

β-адренорецепторная система в иммунологии: история, современные представления и материалы собственных исследований

Л.А. Кцоян

ЕрГМУ им. М. Гераци, кафедра клинической иммунологии и аллергологии

375025, Ереван, ул. Корюна, 2

Ключевые слова: β-адренорецепторы, β-адренергические агенты, лимфоциты, иммунитет, регуляция, стресс

Известно, что взаимодействие между нейроэндокринной и иммунной системами носит двунаправленный характер: медиаторы нейроэндокринной системы через специфические рецепторы оказывают воздействие на иммунную систему, и медиаторы последней регулируют функционирование нейроэндокринной системы [19, 20, 24, 65].

В последние 20 лет растет количество данных, свидетельствующих об участии симпатоадреналовых механизмов вегетативной нервной системы в иммунофармакологических феноменах [3, 17, 45, 46].

Циклические нуклеотиды являются первым звеном в цепи исследований этой проблемы. В 1968 г. Лихтенштейн и Марголис [56] впервые опубликовали данные о том, что ц. 3'5' АМФ принимает участие в контроле функции лейкоцита: катехоламины подавляют высвобождение гистамина из лейкоцитов. Работы первоначального периода исследований свидетельствуют о том, что ц. 3'5' АМФ и ц. 3'5' ГМФ регулируют иммунологические функции [22, 23, 28, 36, 39, 40, 42, 44, 56, 59, 63, 74, 75], рост и дифференцировку различных популяций и субпопуляций лейкоцитов, лимфоцитов [13, 14, 37, 50, 64, 71, 78].

Результаты ранних работ в системе *in vitro* позволили вывести четкую закономерность: повышенный внутриклеточный уровень ц. 3'5' АМФ подавляет иммунологические функции клеток иммунной системы; внутриклеточный синтез ц. 3'5' АМФ усиливается под воздействием соединений, активизирующих аденилциклазу, в частности, β-адренергические амины, гистамин, простагландины серий E и др.

На основании имеющихся данных возник следующий важный этап исследований – выявление гормональных рецепторов на мембране клеток иммунной системы. Первые исследования были проведены Вейнштейном и соавт. в начале 70-х годов [79]. Авторы разработали и применили оригинальный способ выявления гормональных рецепторов В-лимфоцитов. Примерно в это же время было установлено наличие β-адренорецепторов (β-АР) на Т-супрессорах [80]. К настоящему времени выявлены и структурно опреде-

лены типы и подтипы АР практически всех иммунокомпетентных клеток [34, 45, 53, 68, 72]. Степень экспрессии этих рецепторов варьирует на различных клетках иммунной системы, причем на В-лимфоцитах β-АР больше, чем на Т-лимфоцитах, а среди последних на CD⁸ клетках их экспрессия выражена сильнее, чем на CD⁴ клетках [54].

Известно, что основными регуляторами плотности и чувствительности β-АР клеток организма, а значит, и β-АР клеток иммунной системы являются эндогенные катехоламины и β-адренергические вещества [33, 77]. Роль эндогенных катехоламинов в модуляции β₂-АР подтверждается и выявленной обратной корреляцией между уровнем плазменного норадреналина и плотностью β₂-АР периферических лимфоцитов при митральном [32], аортальном [31] пороках, при кардиомиопатиях [30] и эссенциальной гипертензии [25].

Эта закономерность имеет принципиальное значение в клинической иммунологии, ибо фармакологическая коррекция внутриклеточной концентрации циклических нуклеотидов, в частности ц. 3'5' АМФ, избирательными агонистами и антагонистами β-АР позволяет целенаправленно модулировать иммунные и аллергические реакции. Отсюда вытекает третий важный этап исследований – изучение влияния катехоламинов, β-адренергических агентов на иммунофизиологические и иммунопатофизиологические процессы.

