

УДК: 611:611-018.46:611.832:612.6

## А.И. Абсеттарова МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОСТНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ЛУЧЕВОМ ПОРАЖЕНИИ И ЕГО КОРРЕКЦИИ КСЕНОГЕННОЙ ЦЕРЕБРОСПИНАЛЬНОЙ ЖИДКОСТЬЮ

ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.П. Георгиевского»

**Абсеттарова А.И.** Морфофункциональные изменения костного мозга крыс при экспериментальном лучевом поражении и его коррекции ксеногенной цереброспинальной жидкостью // Украинский морфологический альманах. – 2014. – Том 12, № 2. – С. 102-105.

В статье отражены результаты эксперимента по исследованию влияния ксеногенной цереброспинальной жидкости (КЦСЖ) на структуру облученного костного мозга крыс линии Вистар. Анализ сравнительных данных относительных площадей, занимаемых красным, желтым костным мозгом и ретикулярной тканью, показал выраженное радиопротективное действие 3-х и 10-кратных инфузий КЦСЖ у облученных в дозе 5 Гр крыс.

**Ключевые слова:** костный мозг, цереброспинальная жидкость, облучение

**Абсеттарова А.И.** Морфофункціональні зміни кісткового мозку щурів при експериментальному променевому ураженні та його корекції ксеногенної цереброспинальної рідиною // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 2. – С. 102-105.

У статті відображені результати експерименту з дослідження впливу ксеногенної цереброспинальної рідини (КЦСЖ) на структуру опроміненого кісткового мозку щурів лінії Вистар. Аналіз порівняльних даних відносних площ, що займають червоний, жовтий кістковий мозок і ретикулярна тканина, показав виражену радіопротективну дію 3-х і 10-кратних інфузій КЦСЖ у опромінених в дозі 5 Гр щурів.

**Ключові слова:** кістковий мозок, цереброспинальна рідина, опромінення

**Absettarova A.I.** The morphological and functional changes of the rat bone marrow after experimental irradiation and xenogenic cerebrospinal fluid correction // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 2. – С. 102-105.

In the article some results of the experiment on the influence of the xenogenic cerebrospinal fluid (XCSF) on the structure of the irradiated bone marrow of Wistar rats is shown. The evident radioprotective effect was proved by the analyses of comparative data of red and yellow bone marrow relative squares, and reticular tissue relative squares measurements in rats exposed to total body radiation at 5 Gr and 3- and 10-times infusions of XCSF.

**Key words:** bone marrow, cerebrospinal fluid, radiation

**Актуальность темы.** Интерес к проблеме длительного радиационного воздействия на состояние кроветворения сопутствует всем этапам развития радиобиологии и радиационной безопасности. Именно данный аспект модификации острых эффектов при фракционировании дозы облучения в течение длительного времени определяет его актуальность для обоснования принципов нормирования ионизирующего облучения различных профессиональных групп в обычных условиях, оценки риска возникновения патологий при аварийных ситуациях, а также при использовании ионизирующего излучения с диагностической и лечебной целью [1,4,8-11].

Поиском и разработкой радиопротекторных препаратов ученые занимаются с середины прошлого века [7]. Их происхождение и механизмы действия разнообразны, тем не менее, проблема остается достаточно острой, а разрешение ее – востребованным исследованием. Одним из рассматриваемых в качестве радиопротекторных средств является ксеногенная цереброспинальная жидкость (КЦСЖ), изучение биологических свойств которой ведется на базе кафедры нормальной анатомии ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского».

Физиологическая активность цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) определяется наличием широкого спектра биологически активных веществ [14]. На сегодняшний день накоплен значительный экспериментальный опыт применения КЦСЖ с целью коррекции разнообраз-

ных патологических состояний [2,3,6,12,15]. В 2007 г. были показаны эффекты КЦСЖ на интактный костный мозг крыс [15]. Целенаправленного изучения влияния КЦСЖ на аплазированный костный мозг не проводилось. В связи с этим, данной работой планировали изучить морфофункциональные характеристики аплазированного костного мозга при коррекции ксеногенной цереброспинальной жидкости в возрастном аспекте.

