

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

АУТОИММУННЫЙ МИОКАРДИТ: СУБПОПУЛЯЦИОННАЯ АРХИТЕКТОНИКА ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У БОЛЬНЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ

Шогенов З.С.^{1*}, Ахмедилова К.А.¹, Кекенадзе Н.Н.¹, Агиров М.М.¹, Пронина О.А.², Пинегин Б.В.³, Элбейк Т.⁴, Метелица Л.С.⁴, Сучков С.В.⁵, Джанашия П.Х.¹

Российский государственный медицинский университет, Москва¹; МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия²; ГНЦ «Институт иммунологии», Москва, Россия³; University of San-Francisco Medical School, S.-F., CA, USA⁴; Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова, Москва⁵.

Миокардит часто выступает в роли предшественника дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) с развитием сердечной недостаточности (СН) и с формированием в итоге локализованного аутоиммунного синдрома [1]. Достигнутый в последние годы прогресс в понимании патогенеза аутоиммунного миокардита (АМ), где ведущая роль принадлежит сочетанным сдвигам в составе клеточного и гуморального звеньев иммунитета, составил основу современных программ лечебно-реабилитационных мероприятий в практике терапевта-кардиолога. Циркулирующие в крови субпопуляции клеток иммунного ответа, участвующие в формировании того или иного варианта течения АМ, имеют не только патогенетическую, но и клиническую ценность при планировании лечебно-реабилитационных мероприятий [2,3,4]. Например, использование такого показателя, как индекс баланса Th1/Th2, может быть полезным при длительном наблюдении за больными с АМ и постмиокардитической ДКМП, позволяя осуществлять контроль за прогрессированием аутоиммунного синдрома.

Целью работы являлось сравнительное исследование наиболее значимых параметров субпопуляционной архитектуры крови у больных с различными вариантами течения АМ и миокардиосклероза (МКС) и оценка их патогенетической и клинической значимости на практике.

Материалы и методы

Обследованы 99 больных с различными вариантами течения АМ и МКС и 40 клинически здоровых доноров (ЗД). При диагностике миокардитов использовали классификацию Н.Р. Палеева с соавт. (2002) и рекомендации NYHA [5]. Первую группу составили 40 больных со злокачественным течением АМ (ЗАМ), что проявлялось выраженной сердечной недостаточностью (ФК СН III и выше; ФВ – 25,9±12,1%), высо-

кой частотой встречаемости нарушений ритма и проводимости. Во вторую группу вошли 23 больных с доброкачественным течением АМ (ДАМ) и менее выраженной СН (табл. 1) (ФК СН – I и II и выше; ФВ – 42,95±11,2%); в третью – 36 больных с МКС, признаком которого считали сохранение в течение 12 и более месяцев после перенесенного АМ изменений ЭКГ органического характера (ФК СН – I – III и ФВ – 44,7±15,2%). Исследование субпопуляционного состава клеток периферической крови проводили с помощью проточной цитометрии с учетом рекомендаций, изложенных в работах L.Metelitsa [6], T.Kanda et al.[3] и др. Мы использовали как традиционную двухцветную метку, так и комбинации моноклональных антител, меченных пятью различными флуорохромами. Определение иммунологического фенотипа клеток периферической крови проводилось с использованием широкой панели моноклональных антител. В качестве тонирующих моноклональных антител были использованы моноклональные антитела фирм «Протеиновый контур», Coulter Clone (анти-CD14 My-4), DAKO Cytomation (CD3, CD19, CD20 и др.) и Becton-Dickinson (anti-Leu-4 (CD3), anti-TCRgd и др.), а также антитела, полученные от проф. Барышникова (РОНЦ РАМН) и доктора Филатова (Институт иммунологии), зарегистрированные на международном рынке, и антитела, специально приготовленные в зарубежных лабораториях нашими партнерами (напр., CD158a⁺, CD158b⁺ и CD2⁺CD150, CD44⁺). Оценка результатов проводилась на трех разных типах цитометров. Были использованы: модель FACS Calibur производства фирмы Becton Dickinson (США), модель Cyан фирмы DAKO Cytomation (Бельгия), и модель FACS Scan (Becton Dickinson, США). Положительными считались случаи с экспрессией маркеров, превышающих 20% анализируемой популяции. Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