Наиболее полно изучены β-АР периферических Т-лимфоцитов (Т-л). Так, было установлено, что в периферических Т-л человека, активированных конканавалином "А", процесс накопления матричной РНК для цитокинов – γ-интерферон, ИЛ-3 и гранулоцит-макрофаг-колониестимулирующего фактора (ГМКСФ) – подавляется β-агонистами, и это ингибирование осуществляется исключительно через β₂-подтип β-АР [21]. Анализ результатов, полученных при изучении влияния β-агонистов на продукцию цитокинов – γ-интерферон, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5 – периферическими Т-л, активированными фитогемагглютинином, показал, что β-агонисты подавляют продукцию цитокинов как Тх-I и Тх-II типа, причем влияние β-агонистов на сек-

рецию цитокинов Тх-I типа значительно эффективнее, чем на Тх-II типа [81]. Работы по изучению влияния β -адренергических соединений на пролиферацию Т-л и секрецию их субпопуляциями цитокинов проводили и Holen E. и соавт. [41], Mohede I.C. и соавт. [60]. Авторы показали, что селективные β_2 -агонисты существенно подавляют как пролиферацию Т-л, вызванную митогеном-фитогемагглютинином, так и секрецию цитокинов Тх-I и Тх-II типа. Эффект имел дозозависимый характер. Полученные Dailey M.O. и соавт. [29] данные свидетельствуют о том, что после стимуляции покоящихся цитотоксических Т-л на последних усиливается активность β -АР.

Hidi R. и соавт. [38] показали, что в системе *in vitro* под влиянием салбутамола снижается хемотаксис Т-л, полученных у больных бронхиальной астмой (БА), что связано с понижением уровня ц.АМФ. Было также выявлено, что у больных БА, длительно леченных салметролом, препарат не влияет ни на количество, ни на функциональную активность Т-л, что авторы связывают с ингаляционным (а не оральным) путем введения препарата в организм [67]. Менее изучено влияние β -адренергических средств на Е-розеткообразование – образование “розеток” с эритроцитами барана (ЭБ), лимфоцитами, несущими рецепторы к ЭБ (рецептором к ЭБ является CD^2 – мембранная молекула Т-л, функции которой – адгезия и участие в активации Т-л). Доказано, что розеткообразование Т-л усиливается под воздействием АТФ, продуктов обмена глюкозы, левамизола, ацетилхолина и подавляется аминифиллином, изопротеренолом, 2-4-динитрофенолом, что свидетельствует о том, что образование розеток требует затрат энергии и регулируется внутриклеточным уровнем циклических нуклеотидов [12].

За последние 15 лет нами проведено изучение роли чувствительности β -АР Т-л в Е-розеткообразовании в норме и при ряде патологий в системе *in vitro*.

Путь модуляции иммунной системы симпатическим отделом нервной системы до сих пор во многом не ясен, как ввиду многоструктурности адренергической и иммунной систем, так и значительного диапазона активности их норма-реакций. Последняя в определенной степени определяется плотностью (количеством) и состоянием (чувствительностью) АР, т.е. рецепцией адренергического процесса. Учитывая вышеизложенное, первоначально нами было проведено изучение возможной роли чувствительности β -АР Т-л в Е-розеткообразовании здоровых людей [7,8].

Позднее изучение влияния β -адренергических препаратов на Е-розеткообразование в условиях патологии мы проводили при заболеваниях толстой кишки и при периодической болезни (ПБ). Интерес к изучению вышеперечисленных заболеваний объясняется следующими фактами:

1) широкой распространенностью заболеваний

толстой кишки в общей популяции;

2) анатомической особенностью желудочно-кишечного тракта: мощная иннервация и обилие лимфоидной ткани;

3) использованием β -адреноблокаторов в гастроэнтерологии, в частности, при функциональных заболеваниях толстой кишки (ФЗТК);

4) нераскрытостью по сей день патогенеза ПБ;

5) клинической схожестью ПБ с заболеваниями желудочно-кишечного тракта;

6) литературными данными об изменении циклических нуклеотидов, положительном терапевтическом эффекте при использовании адреноблокаторов, провоцировании приступов заболевания адреномиметиками, нарушении деятельности гипоталамо-гипофиз-надпочечникового комплекса при ПБ [9, 46].

Результаты наших исследований свидетельствуют о модулирующем влиянии β -адренергических препаратов на Е-розеткообразование у больных ФЗТК, которое зависит от дозы препарата и от исходного уровня Т-л, и об отсутствии эффекта препаратов у больных неспецифическим язвенным колитом (НЯК) [4,5]. Установленное нами ингибирующее действие адреналина в дозах $10^{-3}M$, $10^{-4}M$ на Е-розеткообразование у больных ФЗТК и отсутствие эффекта у больных НЯК свидетельствует об информативности этого показателя и о возможности его использования для дифференциальной диагностики функциональных и органических заболеваний толстой кишки [6].