**Материалы и методы.** Эксперимент проведен на 144 белых крысах линии Wistar обоих полов 4 возрастных категорий: новорожденные, неполовозрелые (инфантильные), половозрелые (молодой репродуктивный возраст) и животные предстарческого возраста. Аплазия костного мозга достигалась тотальным однократным гамма-облучением животных в дозе 5Гр на установке «Тератрон» на базе КРУ«ОКД». В каждой возрастной группе после облучения 3-кратно или 10-кратно с интервалом в 2 дня вводили КЦСЖ, забор материала производили на 7-е, 14-е, 21-е и 30-е сутки.

За референсные контрольные значения показателей костного мозга без радиооблучения, принимали данные, отраженные ранее в диссертационной работе [15], как части единой темы исследования «Онтогенетические особенности морфофункциональных характеристик и регенераторных потенциалов различных органов и систем при введении ксеногенной спинномозговой жидкости». Для чистоты эксперимента использовали 2 группы контроля – облученных животных без по-

следующих вмешательств, и с введением физиологического раствора по схеме эксперимента.

Отбор и подготовку КЦСЖ к введению производили по методу [5]. Материалом для исследования морфофункциональных изменений аплазированной костного мозга в возрастном аспекте контрольной и опытной серий служили бедренные кости крыс. Срезы с блоков декальцированных костей окрашивали гематоксилин-эозином и по Келемену. Относительные площади, занимаемые в срезах желтым, красным костным мозгом и ретикулярной стромой оцифровывали с помощью морфометрического комплекса, включающего микроскоп Olympus BX-41, цифровой фотоаппарат Olympus C 5050Z, с использованием программного обеспечения «Image-ProPlus» и Microsoft Office Excel, после чего проводили статистическую обработку. Достоверными считали результаты при значении  $P$  (вероятность ошибки)  $< 0,05$ . Все работы проведены с соблюдением правил, указанных в [13].

**Результаты исследования.** При оцифровке относительных площадей, занимаемых красным и желтым костным мозгом (ККМ и ЖКМ), а также площади, занимаемой ретикулярной тканью (РТ) в проксимальном эпифизе (ПЭ), диафизарной зоне (ДЗ) и дистальном эпифизе (ДЭ) бедренной кости, в группы сравнения включали данные облученных животных (ОЖ) отдельной возрастной группы, данные в той же возрастной группе после облучения с последующим введением физраствора (ОФ), или введения ксеногенного ликвора (КЛ).

У животных первой возрастной группы на 30-е сутки после облучения и введения физиологического раствора в структуре костного мозга преобладает красный костный мозг (ККМ). Ткань ККМ гипохромная, что свидетельствует об уменьшении островков эритропоэза. Желтый костный мозг (ЖКМ) представлен адипоцитами округлой или слегка овальной формы, как правило, небольших размеров, располагающихся поодиночке или рассеянных в красном костном мозге. Ретикулиновые волокна определялись в небольшом количестве, имели вид тонких ниточек, располагались вокруг адипоцитов, периваскулярно, в лакунах эпифиза и субэндостально. Их общая площадь в данной экспериментальной группе составляла  $3,83 \pm 0,51\%$ ,  $3,17 \pm 1,31\%$  и  $4,83 \pm 0,99\%$  соответственно зонам ПЭ, ДЗ и ДЭ.

У животных первой группы различия в соотношении красного, желтого красного мозга и ретикулярной ткани после коррекции физиологическим раствором и КЦСЖ довольно значительные. Относительная площадь, занимаемая ККМ в проксимальном эпифизе (ПЭ), диафизарной зоне (ДЗ) и дистальном эпифизе (ДЭ) после 10-кратного применения КЦСЖ составляла  $40,17 \pm 1,35\%$ ,  $60,33 \pm 1,41\%$  и  $25,83 \pm 1,31\%$ , что превышало те же показатели после коррекции физ. раствором в 1,81 раза в ПЭ, в 1,32 раза в ДЗ и в 2,51 раза в ДЭ. В костном мозге определялась гиперцеллюлярность за счет увеличения пролиферирующих и дифференцирующихся форменных элементов всех ростков. Часто незрелые грануло-

циты около костных балок образуют до 5-10 клеточных слоев, а в скоплениях заметны эозинофилы. Относительная площадь ЖКМ составляла  $12,67 \pm 0,66\%$ ,  $13,33 \pm 0,59\%$  и  $7,83 \pm 0,72\%$ , что достоверно выше соответствующих показателей в 2,3 раза, 1,31 раза и 1,80 раз. В то же время, площадь, занимаемая ретикулярными волокнами после воздействия радиации, достоверно не изменялась. Ретикулярные волокна при импрегнации по Келемену окрашивались в черный цвет в виде нежных волокон и локализовались преимущественно периваскулярно, вокруг адипоцитов, синусоидов и в доль эндоста.

