

УДК 616-003.725+616.153.96

## МЕДИАТОРНАЯ РОЛЬ ЛИМФОЦИТОВ И МОНОЦИТОВ В РЕГУЛЯЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

А.В.Зильфян, А.С.Сисакян, Г.И.Авалян

*/НИЦ Ереванского государственного медицинского университета  
им. М.Гераци/  
375025 Ереван, ул. Корюна, 2*

**Ключевые слова:** цитокины, регуляция, сердечно-сосудистая система

В настоящее время установлено, что, помимо медиаторной регуляции иммунного ответа, цитокины, и в частности лимфокины, оказывают влияние на другие системы организма [3,11]. Выделение большого спектра биологически активных веществ активированными лимфоцитами обуславливает разнонаправленность действия лимфоцитарных медиаторов. При этом в зависимости от выбранного митогена вырабатываются различные как по своей физико-химической структуре, так и по точке приложения лимфокины [3,7,9]. Имеются ценные данные относительно того, что лимфоциты в организме без стимуляции также вырабатывают биологически активные вещества, которые, по-видимому, осуществляют регуляторные процессы на различных уровнях интеграции организма [1,3,14].

Возможно, что продукты жизнедеятельности лимфоцитов (ПЖЛ) могут оказывать регуляторное влияние на сердечно-сосудистую систему, функционируя в качестве короткодистантных факторов. Исходя из этого, в данном исследовании мы изучали действие продуктов жизнедеятельности нестимулированных лимфоцитов, что позволяет изучить биологическую роль общего пула медиаторов, вырабатываемых лимфоцитами.

Предыдущими исследованиями [1,2,4] нами установлена модулирующая роль лимфоцитарных медиаторов в становлении механизмов адаптации, в частности, в нормализации деятельности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, сдвигов симпатoadренальной системы, активации ряда стресс-лимитирующих факторов.

Учитывая вышеизложенное, представляет определенный интерес изучение влияния общего пула ПЖЛ на характер морфофункциональных и биохимических сдвигов в миокарде крыс при острой стресс-реакции и выявление возможных регуляторных и прямых механизмов действия на миокардиальную функцию.



С нашей точки зрения, применение общего пула ПЖЛ, а не отдельных медиаторов при острой стресс-реакции патофизиологически оправдано и обосновано, поскольку именно общий пул обеспечивает структурно-эмоциональную взаимосвязь в формировании механизмов адаптации.

### Материал и методы

Опыты ставились на 470 белых крысах-самцах массой 150–160г. При изучении влияния лимфоцитарных медиаторов на состояние миокарда в условиях острого стресса животных подразделили на три группы: контрольную, опытную и интактную. Контрольную группу составляли иммобилизованные в течение 2,5 и 24 ч крысы, которым за сутки до иммобилизации трехкратно вводили среду инкубации тимических лимфоцитов — среду 199. Животным опытной группы (2,5- и 24-часовая жесткая иммобилизация крыс на спине) за сутки до иммобилизации трехкратно с интервалом в 6 ч внутрибрюшинно вводили общий пул ПЖЛ. Выделение и идентификацию общего пула тимических ПЖЛ проводили по методике, предложенной А.В.Зильфяном и соавт. [5]. Доза внутрибрюшинно вводимых ПЖЛ была выработана экспериментально и составляла по белку 300г на 100г массы животного. Парафиновые срезы миокарда окрашивались гематоксилин-эозином и на гликоген по Шабдашу. Окрашенные гематоксилин-эозином продольные срезы миокарда левого желудочка изучались методом поляризационной микроскопии [8]. Микроскопические исследования капиллярного русла миокарда производились с помощью модифицированного метода Гомори [6].

Активность кислой фосфатазы и сукцинатдегидрогеназы изучалась гистохимическим способом на люминесцентном микроскопе "Люмалм-43" и фотометрической насадке ФМЭЛ-1А при соответствующих длинах волн. Катехоламины в миокарде выявляли на свежемороженых криостатных срезах методом флюоресцентной микроскопии [9].

Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в миокарде определяли по методу И.Д.Стальной.

Материал подвергался статистической обработке с использованием критериев Стьюдента.