Нами также было выявлено выраженное ингибирующее влияние β_2 -адреномиметика – салбутамола на Е-розеткообразование при ПБ в фазе ремиссии. Весьма примечательно, что эффект препарата отсутствует в период приступа. Однако при сопоставлении данных, полученных на высоте приступа и на 2- и 3-й дни приступа, установлено, что на высоте приступа отсутствует влияние салбутамола на Е-розеткообразование, но на 2- и 3-й дни имеется тенденция к восстановлению феномена ингибиции Е-розеткообразования β_2 -адреномиметиком [1, 11]. Феномен ингибиции Е-розеткообразования в фазе ремиссии и его динамика в фазе обострения заболевания, на наш взгляд, могут отражать наследственно-обусловленный характер изменений β_2 -АР при ПБ.

Сегодня имеются вполне определенные данные, указывающие на участие β -адренотропных агентов и в функциональной активности В-лимфоцитов. Так, в работах Coqueret и соавт. [26, 27] показано, что β_2 -адреномиметики повышают синтез IgE плазматическими клетками.

В последние годы появились новые данные, свидетельствующие о регуляции симпатическим отделом ВНС пролиферативной и функциональной активности естественных киллеров, фагоцитирующих и

стромальных клеток иммунной системы. Так, имеется ряд доказательств гормонального контроля высвобождения из нейтрофилов лизосомальных ферментов [43], ингибиции салбутамолом секреции ИЛ-12 моноцитами [73], а прокатеролом и KF (19514) – выживаемости эозинофилов, процессов дегрануляции и экспрессии CD11b, вызванной тромбоцитами активирующим фактором [62].

Натуральные киллеры (НК) также экспрессируют на своей поверхности AP: β_2 , а также α_1 - и α_2 - подтипы. Причем, AP НК высокоспецифично и чутко реагируют на изменения концентрации катехоламинов в крови: повышение концентрации адреналина в крови вызывает селективное понижение плотности α_1 - и β_2 - AP, тогда как плотность α_2 -рецепторов не меняется [45]. Еще одним аргументом в пользу модуляции симпатическим отделом ВНС НК является повышение их числа и активности, понижение их пролиферации при активации симпатoadренальной системы (при остром стрессе) и блокирование эффекта пропранололом, лабеталолом [15,17]. Benshop и Schedlowski [18,70] показали влияние β_2 -адренотропных агентов на ряд функций НК.

Влияние гормонов и медиаторов симпатического отдела ВНС на клетки иммунной системы может быть не только прямым, но и опосредованным: через клетки стромы органов иммунной системы, в частности тимуса [52].

Особый интерес представляют недавно полученные на экспериментальном материале данные, посвященные изучению возможного влияния селективных β_2 -агонистов на становление иммунной системы плода, вследствие приема этих препаратов в период беременности [47–49]. Помимо этого, как выяснилось на экспериментальном материале, исход взаимодействия симпатoadренальной и иммунной систем зависит также от степени зрелости иммунной системы в мо-

мент воздействия на нее адренергического агента [55].

В настоящее время среди работ, посвященных вышеописанной проблеме, особое место занимают исследования, в которых авторы, основываясь на гомогенном характере β -AP, предлагают использовать лимфоциты с их β -AP как модель для изучения патогенеза ряда заболеваний и действия препаратов, применяемых для их лечения [2, 10, 51, 73, 74].

И, наконец, еще одним актуальным направлением в комплексе исследований является выявление ассоциации ряда заболеваний с мутацией гена β -AP на 5-й хромосоме [31, 61, 66, 69, 76].

Итак, анализ собственных исследований и вышеприведенных данных литературы схематично можно представить таким образом: изменение количества нейромедиаторов СНС в окружающей иммунокомпетентную клетку среде приводит к таким процессам на мембране, которые сказываются на ее метаболизме и функциональной активности. Это означает, что иммунная система может выступать как своеобразный индикатор действия стрессорных факторов, в частности эмоциональных. В основе целого ряда заболеваний (злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания, иммунодефициты, БА и др.) лежат иммунопатологические процессы, а эмоциональные факторы играют зачастую роль пускового механизма патологического процесса. Исходя из этих позиций, можно заключить, что в клинической практике облегчению течения целого ряда заболеваний поможет решение двух важных задач:

а) изучение и понимание рецепторных механизмов регуляции иммунной системы симпатoadренальной, что будет способствовать более точной расшифровке патогенеза целого ряда заболеваний;

б) фармакологическая коррекция иммунных механизмов путем воздействия на адренергические процессы.