При исследовании гистологических препаратов бедренных костей животных второй возрастной группы после облучения и трехкратного введения физиологического раствора на 7-е сутки обращают на себя внимание морфологические признаки нарушения гемодинамики: обширные кровоизлияния, резко расширенные и полнокровные синусоиды.

В структуре костного мозга превалирует гемопоэтическая ткань, которая располагалась следующим образом: ПЭ- $22,16 \pm 3,59\%$ , ДЗ -  $31,83 \pm 1,31\%$ , ДЭ- $27,67 \pm 0,88\%$ . ККМ гипохромный, очагов эритро- и миелопоэза практически не отмечали. Адипоциты располагаются группами, имеют тенденцию к слиянию, некоторые - одиночные. Относительная площадь ЖКМ составляла  $5,83 \pm 1,40\%$ ,  $9,67 \pm 0,72\%$  и  $6,17 \pm 1,25\%$ , соответственно зонам ПЭ, ДЗ и ДЭ. Ретикулярная ткань в сравнении с предыдущей возрастной группой более компактно расположена и занимала площади  $7,67 \pm 0,59\%$  в ПЭ,  $6,83 \pm 0,99\%$  в ДЗ, и  $7,67 \pm 0,77\%$  в ДЭ.

У животных второй группы после облучения и введения КЦСЖ наблюдали сравнительно большую ОП ККМ во всех зонах кости: в ПЭ -  $27,67 \pm 0,88\%$ , в ДЗ -  $35,33 \pm 1,54\%$  и в ДЭ -  $28,50 \pm 1,71\%$ , что выше тех же показателей в группе с коррекцией физ. раствором в 1,25; 1,11 и 1,03 раза. При этом отчетливо визуализировалось преобладание клеток миелоидного дифферона над эритроидным.

Количество ЖКМ в этой же группе после коррекции КЦСЖ также заметно превышало контрольные значения в ПЭ, ДЗ и ДЭ в 1,34; 1,19 и 1,27 раз, соответственно, составляя  $7,83 \pm 1,25\%$ ,  $11,50 \pm 1,05\%$  и  $7,83 \pm 0,52\%$ . Площадь ретикулярной стромы изменялась недостоверно.

К 30-м суткам эксперимента во II группе животных после облучения и 10-кратного введения физраствора наблюдали выраженные признаки нарушения гемодинамики: обширные кровоизлияниями и полнокровие синусоидов, гипохромность, что свидетельствует о депрессии миелоидной ткани. В структуре костного мозга, локализованного в проксимальном эпифизе, преобладала миелоидная ткань, однако, разница между показателями относительной площади ККМ и ЖКМ носила недостоверный характер. Более значимо увеличение ОП ЖКМ на 30-е сутки по сравнению с аналогичным сроком эксперимента, но у животных I группы. ОП ККМ во II группе подопытных крыс после введения КЦСЖ составила

18,50±10,62% в ПЭ, 12,33±0,83 % в ДЗ и 26,17±0,66%\* в ДЭ, что превышает в 1,41; 1,14 и 2,40 раз те же показатели в соответствующих зонах у крыс контрольной группы. ЖКМ занимал площадь 15,83±0,34%\*, 15,33±0,46%\* и 9,33±0,61%\* в зонах ПЭ, ДЗ и ДЭ, соответственно, что отличалось достоверно от контрольных данных только в ДЗ – в 1,19 раз.

У животных III группы, которых подвергали облучению и вводили физиологический раствор, на 7-е сутки эксперимента морфологические признаки нарушения гемодинамики сохранялись, однако в выраженность их была меньше по сравнению с таковыми у животных II группы на 7-е сутки эксперимента. Отмечались полнокровные инусоиды, а в строме – отложения зерен гемосидерина, как результат кровоизлияний с последующим распадом эритроцитов. Увеличились как размеры, так и общее число адипоцитов, некоторые из которых диффузно рассеяны, но большая часть образует скопления из 3-4 клеток.