### Результаты и обсуждение

Через 24 ч после иммобилизации при окраске препаратов общепринятыми морфологическими методами цитоангиоархитектоника миокарда левого желудочка крыс контрольной и опытной групп практически не отличалась от таковой у интактных животных. Однако при фазово-контрастной микроскопии констатировался контрактурный тип миокарда, проявляющийся усилением анизотропных дисков без нарушения структурной ориентации анизотропных (А) и изотропных (I) дисков. Иммобилизация животных в течение 5 ч сопровождалась признаками повы-



шенной сосудистой проницаемости, дистрофическими изменениями миокардиоцитов, появлением отдельных участков зернисто-глыбчатого распада мышечных и соединительно-тканых волокон, миоцитолитизиса. При исследовании препаратов в поляризационном свете по ходу большинства миокардиоцитов наблюдалось резкое увеличение анизотропного свечения, которое носило гомогенный диффузный характер, в результате чего изотропные диски не контурировались. Очаги миокардиоцитолитизиса и зернисто-глыбчатого распада коллагеновых и мышечных волокон выглядели оптически темными. Предварительное введение ПЖЛ иммобилизированным животным также сопровождалось расстройствами в системе микрогемоциркуляции, проявляющимися признаками повышенной проницаемости преимущественно в веноулярном отделе микрогемоциркуляторного русла. У животных опытной группы также наблюдался контрактурный тип миокарда левого желудочка с усилением анизотропного свечения. Однако на фоне усиления анизотропии в отдельных группах продольно расположенных миокардиоцитов сохранялась поперечная исчерченность, проявляющаяся чередованием А и І дисков. Одновременно выявились единичные клетки с явлениями миоцитолитизиса и зернисто-глыбчатого распада миофибрилл.

У животных, подвергнутых 20-часовой иммобилизации, в миокарде левого желудочка наблюдались процессы, свидетельствующие в пользу дальнейшей активации катаболических реакций. Резко повышалась проницаемость для жидкости и плазменных белков во всех составных компонентах путей микрогемоциркуляции. Повсеместно имели место процессы деполимеризации белково-полисахаридных комплексов основного вещества и зернисто-глыбчатого распада коллагеновых волокон, миоцитолитизиса и распада миокардиоцитов. Соединительно-тканная основа на всем своем протяжении выглядит резко отеочной.

При фазово-контрастном анализе весьма часто обнаруживались бесструктурные конгломераты анизотропного свечения. На этом фоне выявились оптически темные и слабо светящиеся участки мышечных волокон, которые, как правило, соответствовали очагам дистрофии, миоцитолитизиса или зернисто-глыбчатого распада миокардиоцитов.

Предварительное введение ПЖЛ в указанный период стресса в известной мере предотвращало развитие дистрофических процессов в системе микрогемоциркуляции. В целом цитоархитектоника миокарда крыс опытной группы напоминала таковую у контрольных животных предыдущего срока (5-часовая иммобилизация). Результаты фазово-контрастного анализа свидетельствуют в пользу структурного упорядочения А и І дисков в миокардиоцитах. Так, на фоне контрактурных изменений выявились группы мышечных клеток, в которых вновь начинала отчетливо контурироваться поперечная исчерченность, характеризующаяся относительно равномерным чередованием А и І дисков, умеренным поперечным свечением миофибрилл А дисков.



Результаты флюоресцентно-микроскопических исследований на предмет обнаружения катехоламинов выявили следующую картину. Через 24 после иммобилизации у крыс контрольной и опытной групп наблюдалась в целом идентичная картина, выражающаяся перераспределением катехоламинов в миокарде левого желудочка: очаги усиленной флюоресценции миокардиоцитов чередовались с оптически темными участками. При 5-часовой иммобилизации в миокарде крыс обеих групп имело место значительное повышение уровня катехоламинов, что структурно выражалось в диффузном свечении мышечных клеток и стромы. Катехоламины характеризовались как линейным, фрагментарным расположением по ходу сарколеммы, так и выявлялись в самих мышечных клетках в виде гомогенной специфической флюоресценции. У животных, подвергнутых острому стрессу в течение 24ч, содержание катехоламинов в миокарде левого желудочка по сравнению с предыдущим сроком заметно понижалось, что проявлялось как в ослаблении интенсивности специфической флюоресценции, так и очаговой их локализацией. Следует отметить, что специфическое свечение, как правило, отсутствовало именно в тех участках миокарда, в которых доминировали дистрофические процессы, явления миоцитолизиса и зернисто-глыбчатого распада миофибрилл. Интенсивность специфического свечения и характер распределения катехоламинов у животных, подвергнутых 24-часовой иммобилизации в условиях предварительного введения ПЖЛ, напоминали картину локализации катехоламинов в миокарде левого желудочка крыс в фазу напряжения (5-часовая иммобилизация).