Поступила 06.12.01

Բ-ադրենոտեղափոխող համակարգը իմունարանության մեջ՝ ծագումը, ժամանակակից պարկերացումները, սեփական դիֆարկումները

Լ.Ա.Կծոյան

Հոդվածում ներկայացված և վերլուծված են իմունարանության մեջ β -ադրեներգիկ համակարգի ծագման և ժամանակակից պարկերացումների վերաբերյալ տեսակետները՝ ելնելով գրականության տվյալներից և սեփական դիտարկումներից: Ներկայացված գրականության տվյալները վերաբերվում են սիմպատադրենալային համակարգի կարգավորող դերին իմուն համակարգում ինչպես նորմայում,

այնպես էլ պաթոլոգիայում և արտացոլում են այս հարցի հետազոտումը ռեցեպտորային մակարդակի վրա:

Վերջին 15 տարիների մեր դիտարկումները վերաբերվում են β -ադրեներգիկ նյութերի (սելեկտիվ և ոչ սելեկտիվ) ազդեցությանը լիմֆոցիտների վարդակազոյացման վրա նորմայում և մի շարք հիվանդությունների ժամանակ (ոչ բնորոշ խոցային

կոլիտ, հաստ աղու ֆունկցիոնալ խանգարումներ, պարբերական հիվանդություն):

Հիմնվելով գրականության և սեփական ուսումնասիրությունների տվյալների վրա կարելի է եզրակացնել, որ կլինիկական պրակտիկայում մի շարք հիվանդությունների զարգացման ընթացքը կարելի է մեղմել 2 հիմնական խնդիրների լուծմամբ.

- ուսումնասիրելով սիմպաթոադրենալային համակարգի կողմից ինուն համակարգի ռեցեպտոր մեխանիզմների կարգավորումը, որը նպաստում է որոշ հիվանդությունների պաթոգենետիկ օղակների ճիշտ գնահատմանը,

- ինուն մեխանիզմների դեղորայքային շտկմամբ՝ ներգործելով ադրեներգիկ պրոցեսների վրա:

β -adrenoreceptor system in immunology: the history, contemporary notions and the materials of own investigations

L.A. Ktsoyan

In the paper the literature data concerning the participation of β -adrenoreceptor cells of the immune system in immunophysiological and immunopathophysiological processes are discussed. The author presents also the data of original studies on the effect of E-rosette formation in norm and in some pathologies in vitro. The study of β -

receptor mechanisms in regulation of the immune system by the sympatho - adrenal one in norm and pathologies of large intestine as well as in case of periodic disease is very important for detection of pathogenesis, differential diagnosis and treatment of these diseases.

