополагающий характер первого механизма регуляции, впервые предложенного L.G. Lajtha в работе [3] и последующих публикациях [4–6], указывает и множество других работ, в частности, [7–9]. Так, Г.П. Груздевым [9] при исследовании дозовой зависимости выживаемости клеток костного мозга мышей было обнаружено, что данную зависимость можно аппроксимировать двумя экспонентами, что явно указывало на наличие по крайней мере двух клеточных фракций, существенно различившихся по радиочувствительности. В дальнейшем В.Л. Гозенбуком с соавт. [10,11] этот вопрос был развит путем анализа данных экспериментов на собаках с последующей экстраполяцией на человека. Позднее эти фракции были условно отождествлены с покоящимися и пролиферирующим пулами. На значительную долю СКК в состоянии покоя указывается и в работе [2]. Различие в радиорезистентности покоящейся и пролиферирующей фракции можно объяснить на основе теории мишеней. Так, во-первых, известно, что, в состоянии покоя ядро клетки занимает минимальный объем, который увеличивается в размерах при включении в клеточный цикл. Во-вторых, в состоянии покоя клетка имеет значительно больший временной резерв для репарации повреждений.

На втором механизме с большой долей остающихся в цикле клеток следует остановиться особо. Как было отмечено выше, в рамках второго механизма регуляции доля клеток, остающихся в цикле, находится в пределах  $0,4-0,6$ . Можно предположить, что при значимом уменьшении числа клеток в стволовом пуле из возникающего недостатка дифференцированных клеток, угрожающего жизни, происходит переключение режима регуляции, который соответствует нижнему отмеченному пределу (в доле  $q = 0,4$ ). При этом воспроизводится меньше клеток, чем уходит в дифференцировку и тем самым происходит истощение стволового пула. Вполне очевидно, что такой процесс может привести к полному истощению ресурсов и в определенный момент происходит обратное переключение в режим преимущественно наработки стволового пула.

Впервые этот механизм был экспериментально обнаружен в работе [12] и дополнительно исследован в более поздних публикациях [13, 14]. Экспериментальное подтверждение существования у животных режима с

$q > 0,95$  получено также в работе [2]. Его назначение заключается в самосохранении стволового пула путем включения всех резервных возможностей после значительного опустошения. При начальном опустошении пула КОЕ-С ниже критического уровня (для грызунов – около 10 % от нормы) пролиферация направлена только на восстановление численности собственного пула. Лишь при восстановлении первоначального уровня часть популяции СКК начинает переходить в коммитированный компартмент. Подобный режим назван авторами [12] запретом на дифференцировку. В работе [15] было высказано предположение о существовании подобного режима и у человека. С целью поиска доказательств данной гипотезы было проведено исследование на когорте пострадавших при аварии на ЧАЭС 1986 г., первые результаты которого опубликованы в работе [1].

### Формулировка модели

В формирование модели положены описанные выше механизмы регуляции численности стволового пула. Наиболее важный постулат, который лежит в основе предлагаемой модели, связан с тем, что режимы функционирования механизма регуляции доли клеток, остающихся в цикле, переключаются в динамике в зависимости от их текущего уровня, а не только после первичного опустошения при радиационном воздействии. Отметим также, как уже неоднократно обсуждалось в ряде работ [16–18], при околелетальных дозах реализуется, в основном, т.н. короткоранговый механизм восстановления кроветворения, основанный на мозаичной структуре строения костного мозга. При этом реализация процесса восстановления клеточности стволового пула происходит независимо в каждом участке (сайте) костномозгового кроветворения.

Рассмотрим кинетическое уравнение функционирования клеточной популяции стволового пула в рассматриваемом сайте. Пусть в норме число клеток стволового пула в сайте  $N_0$ . После радиационного воздействия в дозе  $D$  и гибели части клеток в ближайшее время после облучения остается  $N(D)$  выживших клеток, способных к самопроизводству и последующей дифференцировке с образованием зрелых форменных элементов крови. В рамках теории мишеней их количество удовлетворительно описывается экспоненциальной функцией «с плечом» [8].