При микроскопическом изучении капиллярной системы миокарда с помощью модифицированного метода Гомори при 2- и 5-часовой иммобилизации выявилось увеличение диаметра капилляров, расширение просвета межкапиллярных анастомозов. Эти изменения выражены и при 24-часовой иммобилизации.

При иммобилизационном стрессе происходит повышение обменной поверхности и емкости капиллярного русла (2- и 5-часовая иммобилизация) за счет увеличения диаметра капилляров, при этом количество функционирующих капилляров не изменяется по сравнению с интактной группой (табл. 1).

Значительный интерес представляют результаты исследования микроскопических препаратов миокарда подопытных крыс в условиях предварительного введения ПЖЛ при иммобилизационном стрессе (табл.2).



Таблица 1

| Количественные показатели                    | Интактный миокард | Имобилизационный стресс |            |             |
|----------------------------------------------|-------------------|-------------------------|------------|-------------|
|                                              |                   | 2 ч                     | 5 ч        | 24 ч        |
| Общая длина капилляров (мм)                  | 2371±28,19        | 2396±27,69              | 2373±23,12 | 1560±21,56* |
| Диаметр капилляров (мкм)                     | 6,095±0,07        | 6,75±0,001*             | 7,1±0,001* | 6,2±0,098   |
| Обменная поверхность (мм <sup>2</sup> ) PDL  | 45,33±1,42        | 50,75±0,82*             | 52,34±9,57 | 49,8±0,19*  |
| Емкость капиллярного русла PR <sup>2</sup> L | 0,05±0,009        | 0,085±0,007*            | 0,08±0,02  | 0,07±0,002* |

\* разница с контролем статистически достоверна.

Таблица 2

| Количественные показатели                    | Интактный миокард | Имобилизационный стресс + ПЖЛ |               |             |
|----------------------------------------------|-------------------|-------------------------------|---------------|-------------|
|                                              |                   | 2 ч                           | 5 ч           | 24 ч        |
| Общая длина капилляров (мм)                  | 2371±28,19        | 2414±36,04                    | 2597±37,37*   | 2560±21,56* |
| Диаметр капилляров (мкм)                     | 6,095±0,07        | 6,33±0,052*                   | 7,27±0,223*   | 6,2±0,098   |
| Обменная поверхность (мм <sup>2</sup> ) PDL  | 45,33±1,42        | 47,9±1,09*                    | 59,29±0,6*    | 49,8±0,19*  |
| Емкость капиллярного русла PR <sup>2</sup> L | 0,05±0,009        | 0,075±0,002*                  | 0,106±0,0006* | 0,07±0,002* |

\* разница с контролем статистически достоверна.

Изучение активности кислой фосфатазы и сукцинатдегидрогеназы в миокарде животных контрольной и опытной групп выявило следующие закономерности. У животных контрольной группы при 5- и 24-часовой иммобилизации нарастали катаболические процессы в миокарде (признаки зернисто-глыбчатого распада, миоцитолита, микронекрозы), происходило резкое увеличение активности кислой фосфатазы (почти в 4,3 раза) на фоне достоверного понижения активности сукцинатдегидрогеназы (в 3,9 раза при 24-часовой иммобилизации). У крыс опытной группы того же срока показатели активности кислой фосфатазы в миокарде левого желудочка почти в 2,5 раза уступали таковым у крыс контрольной группы, а уровень сукцинатдегидрогеназы был выше контроля более чем в 3 раза (табл. 3).



Таблица 3

| Группа животных | n  | Показатели активности       |                                  |
|-----------------|----|-----------------------------|----------------------------------|
|                 |    | кислая фосфатаза<br>(в УЕП) | сукцинатдегидрогеназа<br>(в УЕП) |
| Интактные крысы | 12 | 32,4±2,3                    | 46,8±4,1                         |
| Контрольная     | 14 | 143,6±8,6                   | 12,2±2,8                         |
| Опытная         | 12 | 53,2±6,4<br>t=3,05          | 39,0±1,1                         |

При изучении активности процессов ПОЛ в миокарде животных контрольной группы было выявлено значительное повышение содержания малонового диальдегида (МДА) во все сроки иммобилизации (табл. 4). Предварительное введение крысам общего пула ПЖЛ предупреждало наблюдаемую при стрессе активацию ПОЛ в миокарде.