У 40,4% пациентов выявлено злокачественное течение заболевания (ЗАМ). Среди них отмечалось тяжелое общее состояние, чаще встречалась диффузная форма миокардита (М) с хронически-рецидивирующим течением (табл.2,3), имела место выраженная декомпенсация сердечной деятельности в обоих кругах кровообращения. При ДАМ (23,3%) СН была менее выражена. Вдвое реже наблюдались опасные для жизни нарушения ритма и проводимости, не было зафиксировано за все время наблюдения ни одного летального исхода (табл. 1). При ЗАМ чаще возникали инфекционные осложнения, продолжительность болезни практически во всех случаях превышала 1 месяц, а в 25% случаев длительность ее составляла более года. (табл. 2). Обращает на себя внимание высокий процент (более 50 %) тяжелого клинического течения заболевания в группе пациентов с постмиокардитическим кардиосклерозом. Половина пациентов этой группы имела низкую фракцию выброса (менее 40%), значительно более выраженную дилатацию камер сердца, низкий функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA (ФК III) и, как следствие, неблагоприятный ближайший прогноз на предмет развития терминальной ХСН. Несомненно, что такой вариант развития событий позволяет считать обоснованным в данном случае трансформацию диагноза из МКС в ДКМП. Необходимо отметить, что выявление маркеров такого неблагоприятного течения аутоиммунного миокардита на ранних стадиях его развития является, по нашему мнению, ближайшей приоритетной задачей, поскольку позволяет сконцентрировать усилия на лечебных мероприятиях, дающих надежду на сдерживание процесса, ограничение степени его активности, и как следствие, предупреждение перехода МКС в ДКМП.

Результаты исследований, иллюстрирующие архитектуру субпопуляционных кластеров с эффектор-

Таблица 1
Клиническая характеристика больных миокардитом

Параметры	ЗАМ	ДАМ
Возраст (в годах)	30,5±11,7	33,0±5,7
Сроки заболевания (в днях)	42±15	59±25
ФК СН	III и выше	I и II
ФВ (в %)	25,9±12,1	42,5±11,2
Желудочковая экстрасистолия (в п/%)	7/58,3	4/26,7
Пароксизмальная желудочковая тахикардия (п/%)	7/58,3	3/20,0
АВ блокады II-III ст., блокада л.н.п. Гиса (в п /%)	5/41,6	4/26,7
Летальность (в п/%)	2/16,6	0/0

Сокращения: ЗАМ и ДАМ – аутоиммунный миокардит со злокачественным и доброкачественным течением, соответственно.

ными и регуляторными свойствами у больных с ЗАМ, ДАМ и МКС, представлены в табл. 4.

Субпопуляционная патоархитектура при АМ и МКС: патогенетические и клинические аспекты

Для большинства больных с АМ (в первую очередь, для ЗАМ и МКС) характерна типичная картина аутоиммунного синдрома, затрагивающего эффекторные и регуляторные звенья иммунитета, что подтверждает целый ряд фактов, среди которых ключевое значение для ЗАМ и МКС имеют увеличение индексов активации Т/В-лимфоцитов, рост экспрессии активационных маркеров на клетках обеих линий дифференцировки, формирование диспропорций в составе иммуно-регуляторных субпопуляций, значительное уменьшение интенсивности апоптоза аутореактивных Т-лимфоцитов, что согласуется с мнением большинства исследователей, подчеркивающих исключительную значимость механизмов Th1-зависимой аутоагрессии против миокарда в патогенезе АМ [7]. У больных с ДАМ выраженных признаков иммунопатологии не обнаружено, в связи с чем данную группу можно рассматривать как самостоятельный вариант течения АМ, требующий индивидуаль-

Таблица 2

Клинические особенности заболевания

Клинические особенности Заболевания	Клинические формы и исход миокардита			
	АМ	ДАМ	ЗАМ	МКС
Частота инфекционных заболеваний (в течение года)				
• не более 1-2 раз	56%	61%	28%	
• от 1-2 до 5 раз	42%	27%	58%	
• более 5 раз	2%	2%	14%	
Продолжительность эпизодов				
• < 1 мес.	13%	27%	7%	
• от 1 до 12 мес.	58%	71%	68%	
• > 12 мес.	29%	2%	25%	
По степени распространенности				
• очаговая форма	42%	38%	29%	56%
• диффузная форма	68%	62%	71%	44%

Обозначения: ЗАМ и ДАМ – миокардит со злокачественным и доброкачественным течением, соответственно; ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; СН – сердечная недостаточность.