Рассматривая отдельный участок (сайт) костномозгового кроветворения при дозах выше критической точки «плеча» и переходя к безразмерным координатам  $x(D) = N(D)/N_0$ , зависимость доли выживших клеток  $x_0$  от дозы  $D$  описывается функцией:

$$x_0(D) = \exp(-D/D_0), \quad (1)$$

где  $D$  – поглощенная доза гамма-излучения в рассматриваемом участке;  $D_0$  – параметр, Гр (по оценкам [8],  $1 < D_0 < 2$  Гр).

В рамках рассмотрения второго механизма регуляции численности стволового пула функция  $q(x)$  пред-

ставляет собой дискретные значения уровня регуляции доли клеток, остающихся в цикле, в первом приближении зависящие от их текущего уровня  $x$ . Учитывая сказанное выше, функция  $q(x)$  может быть определена следующим образом:

$$\begin{aligned} q_0 &> 0,5, x > x_1, \\ q(x) &= q_1 < 0,5, x_2 < x \leq x_1 \\ q_2 &> 0,95, -x \leq x_2, \end{aligned} \quad (2)$$

где  $x_1$  – доля остающихся в цикле клеток, являющаяся границей для переключения в режим повышенного уровня уходящих в дифференцировку клеток  $(1 - q_1) > 0,5$  (или  $q_1 < 0,5$ );  $x_2$  – доля остающихся в цикле клеток, соответствующая уровню, при котором включается режим запрета на дифференцировку,  $q_2 > 0,95$  (в пределе  $q_2 = 1$ ).

В первом режиме численность стволового пула восстанавливается за счет первого механизма  $q_0 > 0,5$  (в соответствии с моделью [2], вероятно,  $q_0$  близким к 0,6) и каких-либо переключений не требуется (см. выше).

При включении второго режима при доле остающихся в цикле клеток в пределах  $x_2 \leq x < x_1$  процесс их повышенного перехода в дифференцировку  $(1 - q_1) > 0,5$  приводит к определенному истощению стволового пула до уровня  $x_2$ , после чего включается режим запрета на дифференцировку  $q_2$ . Если доля сохранившегося пула СКК меньше критического уровня  $x_0 \leq x_2$ , режим запрета на дифференцировку  $q_2$  включается сразу.

В работе [19] выживаемость мезенхимальных стволовых клеток в зависимости от дозы определяется как:

$$\lambda\gamma(\xi) = -0,234 \Delta - 0,41, \quad (3)$$

откуда следует оценка параметров  $D_0 = 1,89$  Гр и  $x_0 = 0,389$  для  $D > D_0$ .

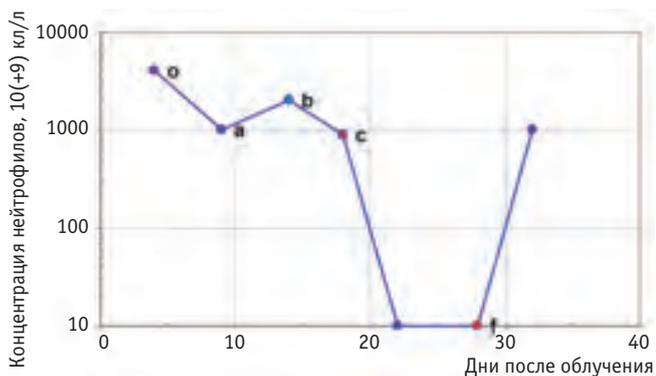


Рис. 1. Пострадиационная динамика концентрации нейтрофилов в периферической крови человека (схематичное представление характеристическими точками согласно А.Е. Баранову) [21,1]: о – начало фазы первого опустошения; а – минимум фазы первого опустошения; b – максимум фазы абортивного подъема; с – начало фазы второго опустошения; f – окончание фазы второго опустошения ( $< 0,01 \times 10^9$  кл/л); h – начало фазы восстановления