Относительная площадь ККМ в по зонам составляла 5,16±0,52%\*, 3,83±0,52%\* и 4,83±0,77%\* соответственно зонам ПЭ, ДЗ и ДЭ. ЖКМ занимал площадь в 3,0±0,63 %\* в ПЭ, 17,33±0,61 %\* в ДЗ и 10,83±0,66%\* в ДЭ. Ретикулярные волокна утолщаются и располагаются на большей площади, их соотношение составляет 11,67±0,88%\*, 12,83±0,96%\* и 8,17±0,34%\* соответственно в ПЭ, ДЗ и ДЭ. Обращает внимание увеличение количества и большая степень ветвления костных балок.

Морфологические изменения у животных данной группы, которым трехкратно вводили КЦСЖ характеризовались заметным утолщением костных трабекул по сравнению с животными предыдущей возрастной группы. Общая площадь, занимаемая красным и желтым костным мозгом, имеет тенденцию к увеличению и перераспределению как сравнительно с контрольными животными, так и в сравнении с предыдущей возрастной группой животных при тех же условиях (облучение и коррекция КЦСЖ).

Сам костный мозг можно охарактеризовать как гиперцеллюлярный, с преимущественной локализацией гемопоэтической ткани в диафизе, его процентное соотношение по зонам составляет 12,33±0,83%\*, 8,67±0,46%\* и 6,17±0,66 %\* в ПЭ, ДЗ и ДЭ соответственно, что в 2,38 раз, 2,26 раз и 1,28 раз выше в сравнении с облученными животными той же возрастной группы, но с коррекцией физ.раствором. Относительная площадь, занимаемая желтым костным мозгом, также больше после коррекции КЦСЖ, особенно в ПЭ – в 3,11 раз. Изменения показателей площади, занимаемой ретикулярными волокнами, были незначительны и носили недостоверный характер.

По данным морфометрии у животных III группы, которых облучали и вводили физиологический раствор, на 30-е сутки ОП ККМ занимала 11,33±1,01%\*, 8,01±0,75%\*, и 8,01±0,49 %\* в ПЭ, ДЗ и ДЭ, соответственно. Адипоциты диффузно рассеяны по всей площади костного мозга. Их суммарная ОП составляла в ПЭ – 4,83±0,66%\*, в ДЗ - 21,33±1,05%\* и в ДЭ -21,83±1,25%\*. Ретику-

лярная строма костного мозга, по сравнению с 7-дневным сроком эксперимента, количественно увеличивалась, составляя по зонам 19,17±0,66%\*, 16,33±1,08%\* и 9,33±0,88%\*, соответственно. Стоит отметить, что увеличение относительной площади ретикулярной ткани может быть трактовано двояко: с одной стороны, это показатель нарастающего фиброза и склерозирования, однако для такого специфического органа, как костный мозг, угасание функции характеризуется жировой инволюцией, а не склерозированием и сужением костномозгового канала. Кроме того, именно ретикулярная ткань выполняет роль «подложки» и микроокружения для формирования эритробластических и других островков. Судя по окрашенным срезам, на данном сроке эксперимента происходили именно процессы постепенной репопуляции клеточного состава костного мозга. Показатели относительной площади ККМ увеличивались до 23,01±1,39%\* в ПЭ, 17,33±0,73%\* в ДЗ и 13,33±0,54%\* в ДЭ. Эти показатели выше, чем у контрольных животных в 2,03раза, в 2,17 раз и в 1,67 раз в ПЭ, ДЗ и ДЭ, соответственно.

В результате 10-кратного введения КЦСЖ к 30-м суткам наблюдения относительная площадь желтого костного мозга составляла 3,33±0,54 %\* в ПЭ, 23,33±0,73%\* в ДЗ, 24,17±0,82 %\* в ДЭ. Это примерно вдвое больше количественных показателей ЖКМ в тех же зонах у контрольных крыс, но в сравнении с предыдущей возрастной группой после облучения с коррекцией КЦСЖ, распределение ЖКМ несколько иное – больше в ПЭ и ДЗ, и меньше в ДЭ. Ретикулярная составляющая костного мозга сравнительно с контрольными животными той же серии уменьшилась в 0,54 раза в ПЭ, в 0,76 раз в ДЗ и в 0,81 раз в ДЭ.