Таблица 3

Клинические особенности заболевания

Клинические особенности Заболевания	Клинические формы и исходы миокардита			
	АМ	ДАМ	ЗАМ	МКС
По характеру течения				
• острое	31%	24%	61%	
• подострое	21%	38%	16%	
• хроническое или хронически-рецидивирующее (ДКМП)	48%	19%	23%	
По степени тяжести				
• легкая	21%	30%	18%	17%
• среднетяжелая	42%	59%	18%	32%
• тяжелая	37%	11%	64%	51%

Обозначения: АМ, ДАМ, ЗАМ и МКС – аутоиммунный миокардит, аутоиммунный миокардит с доброкачественным течением, аутоиммунный миокардит со злокачественным течением и миокардиосклероз, соответственно.

ного подхода к разработке патогенетически обоснованных, но иных лечебно-реабилитационных мероприятий. Для АМ, в первую очередь, и ЗАМ уже на ранних стадиях, характерно существенное повышение содержания в крови ранних активационных маркеров-свидетелей мобилизации ресурсов Т-звена иммунитета, а позднее – аналогичных свидетелей активации В-звена. По мнению ряда авторов, к одним из наиболее значимых в этом плане иммунорегуляторных Т-клеток принадлежат $CD4^+CD25^+$ -лимфоциты, участвующие в формировании начальных стадий аутоиммунного конфликта при АМ [8,9]. Возникновение в составе этой группы клеток аномалий ведет к развитию тяжелых аутоиммунных нарушений. Интересной представляется и субпопуляция с фенотипом $CD8^+CD94^+$, имеющая тенденцию к динамике при АМ и коррелирующая с целым рядом других субпопуляционных параметров – свидетелей активации ДК и Т-звена иммунитета. Субпопуляцией, способной влиять на процессы реализации физиологических эффектов, являются $CD44^+CD62L^-$, Т-лимфоциты, несущие рецепторы к комплементу и участвующие на определенных стадиях развития АМ в индукции комплемент-зависимой цитотоксичности и процессах активации и пролиферации аутореактивных к миокарду Т-клеток. Содержание в крови вышеуказанных клеток возрастает в случаях ЗАМ и МКС, коррелируя с ростом других субпопуляций, экспрессирующих активационные маркеры. Существенное место занимает увеличение в крови больных с АМ числа $CD45R0^+$ Т-лимфоцитов, способных прилипать к компонентам микроокружения и выполняющих функции Т-клеток *памяти* или *индукторов* Т-хелперов [10,11]. Обнаруженное нами высокое содержание такого рода клеток в периферическом кровотоке больных с ЗАМ и МКС коррелирует с увеличением плотности клеток указанной субпопуляции в составе воспалительного клеточного инфильтрата, формируемого в очагах поражения сердечной мышцы. Особый интерес вызывают НК-клетки, составляющие гетерогенную популя-