Изложенные выше теоретические представления проверены на конкретных данных по пострадиационной динамике концентрации нейтрофилов периферической крови из базы данных по острым лучевым поражениям человека ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Для этого был использован метод, описанный в работе [1]. В соответствии со схематической кривой изменения концентрации нейтрофилов в периферической крови С.А. Килмена [20] и принятыми А.Е. Барановым в работе [21] обозначениями было проведено выделение характеристических точек на динамических кривых концентрации нейтрофилов в периферической крови (рис. 1). Процедура выделения характеристических точек была проведена без предварительного сглаживания [22], в отличие от метода, описанного в работе [21]. Для каждой такой точки фиксировались ее координаты «время–концентрация нейтрофилов» ( $t, N$ ). Затем производилось сглаживание и аппроксимация линейной или экспоненциальной функцией от дозы.

Из данной схематичной динамической кривой концентрации нейтрофилов в периферической крови для целей настоящего исследования нас интересуют временные координаты, в первую очередь, двух характеристических точек: «с» и «h», которым можно приписать некоторые фундаментальные свойства. Так, на динамической кривой наблюдается начало резкого спада концентрации в точке «с» и, наоборот, ее резкий подъем в точке «h», связанный с восстановлением кроветворения. Оценка постоянной времени спада – менее суток, что близко к тому, что нейтрофилы в периферической крови функционируют практически в свободном режиме, т.е. без подпитки со стороны своих предшественников.

Анализ дозовой зависимости временной координаты характеристических точек «с» и «h» (рис. 2) показывает, что минимальное время фиксации точки «с»  $t_c = 8$  сут (при высоких дозах), а минимальное время начала восстановления кроветворения  $t_h = 21$  сут. Кроме того, отчетливо прослеживается тот факт, что длительность фазы «с» – «h» практически не зависит от дозы в диапазоне доз до 7 Гр и составляет в среднем  $t_h - t_c = 8$  сут (рис. 3).

Как следует из рис. 2, минимальная доза, которая в рамках рассматриваемой модели соответствует включению режима  $q_1$ , примерно равна  $D_1 = 3$  Гр (минимальная координата по времени для точки «с»). Режим  $q_2$  начинается, соответственно, с дозы  $D_2 = 7$  Гр.

Приблизительное постоянство продолжительности интервала времени «с» – «h», отражающего длительность фазы  $q_2$  режима запрета на дифференцировку, соответствует фиксированному времени восстановления нормального уровня стволового пула от  $x_2$  до 1, что непосредственно следует из рассматриваемой модели. При дозах более  $D_2$  уровень начального опустошения стволового пула оказывается ниже критического, что, как следует из модели, требует увеличения времени восстановления (рис. 3).

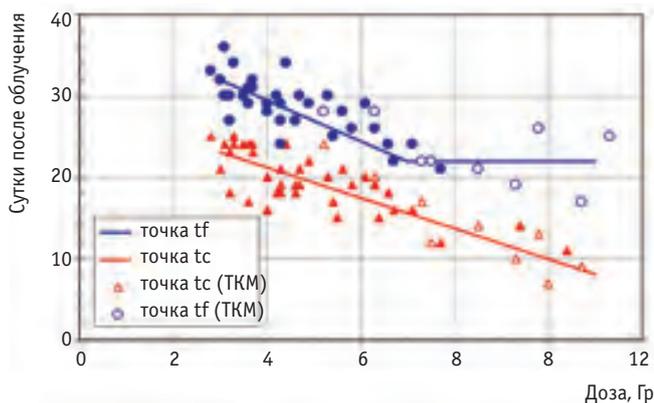


Рис. 2. Зависимость времени начала фазы вторичного опустошения  $t_c$ , и времени начала восстановления кроветворения  $t_f$  (сут) на кривой пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови от дозы гамма-излучения для когорты пострадавших при аварии на ЧАЭС 1986 г. Отдельно выделены данные для пациентов с пересадкой костного мозга (ТКМ)

К сожалению, мы не имеем возможности корректно оценить значения критических уровней  $x_1$  и  $x_2$ . Это связано с тем, что значение параметра дозовой кривой  $D_0$  варьирует в пределах от 1 до 2 Гр, а вычисляемые в рамках предложенной модели значения критических уровней сильно зависят от этого параметра. В работе [1] оценки были сделаны для  $D_0 = 1,36$  Гр, при этом значение  $x_2$  оценивалось величиной 0,009. Использование для оценок значения  $D_0 = 1,89$  Гр [19] приводит к оценкам критических уровней  $x_1 = 0,22$  и  $x_2 = 0,028$  соответственно. Используем именно эти оценки для последующего обсуждения в рамках рассматриваемой модели.