Таким образом, у животных данной экспериментальной группы видимые признаки нарушения гемодинамики были наименее выражены. На всех сроках эксперимента в данной возрастной группе отмечали максимальное сберегающее действие инъекций КЦСЖ не только на красный костный мозг, но и на жировую ткань и ретикулярную строму, что, вероятно, повышает адаптационные возможности костного мозга после облучения.

У животных четвертой возрастной группы на 7-е сутки после облучения и на фоне введения физиологического раствора костные трабекулы утолщены, малонизвитые, занимают значительную часть эпифизов. Отмечается практически полное опустошение красного костного мозга. Распределение ККМ по зонам бедренной кости выглядело следующим образом: в ПЭ – 87,17±0,33%\*, в ДЗ – 4,17±0,34%\* и в ДЭ – 6,83±0,66%\*. В диафизе преобладает жировой костный мозг, его относительная площадь составляла 22,51±0,8 %, адипоциты округлой или овальной формы, формируют поля и группы, между которыми располагаются островки миелоидной ткани. В ПЭ и ДЭ его меньше – 3,33±0,73% и 11,83±0,33%, соответственно. Кроме того, на данном сроке эксперимента значимую площадь занимают ретикулярные волокна, их относительная площадь в ПЭ, ДЗ и ДЭ

составляет  $13,66 \pm 0,88\%$ ,  $14,50 \pm 0,47\%$ , и  $10,83 \pm 1,04\%$  соответственно.

У животных IV возрастной группы после облучения и введения КЦСЖ на 7-е сутки отмечается тенденция к увеличению количественного показателя ККМ до  $13,33 \pm 0,46\%*$  в ПЭ,  $7,51 \pm 0,47\%*$  в ДЗ и  $9,67 \pm 0,73\%*$  в ДЭ. Сравнительно тех же показателей в контрольной группе – данные показатели выше в тех же зонах кости в 1,63 раза, в 1,80 раз и 1,42 раза, соответственно. ЖКМ доминирует в диафизе, где его относительная площадь составляет  $25,17 \pm 0,66\%*$ , а в эпифизах  $6,17 \pm 0,66\%*$  и  $16,17 \pm 0,66\%*$ . Площадь занимаемая ретикулярными волокнами не имеет достоверных изменений, сохраняя тенденцию к их уменьшению. ОП ретикулярных волокон в ПЭ  $-13,83 \pm 0,33\%$ , в ДЗ  $-17,02 \pm 0,80\%$ , в ДЭ  $11,33 \pm 0,88\%$ .

У животных IV экспериментальной группы после облучения и 10-кратного введения КЦСЖ на 30-е сутки эксперимента ККМ занимает  $14,50 \pm 0,47\%*$  в ПЭ,  $7,17 \pm 0,52\%*$  в ДЗ и  $8,17 \pm 0,44\%*$  в ДЭ, что выше по сравнению с показателями контрольной группы в 1,47 раз в ПЭ, в 1,48 раз в ДЗ и в 1,75 раз в ДЭ. Относительная площадь ЖКМ в ПЭ несколько уменьшилась в сравнении с контрольными значениями, составляя  $5,17 \pm 0,52\%$ , и напротив, сохранила тенденции к превышению того же показателя в ДЗ и ДЭ у крыс, которым вводили только физиологический раствор. Эти значения достигали  $24,50 \pm 0,73\%*$  в ДЗ и  $28,66 \pm 0,61\%*$  в ДЭ. Очевидно, что на данном сроке эксперимента в диафизе и дистальном эпифизе преобладал ЖКМ, а в проксимальном эпифизе – ретикулярная ткань, составляя  $24,50 \pm 0,74\%$ , хотя в дистальном эпифизе она группировалась более плотно.