Таблица 4

| Интактные<br>крысы | Контроль I<br>(2-часовая<br>иммобилизация) | Опыт I<br>(2-часовая<br>иммобилизация +<br>ПЖЛ) | Контроль II<br>(24-часовая<br>иммобилизация) | Опыт II<br>(24-часовая<br>иммобилизация +<br>ПЖЛ) |
|--------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------------|
| 0,037±0,0001       | 0,0062±0,0007<br>p<0,01                    | 0,057±0,00014<br>p<0,001                        | 0,0048±0,0002<br>p<0,001                     | 0,0036±0,00016<br>p1<0,5<br>p2<0,001              |

Примечание. p1 — при сопоставлении с крысами интактной группы, p2 — при сопоставлении с контролем II.

Результаты исследований показали, что предварительное введение общего пула ПЖЛ оказывало весьма благоприятное влияние на состояние миокарда левого желудочка иммобилизованных крыс. Необходимо отметить, что стресс-лимитирующий эффект лимфоцитарных медиаторов с большим постоянством был констатирован в фазе разрешения (истощения) иммобилизационного стресса. Так, предварительное введение лимфоцитарных медиаторов животным, подвергнутым 24-часовой жесткой иммобилизации на спине, сопровождалось значительной ингибцией катаболических реакций в миокарде левого желудочка: цитоангиоархитектоника миокарда на значительном протяжении была сохранена, процессы зернисто-глыбчатого распада миофибрилл и миокардиоцитолита носили очаговый характер, восстанавливалась и контрактильная способность миокардиоцитов, что выражалось структурным упорядочением в поперечно-ориентированных мышечных волокнах А и I вставочных дисков. В строме имели место лишь процессы очаговой дистрофии эндотелиоцитов и умеренного периваскулярного отека.



Таким образом, стресс-лимитирующий эффект общего пула ПЖЛ проявляется в ингибции возникающего в миокарде подопытных крыс симптомокомплекса, патогномоничного для разрешающей фазы острого иммобилизационного стресса, поскольку именно в этот период весьма четко прослеживалась тенденция, направленная в сторону нормализации сосудистой проницаемости, контрактильных потенциалов миокардиоцитов, а также структурного упорядочения и распределения катехоламинов. Кардиопротекторное действие лимфоцитарных медиаторов проявлялось и на уровне путей микрогемоциркуляции миокарда левого желудочка. При изучении морфофункционального состояния капиллярной сети было установлено, что в условиях предварительного введения общего пула ПЖЛ происходило включение двух адаптивно-приспособительных механизмов на уровне всех составных компонентов путей микрогемоциркуляции, направленных на увеличение емкости капиллярного русла и происходящих за счет расширения диаметра микрососудов, а также количества функционирующих капилляров.

Изучение конкретных механизмов, лежащих в основе инициации патологического процесса в сердце подвергнутых острому стрессу крыс, показало, что введение низкомолекулярной фракции общего пула ПЖЛ сопровождается стабилизацией мембран кардиомиоцитов и стромальных клеточных элементов путем ингибции активной фосфатазы и процессов ПОЛ. Наряду с включением многих адаптивных механизмов, реализация которых может осуществляться на уровне различных интегративных систем, нами впервые допускается прямая реализация этого эффекта, поскольку в общем пуле ПЖЛ тимуса интактных крыс было обнаружено наличие простаглицина [12,13]. В то же время известно, что простаглицины группы Е в условиях адреналинового стресса обладают выраженным кардиопротекторным действием [9], а простаглицин способен стабилизировать мембраны лизосом, улучшать регионарный кровоток (выраженный вазодилатирующий эффект), в результате чего в известной степени "нейтрализуется" повреждающее действие высоких концентраций катехоламинов на миокард. Подтверждением функционирования подобного механизма в условиях острого стресса послужили результаты собственных гистохимических, поляризационно- и флюоресцентно-микроскопических исследований, также свидетельствующих в пользу структурного и метаболического упорядочения деятельности миокарда.