Литература

1. Аствацатрян В.А., Кцоян Л.А., Чилингарян К.О., Петросян Р.А. Ж. экспер. и клин. медицины АН РА, 1994, XXXIV, 4, с.36.
2. Аствацатрян В.А., Кцоян Л.А., Петросян Р.А. Мат. IV съезда иммунологов и аллергологов СНГ. М., 2001, с. 161.
3. Кцоян Л.А. МРЖ, 1978, XXI, 10, с.33.
4. Кцоян Л.А., Карганян Г.С., Элоян Д.В. ДАН АН Армении, 1988, LXXXVII, 4, с.179.
5. Кцоян Л.А., Карганян Г.С., Элоян Д.В., Авакян А.Г. Тез. докл. I Всесоюзного иммунологического съезда. М., 1989, с. 327.
6. Кцоян Л.А., Багдасарян Э.Г. ВНИИПЭ, М., 1992. Патент 4935407/14/039551.
7. Кцоян Л.А., Чилингарян К.О., Ширинян Э.А. ДАН АН Армении, 1996, 96, 1, с.74.
8. Кцоян Л.А., Гарябджанян Б.Т., Ширинян Э.А. Нейрохимия, 1998, 15, 1, с.56.
9. Назаретян Э.Е., Гаспарян А.Ю. Медицинская наука Армении, 2000, XL, 3, с.35.
10. Чазов Е.И., Парфенова Е.В., Красникова Т.Л. и др. Тер. архив, 1999, 11, с.71.
11. Astvalzatryan V.A., Ktsoyan L.A., Petrosyan R.A. Familial Mediterranean fever II. International conference. May, 2000. Turkey.
12. Augusto J., Machado N., Antunes L.J. et al. Rev. Bras. de Pesquisas Med. e Biol., 1977, 10(4): 241.
13. Bach M.A., Fournier C., Bach J.F. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 249: 316.
14. Bach M.A., Vcaurain G. Ann. Immunol., 1976, 127C, 6 : 967.
15. Bachen E.A., Manuck S.B., Cohen S. et al. Psychosom. Med., 1995, Jul - Aug: 57(4): 336.
16. Benschop R.J., Nijkamp F.P., Ballicux R.E. et al. Br. J. Pharmacol., 1994, Dec, 113(4): 1311.
17. Benschop R.J., Jacobs R., Sommer B. et al. FASEB J., 1996, Mar, 10(4): 517.
18. Benschop R.J., Schedlowski M., Wienecke H. et al. Brain Behav. Immunol., 1997, Dec: 11(4):321.
19. Besedovsky Hugo O., del Rey Adriana. 6th Int. Congr. Immunol., 1986. 1986: 578.
20. Besedovsky H. O., A.D. Rey Endocr. Rev., 1996, 17, 1: 64.
21. Berger P., Hoekstra Y., Esselink M.T. et al. Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol., 1998, Sep; 19(3):400.
22. Bourne H.R., Lichtenstein L.M., Melmon K.L. J. Immunol., 1972, 108, 3:695.
23. Bourne H.R., Lichtenstein L.M., Melmon K.L. et al. Science, 1974, 184:19.
24. Buckingham Y.C., Gillies E., Cowell A.M. Stress-Hormones and the Immune System. II Chairing Cross and Westminster Hospital, London, UK. 1997: 200.
25. Calls J., Cases A., Lario S, et al. J. Hum. Hypertens., 2000, Jan, 14 (1): 17.
26. Coqueret O., Lagente V. Allerg. Immunol. (Paris), 1995, Dec; 27(10):358.
27. Coqueret O., Demarquay D., Lagente V. Eur. Respir. J., 1996, Feb; 9(2):220.
28. Cross M.E., Ord M.G. Biochem. J., 1971; 124:241.
29. Dailey M.O., Schreurs Y., Schulman H. J. Immunol., 1988, 140: 2931.
30. Dzimir N., Moorji A. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 1996: Jun-Jul;23(6-7): 498.
31. Dzimir N., Moorji A. Fundam. Clin. Pharmacol., 1996; 10 (6): 547.
32. Dzimir N., Moorji A., Kumar M. et al. Int. J. Cardiol.,