На рис. 4 приведена сравнительная картина пострадиационной динамики изменения клеточности стволового пула (в долях от нормы) после начального опустошения различной степени относительно двух рассматриваемых критических уровней  $x_1$  и  $x_2$ . Условно быстрый процесс опустошения клеточности стволового пула показан протекающим в течение первых суток после облучения. Динамическая кривая, обозначенная на рис. 4 черным цветом, соответствует начальному опустошению стволового пула до критического уровня  $x_0 = x_2$ , при котором режим запрета на дифференцировку включается сразу. Такое включение данного режима происходит и при уровнях начального опустошения  $x_0 < x_2$  (зеленая линия), при этом длительность процесса восстановления стволового пула увеличивается, что видно из рис. 4. Начальное опустошение до уровня  $x_2 < x_0 \leq x_1$  (красная линия) приводит к более позднему восстановлению численности стволового пула, в пределах до границы  $x_0 = x_1$ , когда время полного восстановления максимально (синяя линия).

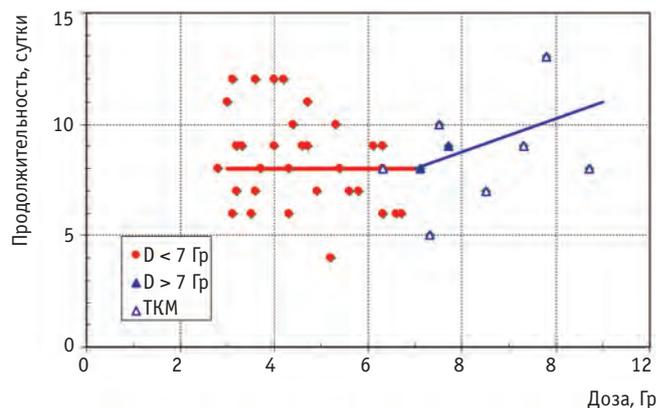


Рис. 3. Зависимость длительности стадии запрета на дифференцировку  $t_c - t_f$  (сут) от дозы гамма-излучения для когорты пострадавших при аварии на ЧАЭС 1986 г. Отдельно выделены данные для пациентов с пересадкой костного мозга (ТКМ) [1]

## Обсуждение

Допустим, что приведенные модельные представления верны. Тогда имеется возможность рассмотреть вытекающие из данных модельных представлений результаты.

Из рассмотренной модели, которая не противоречит фактическим данным наблюдаемой пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови, следует предположение о возможности изменения кинетических характеристик этой динамики путем исключения режима повышенного выхода в коммитацию дифференцирующихся клеток, т.е. фазы  $q_1$ , когда наступление режима запрета на дифференцировку происходит сразу после первичного опустошения стволового пула.

Рассмотрим, к каким эффектам может привести подобная модификация. На рис. 5 представлена теоретически достижимая модифицированная пострадиационная динамика изменения клеточности стволового пула для двух вариантов начального опустошения для уровня  $x_1$  и для уровня  $x_2 < x_0 < x_1$ .

Анализируя предельные возможности такого модифицированного режима, можно видеть, что восстановление численности стволового пула и связанные с ним раскрытие блока ухода в коммитацию и, соответственно, восстановление кроветворения при дозе, соответствующей уровню начального опустошения  $x_1$  (около 3 Гр), может произойти более чем на 2 нед. раньше по отношению к обычному режиму функционирования. При больших дозах и, соответственно, меньших значениях уровня начального опустошения способного делиться стволового пула, временной выигрыш уменьшается.