цию лимфоцитов с широким спектром мишеней для атаки. На фоне стабильной численности определенной части НК-клеток с каноническими фенотипами, отмечено возрастание ряда особых субпопуляций – с фенотипами $CD4^+CD7^-CD28^-$ [12]. Не исключено, что именно эти специализированные клетки-киллеры могут являться активным участником событий на самых ранних стадиях развития АМ, фокусируя свой цитотоксический потенциал в зоне воспаления и определяя, в значительной степени, тяжесть заболевания и его неблагоприятный прогноз. В роли партнера НК-клеток на ранних стадиях АМ могут выступать лимфокин-активированные клетки-киллеры (LAK) и субпопуляция с фенотипом $CD8^+CD28^-$, способная секретировать субстанции с цитолитическими свойствами и вызывать активную деструкцию миокарда с формированием ДКМП с переходом в дальнейшем в МКС [13]. Для больных с ЗАМ и МКС отличительной особенностью являются и признаки гиперфункции В-звена, проявляющей себя в увеличении численности зрелых В-лимфоцитов в ряде случаев ЗАМ и МКС, что типично для формирования аутоиммунного синдрома. Обнаруженные нами сдвиги в иммунорегуляторном и эффекторном звеньях иммунитета сочетаются при ЗАМ и, отчасти, МКС с низкими индексами апоптоза циркулирующих в крови Т-лимфоцитов. Вопрос этот изучен недостаточно, в связи с чем анализ коррелятивных взаимосвязей показателей апоптоза лимфоцитов и клинико-патоморфологических особенностей конкретной формы АМ стали объектом интенсивных исследований [14,15]. В случае ЗАМ одним из важнейших иммунологических критериев прогрессирования процесса является обогащение периферической крови субпопуляциями ДК, гиперфункция которых обуславливает нарушение процессов презентации аутоАГ клетками иммунной системы, а, в конечном итоге, формирование признаков аутоиммунного синдрома. Четыре важнейших субпопуляции ДК, экспрессирующих функционально-активные маркеры CD28, CD80, CD83,

Таблица 4

Субпопуляционный спектр периферической крови у больных с различными клинико-иммунологическими формами аутоиммунного миокардита

Субпопуляции клеток (в % к общему числу лейкоцитов)	Здоровые доноры	Пациенты с:			
		АМ (n=99) 100%	ДАМ (n=40) 41%	ЗАМ (n=23) 24%	МКС (n=36) 35%
• CD2 ⁺ CD150 ⁺ , %	3,4±1,0	3,1±1,0	3,0±1,1	4,3±1,6	3,5±1,2
• CD3 ⁺	65,2±7,0	63,8±5,9	64,5±3,6	63,8±3,9	59,7±4,5
• CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , %	10,4±5,1	10,3±2,3	10,6±1,9	↑11,8±2,5	↑13,3±2,8
• CD4 ⁺ CD25 ⁺ , %	17±3	↑19±5	18±4	↑22±6	18±3
• CD4 ⁺ CD7 ⁺ CD28 ⁻ , %	3,1±0,8	3,2±0,7	3,2±0,4	3,1±0,9	↓2,8±0,9
• CD8 ⁺ CD28 ⁻ , %	6,5±1,2	6,4±1,7	6,3±2,0	5,9±1,9	4,1±2,0
• CD8 ⁺ CD94 ⁺ , %	3,4±1,0	3,9±1,7	↑4,8±1,9	↑6,8±3,1	↑5,6±1,5
• CD8 ⁺ CD158 ⁺ , %	3,4±1,0	3,9±1,1	3,7±1,8	↑4,2±1,7	↑4,9±1,8
• CD14 ⁺ CD163 ⁺	2,3±1,2	2,0±1,1	2,4±1,3	↑3,1±1,6	↑4,3±1,8
• CD23 ⁺	2,7±0,6	↑2,9±1,2	↑2,9±0,6	↑7,1±3,2	↑5,0±2,1
• CD28 ⁺	10,2±2,1	↑11,9±2,2	↑11,4±3,5	↑15,3±3,8	10,9±3,1
• CD38 ⁺ , %	42,8±4,9	44,1±4,2	43,3±2,9	↑49,4±5,7	↑46,2±5,0
• CD44 ⁺ CD62L ⁻ , %	7,1±1,4	7,6±2,5	7,3±1,9	↑9,6±1,8	↑10,2±3,5
• CD45RO ⁺ , %	3,4±1,0	3,5±1,3	3,6±1,1	↑5,0±1,6	↑6,9±2,0
• CD57 ⁺ CD8 ⁺ , %	12,2±4,1	11,9±2,6	12,4±2,1	↓10,2±1,7	↑14,9±2,1
• CD69 ⁺ , %	38,8±6,9	39,3±3,1	39,1±4,4	↑42,3±4,0	↑40,1±3,4
• CD80 ⁺	11,2±3,4	11,3±2,0	↑12,0±2,9	↑15,7±2,6	12,3±1,7
• CD83 ⁺	7,6±2,0	8,0±2,1	↑8,7±2,4	↑10,1±1,9	8,3±2,5
• CD86 ⁺	12,0±4,1	↑13,9±2,6	13,0±1,9	↑16,2±4,1	12,9±2,2
• CD158a/b ⁺ , %	8,9±2,1	8,7±1,6	9,0±1,4	↓5,7±1,6	↑11,2±2,4
• CD-HLA-DR ⁺ , %	6,8±1,2	7,1±2,2	7,3±2,0	↑8,9±2,9	↑10,6±3,1