Факт обнаружения в лимфоцитарных медиаторах (инкубированные тимоциты интактных крыс без стимуляции) простаглицина позволяет с качественно новых позиций подойти к механизмам короткодистантной регуляции сердечно-сосудистой системы на всех уровнях ее интеграции, а также формирования адаптивных реакций при ряде заболеваний данной системы. Не исключено, что простаглицин вырабатывается не только в эндотелиоцитах, а является также продуктом жизнедеятельности лимфоцитов; в эндотелиоцитах же он кумулируется, возможно, в неак-



тивной форме и, исходя из необходимости, обеспечивает свой вазоактивный эффект по механизму короткодистантного триггерного действия.

Выдвинутое нами предположение открывает широкие перспективы для изучения роли цитокинов в регуляции сердечно-сосудистой системы и становлении общеадаптационного синдрома в целом. Особо следует отметить биологическую значимость обнаруженного нами факта выработки нестимулированными лимфоцитами простаглицина и тромбосана [12]. Потенциальная способность лимфоцитов к одновременному синтезу указанных вазоактивных факторов, обладающих противоположным спектром действия на структурные компоненты сердечно-сосудистой системы, безусловно, свидетельствует в пользу регуляторной роли лимфоцитов. Другое не менее важное обстоятельство: оказывается, что оба фактора вырабатываются не только лимфоцитами тимуса, но и являются также продуктами секреции моноцитов. Так, имеются литературные данные о влиянии цитокинов на синтез простаглицина [9,13,15]. Показано, что  $TNF_{\alpha}$  усиливает синтез простаглицина мононуклеарными фагоцитами [9]. В свою очередь простаглицин ингибирует синтез  $IL-2$  Т-хелперами [15].  $IL-1b$  и  $IL-2$  способны индуцировать синтез как простаглицина, так и тромбосана  $A_2$  мононуклеарными фагоцитами [9]. Примечателен факт неоднозначного эффекта  $TNF_{\alpha}$  на синтез этих биологически активных факторов: низкие концентрации  $TNF_{\alpha}$  усиливают синтез простаглицина в первые 30 мин инкубации, тогда как  $IL-2$  оказывает тот же эффект при 8-часовой инкубации мононуклеарных фагоцитов [9]. Последнее обстоятельство также может рассматриваться в качестве объективного критерия направленной регуляторной роли конкретных клеточных популяций иммунной системы в плане их короткодистантного влияния на сердечно-сосудистую систему, которая, как и все интегративные системы организма, подвержена ритмичности.

Не исключено, что адаптогенная функция лимфоцитов в рамках реализации на сердечно-сосудистую систему является определяющей при различных патологических состояниях, экстремальных ситуациях и обеспечивается благодаря направленной хронологически зависимой выработке конкретных вазоактивных факторов. С другой стороны, нарушение функционирования периферического медиаторного звена может инициировать развитие патологического процесса на разных интегративных ступенях организма. Следует отметить, что дисфункция медиаторного взаимодействия иммунной и сердечно-сосудистой систем является определяющей в возникновении ряда миокардиальных патологий (миокардиты, кардиомиопатии) [13,15]. В прикладном аспекте перспективным представляется проведение экспериментальных и клинических исследований для выявления патогенеза аутоиммунных миокардитов, идиопатической дилатационной кардиомиопатии.

*Поступила 15.04.97*



Ա.Վ.Զիլֆյան, Հ.Ս.Սիսակյան, Հ.Ի.Ավալյան

Տվյալներ են ստացվել սրտամկանային վնասման ժամանակ լիմֆոցիտային մեդիատորների կանխարգելիչ դերի մասին: Յուրյ է տրված, որ լիմֆոցիտային մեդիատորների նախնական ներարկումը կանխում է իմոբիլիզացված կենդանիների սրտամկանում տեղի ունեցող կառուցվածքային եւ նյութափոխանակության տեղաշարժերը, որոնք բնորոշ են ստրեսի սուր շրջանին: Բնականոն պայմաններում ուրցագեղձում մշակվում են անոթալայնիչ հատկությամբ օժտված սպիտակուցային եւ ճարպային բնույթի կենսաքանական ակտիվ նյութեր, որոնք կարեւոր դեր են խաղում սիրտ-անոթային համակարգի կարգավորման պրոցեսում:

Լիմֆոցիտար մեդիատորների կարդիոպրոտեկտորային ազդեցությունը պայմանավորված է ստրեսային վիճակ առաջացնող համակարգերի արգելակմամբ:

Մեր կարծիքով սրտամկանի հարմարողականության ակտիվացման գործընթացում կարեւոր օղակ են հանդիսանում լիմֆոցիտար մեդիատորներում առկա պրոստագլանդինը, պրոստացիկլինը եւ ցածր մոլեկուլային սպիտակուցների բաղադրամասերը: Այդ նյութերի ներգործությամբ է պայմանավորված համակարգի կայունացումը, նորադրենալինի եւ էնդոպերօքսիդների վնասակար ազդեցության կանխումը:

Այսպիսով, կատարված հետազոտությունները ցույց են տալիս, որ լիմֆոցիտային մեդիատորները համարվում են ստրեսային վիճակը արգելակող գործոններ: Ստացված տվյալները հիմք են հանդիսանում պրակտիկ առողջապահության մեջ լիմֆոցիտների ներդրման համար՝ որպես նոր վազոակտիվ եւ ադապտոգեն գործոններ:

#### THE ROLE OF LYMPHOCYTES AND MONOCYTES IN REGULATION OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

A.V.Zilfian, H.S.Sissakian, G.I.Avalyan

The purpose of the present study was to determine the effect of lymphocytic mediators general pool on morphofunctional state of the myocardium in acute stress-reaction. In our experiments we used low molecular fraction of the products of lymphocytes activity (PLA), obtained from the lymphocytes of intact animals (without any stimulation). This approach opens a new evidence in the study of the lymphocytic mediators physiological role in regulation of the cardiovascular system function.

Preliminary injection of PLA general pool in acute immobilizative stress caused the inhibition of catabolic processes, normalization of miocardial morphologic structure and contractility. This tendency was pronounced in 24-hour immobilization (exhaustion phase). Histoenzymatic analysis data showed decrease of acid phosphatase activity in the group preliminary injected by PLA.

PLA general pool preliminary injection prevented the lipid peroxidation in acute stress.

On the basis of our study we suppose that lymphocytes in extremal condition may play a regulative role due to the production of stress-limiting factors.



To this hypothesis testifies also the presence of PGE and PGT<sub>2</sub> in the low-molecular fraction of PLA.

It is known, that PGT<sub>2</sub> is considered as a membrane-stabilizing and vasodilative factor. It is possible that PGT<sub>2</sub> is not only a product of the endothelial cells, but also a product of lymphocytes, blood cells activity. It is possible that prostacycline in endothelial cells accumulates in inactive form and proceeds from the necessity to provide vasoactive effect by short-distant trigger mechanism.

The data obtained show the necessity of further study of cytokines physiological role in the regulation of the cardiovascular system function.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Авакян С.А., Арменян А.Г., Бабоян Р.С., Зильфян А.В. В кн.: Лимфоциты и адаптационный синдром. Ереван, 1990, с.37.
2. Азгальян Н.Р., Степанян Л.А., Сисакян А.С. Там же, Ереван, 1990, с. 34.
3. Говалло В.И. В кн.: Иммуитет к трансплантатам и опухолям. М., 1977, с. 28.
4. Довлатян Р.А., Киракосян К.Г., Аветисян Н.Г. В кн.: Лимфоциты и адаптационный синдром. Ереван, 1990, с. 36.
5. Зильфян А.В., Саядян Х.С., Хачатрян В.Г., Петросян М.С. ДАН АрмССР, 1989, с. 41.
6. Сисакян С.А. Кровообращение, 1979, 4, с. 3.
7. Целлариус Ю.Г., Семенова Л.А. Гистопатология очаговых метаболических повреждений миокарда. Новосибирск, 1972.
8. Aussel C.L., Didier M., Fehlmann M. J. of Immunology, 1987, 138, 10, p. 3094.
9. Chen G., Wilson R., McKillop J. Immun. Invest., 1994, 23, p. 269.
10. Flack B., Hillarp N., Thieme G., Torp A. J. Histochem. Cytoch., 1962, 10, 3, p. 348.
11. Hamblin A., Maini R. Clin. Immun., 1980, p. 273.
12. Kurland J.I., Bockman R. J. Exp. Med., 147: 952, 1978.
13. Kishimoto C., Matsumori A., Kadota C. et al. J. of Cardigr., 16, suppl., p. 16.
14. Lumpkin M. Science, 1987, 238, 4836, p. 452.
15. Winn J., Braunwald E. The cardiomyopathies and myocardite. Heart Disease, 1995, Philadelphia, p. 1398.