Таким образом, в эксперименте выявлено, что облучение животных ускоряло процессы возрастной дегенерации костного мозга, опустошая костномозговую полость, снижая цитоз и хромность гемопоэтической ткани, увеличивая степень фиброза. Введение КЦСЖ после облучения в меньшей степени после 3-кратного применения, и в большей – при 10-кратном использовании, достоверно влияло на сохранность ККМ и ЖКМ во всех зонах бедренной кости и способствовало ускорению процессов репопуляции костного мозга после облучения. Менее выраженный позитивный эффект воздействия КЦСЖ наблюдали в I и IV возрастной группе, что объясняется срывом адаптационных механизмов у новорожденных животных и животных старческого возраста. В то же время, визуальное определяемое влияние КЦСЖ на ретикулярную строму было умеренным. Анализ данных эксперимента показал выраженное радиопротекторное свойство КЦСЖ.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Белов А.Д. Радиобиология / А.Д. Белов, В.А. Киришин, Н.П. Лысенко, В.В. Пак и др. М.: Колос, 1999. - 384с.
2. Бессалова Е.Ю. Морфологические эффекты ксеногенной спинномозговой жидкости на репро-

дуктивную систему самок полиэстричных млекопитающих / Е.Ю. Бессалова, В.В. Ткач, В.А. Королев // Таврический медико-биологический вестник. - 2006. - Т. 9, № 3, Ч. 1. - С.175-178.

3. Бондаренко В.И. Морфо-функциональное изменение семенников некоторых млекопитающих при парентеральном введении прижизненно взятой цереброспинальной жидкости крупного рогатого скота: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед.наук: спец. 14.00.02 / В.И. Бондаренко. - Симферополь, 1989. — 23 с.

4. Василенко, О.И. Радиационная экология / О.И. Василенко. М.: Медицина, 2004. - 216с.

5. Декларацийний патент на винахід „Спосіб одержання цільного лікворного препарату” Ткач В.В., Адамь Ф.Ф., Лисенко В.В., Макаров О.І, Супко А.І., Ткач В.В. (мл). Заявл. № 2003087810, от 02. 09. 2003.

6. Заднипряный И.В. Морфофункциональные изменения транспортных систем при парентеральном введении спинномозговой жидкости в норме и при экспериментальной гиперхолестеремии: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед.наук: спец. 14.00.02 / И.В. Заднипряный. —Симферополь, 1981. — 18 с.

7. Итоги работ по созданию гемостимуляторов природного происхождения / М. Ю. Минакова, Е. Д. Гольдберг, А.М.Дыгай [и др.] // Актуальные проблемы фармакологии и поиска новых лекарственных препаратов. - Томск, 1995. - Т.8. - С. 3–11.

8. Калинин Н.А. Динамика иммуногематологических показателей у больных острой лучевой болезнью 3-4 степени в постспанцитопенический период. / Л.Н. Калинин, Т.В. Кухаркова, И.И. Карпун [и др.]. // Медицинская радиология.- 1991.- Т.36, №6.- С.32-35

9. Квачева Ю.Е. Апоптотическая гибель клеток костного мозга в восстановительном периоде острой лучевой болезни и ее роль в патогенезе гематологического синдрома. / Ю.Е. Квачева. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2002.- Т. 47, №5.- С. 17-21.

10. Клеточные и молекулярные основы перестройки кроветворения при длительном радиационном воздействии. / К.Н. Муксинова, Г.С. Мухачева // М.: Энергоатомиздат, 1990.- 160 с. – ISBN 5-283-03006-7.

11. Корятова Л.И., и др. Системная лучевая терапия - новый технологический подход в лучевом лечении онкологических больных. В кн.: Радиология-2000. Лучевая диагностика и лучевая терапия на пороге третьего тысячелетия. М., 2000, с. 329-332.

12. Кривенцов М.А. Структурные изменения брыжечных лимфатических узлов при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости: дис. ... канд.мед. наук: спец. 14.03.01 / М.А. Кривенцов. - Симферополь, 2009. — 21 с.

13. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Ю.М.Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко та ін.].— К.: Авіцена, 2002. — 156 с.

14. 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.

15. Шаймарданова Л.Р. Возрастные морфофункциональные изменения костного мозга под действием ксеногенной спинномозговой жидкости: дис. ... канд.мед. наук: спец. 14.03.01 / Л.Р. Шаймарданова —Симферополь, 2011. — 22 с.

Надійшла 17.03.2014 р.  
Рецензент: проф. С.А.Кашченко