Обозначения: АМ, ДАМ, ЗАМ и МКС – аутоиммунный миокардит, аутоиммунный миокардит с доброкачественным течением, аутоиммунный миокардит со злокачественным течением и миокардиосклероз, соответственно.

Примечание: различия между показателями больных и здоровых доноров статистически достоверны (* – p<0,001; ** – p<0,05; *** – p<0,01).

CD86 увеличены в крови больных с ЗАМ, провоцируя персистирующую активацию Т-звена. Интерес представляет факт увеличения в крови больных субпопуляций, несущих адгезионные молекулы, участвующих в реализации миграционных свойств клеток и обеспечивающих сложный механизм взаимодействия иммунцитов с компонентами внеклеточного матрикса и регулирующих, тем самым, характер и интенсивность аутоиммунного воспалительного процесса в очагах поражения миокарда. Среди клеток с адгезионными фенотипами тенденцию к росту у больных с ЗАМ и МКС проявили в разных диапазонах большинство субпопуляций, а через взаимодействие с клетками, экспрессирующими, помимо адгезинов, различные рецепторы к адгезионным и костимуляторным молекулам, возможно осуществлять контроль за миграцией Т-лимфоцитов и макрофагов через эндотелий сосудов, что может играть важную роль в патогенезе ранней фазы АМ. Не исключено, что в ближайшем будущем участие клеток, экспрессирующих молекулы адгезии, в пато-

генезе АМ станет важнейшей составляющей в создании новой терапевтической идеологии в лечении АМ и других заболеваний аутоиммунного генеза [16]. Прогрессирование АМ и риск хронизации заболевания с трансформацией в ДКМП или МКС зависят от формы иммунопатологии, в том числе, от субпопуляционной архитектуры периферической крови, определяющей, в значительной степени, особенности патогенеза и клиническую картину заболевания. При этом содержание в периферическом кровотоке отдельных субпопуляций и, более того, их комбинации в составе определенных клеточных кластеров обнаруживают коррелятивную зависимость как между отдельными кластерами в пределах анализируемой численности субпопуляционных параметров, так и между кластерами и клинико-иммунологической формой и/или вариантом течения заболевания. При анализе межкластерных взаимосвязей наиболее значимые корреляции установлены в группе с ЗАМ для активационных и костимуляторных маркеров, с одной стороны, и маркеров

ДК — с другой. При МКС такого рода корреляция свое значение утрачивает в силу нормализации в кровотоке значительной доли регуляторных субпопуляций с фенотипом ДК. Следует заметить, что для активационных и костимуляторных маркеров и степенью агрессивности основного заболевания (при ЗАМ отмечалось увеличение всех маркеров, а при ДАМ рост ограничился $CD8^+CD94^+$) также установлены значимые корреляции. В то же время у больных с МКС, отличающихся по характеру течения от остальных пациентов, в корреляционную группу вошли субпопуляции с иными активационными маркерами, а именно, $CD38^+$, $CD69^+$ и $HLA-DR^+$, динамика которых обнаруживала прямую корреляционную зависимость с другими клиническими параметрами — частотой обострения АМ и развитием экстракардиальных очагов поражения. Не менее существенной является выявленная нами коррелятивная зависимость между содержанием клеток, экспрессирующих активационные маркеры, и клетками с цитотоксическими функциями. Такие корреляции продемонстрированы для клеток с активационными фенотипами $CD28^+$, $CD80^+$ и $CD23^+$, с одной стороны, и цитотоксическими клетками с фенотипом $CD8^+CD94^+$, с другой, для больных с ДАМ и для более широкого диапазона клеток с обеих сторон ($CD2^+CD150^+$, $CD4^+CD25^+$, $CD158^+a/b$, $CD3^+HLA-DR^+$, $CD14^+CD163^+$) для пациентов с ЗАМ. В группе с ЗАМ обнаружена и обратная зависимость — на фоне роста большинства клеток с активационными фенотипами отмечено снижение числа высокоспециализированных цитотоксических клеток с фенотипами $CD57^+CD8^+$, $CD8^+CD94^+$, $CD8^+CD158^+$. Механизмы цитотоксичности при аутоиммунном синдроме, как известно, имеют решающее значение для прогрессирования АМ и ухудшения сократительной функции миокарда. В этой связи весьма показательным является еще один пример ассоциативности — при положитель-