- 1996; Feb; 53 (2): 109.
33. *FitzGerald G. A., Robertson D., Wood A.J.* Clin. Pharmacol. Ther., 1982, 31.p.225.
 34. *Gluc P., Payvandi N., Kay G. et al.* Life Sci., 1991, 49, 8:21.
 35. *Green S.A., Turki J., Hall I.P. et al.* Pulm. Pharmacol., 1995; Feb; 8(1):1.
 36. *Hadden J.W., Hadden E.M., Middleton E.Y.* Cell. Immunol., 1970; 1:583.
 37. *Hadden J.W., Hadden E.M., Haddox M.K. et al.* Proc. Natl. Acad. Sci. US, 1972; 69:3024.
 38. *Hidi R., Timmermans S., Liu E. et al.* Eur. Respir.J., 2000; Feb; 15(2):342.
 39. *Higgins T.J., Winston C.T., David J.* Cell. Immunology, 1976; 27, 1:11.
 40. *Hirschhorn R., Grossman J., Weissmann G.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1970; 133:1361.
 41. *Holen E., Elsayed S.* APMIS, 1998, Sep. 106(9):849.
 42. *Ignarro L.J.* J.Immunology, 1974, 112, 1:210.
 43. *Ignarro L.J., Paddock R.J., George W.J.* Science, 1974: 183, 4127:855.
 44. *Ishizaka T., Ishizaka K., Orange R. et al.* J.Immunol., 1971, 106:1267.
 45. *Jeitschmann J.U., Benschop R.J., Jacobs R. et al.* J. Neuroimmunol., 1997; Apr., 74(1-2):159.
 46. *Karaguezyan K.G., Haroutjunian V.M., Mamiconyan R.S. et al.* J.Clin. Pathol., 1996, 49, 6, p.453.
 47. *Kaminski P., Skopinska R.E., Bany J. et al.* Drugs Exp. Clin. Res., 1998, 24(2): 77.
 48. *Kaminski P., Skopinska-Rozewska E., Wasik M. et al.* Pharmacol. Res., 2000, Jan, 41(1), p. 89.
 49. *Kaminski P., Skopinska-Rozewska E., Wasik M. et al.* Pharmacol. Res., 2000, Jan, 41(1):95.
 50. *Kook A.I., Trainin N.* J. Exp. Med., 1974, 139:193.
 51. *Krasnikov T.L., Gabrusenko S.A.* Usp. Fiziol. Nauk, 2000, Apr. Jun; 31(2):35.
 52. *Kurz B., Feindt J., von Gaudecker B. et al.* Br.J.Pharmacol., 1997, Apr; 120(8): 1401.
 53. *Landmann R.M.A., Bittiger H., Buhler F.R.* Life Sci., 1981, 29:1761.
 54. *Landmann R.M.A., Wesp M., Box R., Keller U., Buhler F.R.*, 1989, In:Hadden YW, Masek K., Nistico G., (eds.) Interactions among CNS, Neuroendocrine and Immune systems. Pythagoras Press.
 55. *Leposavic G., Plecas B., Kosec D.* Immunopharmacology, 2000, Jan; 46(1): 79.
 56. *Lichtenstein L.M., Margolis S.* Science, 1968; 161:902.
 57. *Mac Manus J.P., Whithfield J.F. Youdale T. J.* Cell. Physiol., 1971, 77. Feb-Apr-June, p.103.
 58. *Madden K.S., Felten S.Y., Felten D.L. et al.* J.Neuroimmunol., 1994, Jan, 49, 1-2:67.
 59. *Melmon K.L., Bourne H.R., Weinstein Y. et al.* J. of Clin. Invest., 1974, 53:13.
 60. *Mohede I.C., Van Ark I., Brons F.M. et al.* Int. J. Immunopharmacol., 1996, Mar; 18(3):193.
 61. *Molimard M., Marthan R.* Rev. Mal. Respir., 2000, Jun; 17 (2Pt2):564.
 62. *Momose T., Okubo Y., Harie S. et al.* Int. Arch. Allergy Immunol., 1998, Oct, 117(2):138.
 63. *Novogrodsky A., Katchalski E.* Biochem. Biophys. Acta, 1970, 215:291.
 64. *Parker C.W., Sullivan T.J., Wedner H.J.* Advan. Cyclic Nucleotide Res., 1974, 4:1.
 65. *Pawlikowski M., Stoen H., Komorowski Y.* Neuroimmunomodulation, 1994, 1, 3: 149.
 66. *Potter P.C.* Clin. Exp. Allergy, 1995, Jul; 25(7):596.
 67. *Roberts J.A., Bradding P., Britten K.M. et al.* Eur. Respir. J., 1999, Aug, 14(2):275.
 68. *Sanders V.M.* Adv. Neuroimmunol., 1999, (5-3):283.
 69. *Schallreuter K.U.* J.Invest. Dermatol. Symp. Proc., 1997, Aug, 2(1):37.
 70. *Schedlowski M., Hosch W., Oberbeck R. et al.* J.Immunol., 1996, Jan. 1; 156(1):93.
 71. *Sheid M.P., Goldstein G., Hammerling U. et al.* Ann. N.Y. Acad. Sci., 1975, 249:531.
 72. *Singh U., Millson D. S., Smith P.A. et al.* Eur. J. Immunol., 1979, 9:31.
 73. *Sinigaglia F., Panina-Bordignon P., Mazzeo D. et al.* J.Clin. Invest., 1997, Sep. 15, 100(6):1513.
 74. *Stron T.B., Carpenter C.B., Garovay M.R. et al.* J.Exp. Med., 1973, 138:381.
 75. *Teh H.S., Pactkau V.* Cell. Immunology, 1976, 24:209.
 76. *Turki J., Pak J., Green S.A. et al.* J. Clin. Invest., 1995, Apr; 95(4):1635.
 77. *Van Tits L.J.H., Michel M.C. Grosse-Wilde H. et al.* Am.J.Physiol. 1990, 258, p.191.
 78. *Wedner H.J., Parker C.W.* Biochem. Biophys. Res. Commun., 1975, 62:808.
 79. *Weinstein J., Melmon K.L., Bourne H.R. et al.* J.Clin. Invest., 1973, 52, 6:1349.
 80. *Weinstein J., Melmon K.L.* Immunol. Commun., 1976, 5, 5:401.
 81. *Yosimura T., Nagao T., Nakao T. et al.* Gen. Pharmacol., 1998, Feb; 30 (2): 175.