На рис. 6 представлен примерный прогноз пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови человека, основанный на изложенных выше модельных представлениях. Возможный

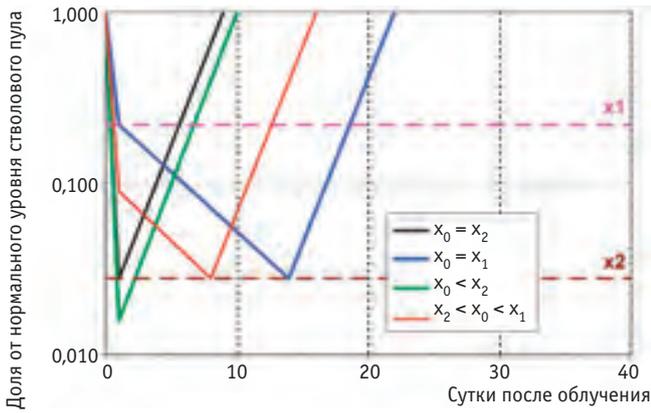


Рис. 4. Прогнозируемая динамика численности стволового пула (в долях от нормы) в локальном участке (сайте) костного мозга при различном уровне начального опустошения после облучения  $x_0$

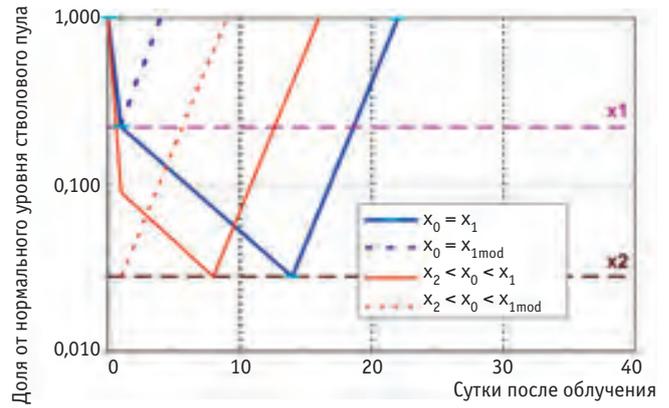


Рис. 5. Прогнозируемая динамика численности стволового пула (в долях от нормы) в локальном участке (сайте) костного мозга при различном уровне начального опустошения после облучения при обычном режиме функционирования и при модификации включения режима запрета на дифференцировку сразу после облучения – индекс mod, пунктирные линии

эффект в изменении характеристик периода развития агранулоцитоза без модификации и при включении режима запрета на дифференцировку сразу после облучения представлен на рис. 7. Как видно из рисунка, в диапазоне доз 3–5 Гр подобная процедура может дать небольшой выигрыш в продолжительности фазы агранулоцитоза от примерно 4 сут при дозах около 3 Гр с уменьшением до 2 сут при дозах около 5 Гр и с практическим отсутствием такового при дозах 6 Гр и более. При этом необходимо напомнить сделанную выше оговорку, что оценка величин критических уровней  $x_1$  и  $x_2$  проведена с большой неопределенностью, т.к. зависит от параметров дозовой зависимости «с плечом» стволового пула  $D_0$  и  $x_0$  выражения (1) в рамках предложенной модели.

### Заклучение

Предложена модель и ее математическое описание для оценки динамических характеристик пострадиационной динамики пула стволовых кроветворных клеток и форменных элементов (нейтрофилов) периферической крови человека. Параметры модели получены из обобщения данных лабораторных анализов пострадавших при аварии на ЧАЭС 1986 г. Показано, что гипотетическое представление о триггерном механизме включения нескольких различных механизмов пострадиационного восстановления пула стволовых кроветворных клеток и существовании критического уровня запрета на дифференцировку не противоречит наблюдаемой картине пострадиационной динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови человека. На основании мо-