ной динамике большинства цитотоксических клеток с каноническими фенотипами течение болезни приобретает злокачественный характер в случае активной формы АМ и прогрессирующую форму — в случае МКС. Для клеток с активационными фенотипами $HLA-DR^+$ и $CD8^+$ установлены еще два примера ассоциативности с клинической картиной заболевания — в обоих случаях корреляция затрагивает вышеуказанные субпопуляции, однако, если в группе больных с ЗАМ $CD3^+HLA-DR^+$ -клетки коррелируют со степенью агрессивности в прямом направлении, а $CD57^+CD8^+$ -клетки — в обратном, то у пациентов с МКС корреляционная динамика носит более простой характер — положительная динамика в крови вышеуказанных клеток сопровождается прогрессированием заболевания и развитием экстракардиальных очагов поражения. При ДАМ какие-либо корреляции такого рода нами не выявлены. Существенное значение для лечащего врача имеет обнаруженная нами прямая корреляционная зависимость между степенью агрессивности заболевания в случае ЗАМ и прогрессирования МКС, с одной стороны, и динамикой клеток с фенотипом $CD44^+CD62L^-$, определяющих характер межклеточных контактов в зоне воспалительного очага, с другой. При ДАМ такая корреляция отсутствует.

Заключение

Вышеприведенные данные создают объективные предпосылки для развития новых методов иммунодиагностики АМ и его последствий. Изучение экспрессии активационных маркеров на клетках периферической крови имеет значительные преимущества по сравнению с изучением эндомикардиальных биоптатов, оснащая врача общей практики, в сущности, неинвазивным методом иммунодиагностики, позволяющим осуществлять мониторинг за состоянием иммунной системы пациента и проводить обоснованный подбор терапии.

Литература

1. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболевания сердца // Клиническая медицина 2004;82:5:4 — 7.
2. Палеев Ф.Н. Популяционный и субпопуляционный состав и экспрессия активационных маркеров лимфоцитов при инфекционно-аллергическом миокардите // Кардиол. 1999;39:8:53 — 58.
3. Порядин Г.В., Казимирский А.Н., Салмаси Ж.М. и др. Изменение экспрессии активационных маркеров лимфоцитами больных инфекционно-аллергическим миокардитом в динамике заболевания // Бюлл. exper. биол. мед. 1999; 1:14 — 16.
4. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. М.: Издательство БИНОМ 2003;856.
5. Asseman C., von Herrath M. About $CD4^{pos}CD25^{pos}$ regulatory cells// Autoimmunity Reviews 2002;1:190 — 197.
6. Carroll M.C. The complement system in B cell regulation. Mol Immunol. 2004 Jun;41:2-3:141 — 146.
7. Cichy J., Pure E. The liberation of $CD44$ // J Cell Biol. 2003 Jun 9;161:5:839 — 843.
8. Dettmeyer R., Baasner A., Schlamann M. et al. Cocksackie B3 myocarditis in 4 cases of suspected sudden infant death syndrome: diagnosis by immunohistochemical and molecular-pathologic investigations// Pathol Res Pract. 2002;198:10:689 — 696.
9. Dorner A., Pauschinger M., Schwimbeck P.L. et al. The shift in the myocardial adenine nucleotide translocator isoform expression pattern is associated with an enteroviral infection in the absence of an active T-cell dependent immune response in human inflammatory heart disease // J Am Coll Cardiol. 2000 Jun;35:7:1778 — 84.
10. Eriksson U., Kurrer M.O., Sebald W. et al. Dual role of the IL-12/IFN-gamma axis in the development of autoimmune myocarditis: induction by IL-12 and protection by IFN-gamma // J Immunol 2001 Nov 1;167:9:5464 — 5469.
11. Kanda T., Yokoyama T., Ohshima S. et al. T-lymphocyte subsets as noninvasive markers of cardiomyopathy // Clin Cardiol. 1990;13:9:617 — 22.