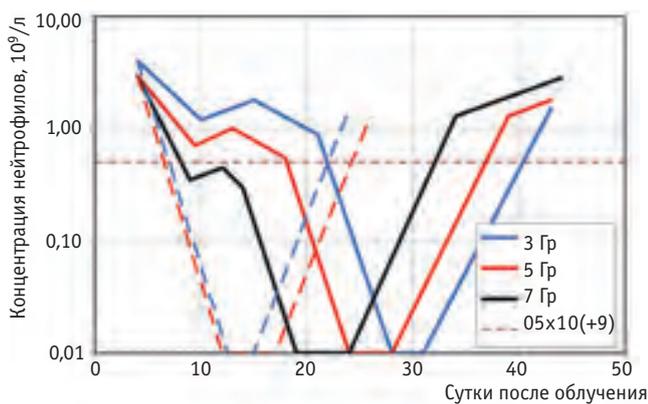


Рис. 6. Прогнозируемая динамика концентрации нейтрофилов периферической крови человека в зависимости от дозы гамма-излучения при обычном режиме функционирования процесса восстановления и при модификации включения режима запрета на дифференцировку сразу после облучения (пунктирные линии)

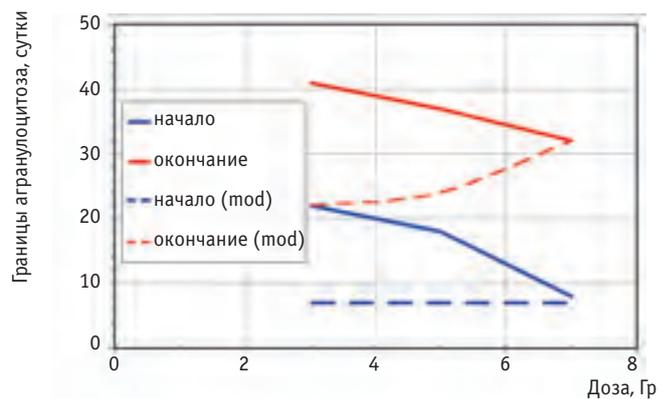


Рис. 7. Дозово-временные границы времени начала и окончания периода агранулоцитоза при обычном и условно модифицированном (mod – включение режима запрета на дифференцировку сразу после облучения – пунктирные линии) режимах функционирования механизма восстановления клеточности стволового пула

дельных представлений высказана гипотеза о возможности внешнего вмешательства в программу естественного переключения механизмов восстановления, что может привести к менее выраженному течению острого периода костномозгового синдрома, а при определенных уровнях радиационного поражения – к некоторому сокращению длительности периода агранулоцитоза. Отметим также, что наличие значимых лучевых ожогов определенным образом стимулирует восстановление кроветворения, как это было показано в работе [23].

Если принципиальные теоретические построения верны, можно надеяться на поиск целевых препаратов, способных в той или иной степени блокировать выход в дифференцировку стволовых кроветворных клеток, определенным образом изменять клиническую картину течения костномозгового синдрома и, соответственно, несколько уменьшать риск смерти от костномозгового синдрома в диапазоне окололетальных доз 3–5 Гр при тяжелых и крайне тяжелых формах острой лучевой болезни.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Соловьев В.Ю., Баранов А.Е. Оценка критического уровня «запрета на дифференцировку» численности стволовых кроветворных клеток человека // Радиобиология. 1989. Т. 29. С. 835–838.
2. Wichmann N.E., Loeffler M., Schmith S.A. Conception of haemopoietic regulation and its biomathematical realization. // In: Blood Cells. Springer-Verlag. N.-Y. Inc. 1988. P. 411–429.
3. Lajtha L.G. On the concept of the cell cycle // J. Cell Comp. Physiol. 1963. Vol. 62. № 1. P. 143–145.
4. Lajtha L.G. Cytokinetics and regulation of progenitors cell // J. Cell Comp. Physiol. 1966. Vol. 67. № 1. P. 133–148.
5. Lajtha L.G., Pozzi L.V., Schofield R., Fox M. Kinetic Properties of Haemopoietic Stem Cells // Cell Tiss. Kinet. 1969. № 2. P. 39–49.
6. Lajtha L.G. Stem Cell Concepts // Differentiation. 1979. Vol. 14. P. 23–34.
7. Терских В.В. Периоды покоя в нормальных и малигнизированных клеточных системах. // В сб.: «Клеточный цикл. Проблемы регуляции». Под ред. О.Е. Епифановой. М.: Наука. 1973. С. 165–189.
8. Конопляников А.Г. Радиобиология стволовых клеток. М.: Энергоатомиздат. 1984. 120 с.
9. Груздев Г.П. Проблема поражения кроветворной ткани при острой лучевой патологии. М.: Медицина. 1968. 139 с.
10. Гозенбук В.Л., Кеирим-Маркус И.Б., Савинский А.К., Чернов Е.Н. Дозовая нагрузка на человека в полях гамма-нейтронного излучения. М.: Атомиздат. 1978. 166 с.
11. Гозенбук В.Л., Кеирим-Маркус И.Б. Дозиметрические критерии тяжести острого облучения человека. М.: Энергоатомиздат. 1988. 183 с.
12. Chervenick P.A., Boggs D.R. Patterns of proliferation and differentiation of hematopoietic stem cells after compartment depletion // Blood. 1971. Vol. 37. № 5. P. 568–580.
13. Boggs S.S., Chervenick P.A., Boggs D.R. The effect of postirradiation bleeding or endotoxin on proliferation and differentiation of haematopoietic stem cells // Blood. 1972. Vol. 40. P. 375–379.
14. Boggs S.S., Boggs D.R. Relationship of stem cell pool size to onset differentiation // Radiat. Res. 1974. Vol. 59. P. 50–56.
15. Baranov A.E., Konchalovski M.V., Soloviev W.Ju., Guskova A.K. Use of blood cell count changes after radiation exposure in dose assessment and evaluation of bone marrow function // In: The Medical Basis for Radiation Accident Preparedness II. Clinical Experience and Follow-up since 1979. Ed. R.C. Ricks, S.A. Fry. P. 427–443.
16. Груздев Г.П., Иванова Т.А., Гордеева А.А., Щербова Е.Н. О функциональной мозаичности костного мозга («пульсирующий клон») // Пробл. гематол. 1980. № 5. С. 36–39.
17. Соловьев В.Ю., Баранов А.Е., Кончаловский М.В., Чистопольский А.С. Прогнозирование пострadiационной динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови человека при неравномерном облучении // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1997. Т. 42. № 3. С. 17–23.
18. Соловьев В.Ю., Баранов А.Е., Хамидулин Т.М. База данных по острым лучевым поражениям человека. Сообщение 2. Прогнозирование пострadiационной динамики концентрации нейтрофилов периферической крови человека при неравномерном по телу аварийном облучении // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2011. Т. 56. № 4. С. 24–31.
19. Семенкова И.В. Радиочувствительность мезенхимальных стволовых клеток и получаемых из них для целей клеточной терапии клеток-предшественников кардиомиоцитов. Обнинск. Автореф. дисс. канд. биол. наук. 2008. 16 с.
20. Килмен С.А. Руководство по радиационной гематологии. М.: Медицина. 1974. С. 77–85.
21. Пяткин Е.К., Баранов А.Е. Биологическая индикация дозы с помощью aberrаций хромосом и количества клеток в периферической крови // Итоги науки и техники ВИНТИ АН СССР. Сер. «Радиационная биология». 1980. Т. 3. С. 103–179.
22. Кончаловский М.В., Баранов А.Е., Соловьев В.Ю. Дозовые кривые нейтрофилов и лимфоцитов при общем относительно равномерном гамма-облучении человека (по материалам аварии на ЧАЭС) // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 1991. Т. 36. № 1. С. 29–33.
23. Соловьев В.Ю., Баранов А.Е., Хамидулин Т.М., Зиновьева Н.В. База данных по острым лучевым поражениям человека. Сообщение 3. Особенности прогнозирования пострadiационной динамики концентрации нейтрофилов в периферической крови при костномозговом синдроме, отягощенном лучевыми ожогами, а также при неравномерном облучении // Мед. радиол. и радиац. безопасность. 2013. Т. 58. № 6. С. 30–35.

Поступила: 03.06.2015

Принята к опубликованию: 14.12.2015