12. Koga Y., Miyazaki Y., Toshima H. et al. Lymphocyte subsets in patients with acute myopericarditis, arrhythmias and dilated cardiomyopathy // Jpn Circ J. 1989, 53(1), 78-86;
13. Kyto V., Saraste A., Fohlman J. et al. Cardiomyocyte apoptosis after antiviral WIN 54954 treatment in murine coxsackievirus B3 myocarditis // Scand Cardiovasc J 2002 May;36:3:187 – 192.
14. Kyto V., Saraste A., Fohlman J., Ilback N.G. et al. Cardiomyocyte apoptosis after antiviral WIN 54954 treatment in murine coxsackievirus B3 myocarditis // Scand Cardiovasc J. 2002 May;36:3:187 – 192.
15. Metelitsa L.S. Flow cytometry for natural killer T cells: multi-parameter methods for multifunctional cells // Clin Immunol 2004; 110:3:267-276.
16. Sempowski G.D., Lee D.M., Kaufman R.E. et al. Structure and function of the CD7 molecule // Crit Rev Immunol. 1999;19:4:331 – 48.
17. Yamamoto A., Wentholt R.J. Jr, Zhang J. et al. Immunofluorescence techniques for the identification of immune effector cells in rat heart: applications to the study of the myocarditis induced by interleukin-2 // J Mol Cell Cardiol. 1995 Jan;27:1:307 – 319.

Поступила 13/04-2009

© Коллектив авторов, 2009

E-mail: zaurshogenov@yandex.ru

[Шогенов З.С. (*контактное лицо) — доцент каф. общей терапии, Ахмедилова К.А. — аспирант, Кекенадзе Н.Н. — аспирант, Агиров М.М. — аспирант, Пронина О.А. — научный сотрудник лаборатории клинической иммунологии, Пинегин Б.В. — профессор, зав. лабораторией клинической иммунологии, Элбейк Т. — профессор лаборатории микробиологии медицинского факультета, Метелица Л.С. — профессор отделения детской кардиологии медицинского факультета, Сучков С.В. — профессор кафедры патологической анатомии с курсом общей патологии, Джанашия П.Х. — профессор, зав. кафедрой общей терапии]

ЭЛЕКТРОННЫЙ СПРАВОЧНИК ДЛЯ ВРАЧЕЙ «MEDI.RU — ПОДРОБНО О ЛЕКАРСТВАХ»

- Досье по фармацевтическим препаратам для профессионалов здравоохранения — подробные иллюстрированные описания, подборки статей, монографии по препаратам.
- Избранные полнотекстовые статьи из 40 медицинских журналов.
- Материалы докладов на конференциях, конгрессах и симпозиумах.
- Монографии.
- Актуальная информация о медицинских выставках и конференциях.

***Справочник MEDI.RU распространяется среди врачей бесплатно!
Его можно без ограничений копировать с компьютера на компьютер.***

Справочник MEDI.RU доступен:

- в сети Интернет на сайте medi.ru
- в виде архива для скачивания с сайта medi.ru
- на компакт-диске

Для того, чтобы заказать бесплатный компакт-диск или получить ссылку для скачивания архива, зайдите на сайт MEDI.RU или отправьте нам запрос:

- по электронной почте — l@medi.ru
- по почте — 117279, Москва, а/я 170
- по факсу / телефону — (495) 721-80-66

Чтобы выслать Вам бесплатный справочник, мы должны знать: ФИО, точный почтовый адрес с индексом, специальность, место работы, должность, рабочий и контактный телефоны, адрес электронной почты.