

Сравнительная оценка некоторых иммунологических показателей у больных с инфарктами миокарда

С.Ю. Курбанова, И.М. Мухаммедов, А.Г. Гадаев

Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Узбекистан

Comparative evaluation of some immunological parameters at patients with myocardial infarction

S.Yu. Kurbanova, I.M. Mukhamedov, A.G. Gadaev

Tashkent Medical Academy, Tashkent

Аннотация

Цель исследования — оценить и сравнить некоторые (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD95, ИЛ-6, ИЛ-10) показатели системы иммунитета у больных с повторными инфарктами миокарда.

Материалы и методы. Обследовали 21 пациента (1-ая группа, - 11) с первичными и повторными (2-ая группа, - 10) инфарктами миокарда. Контрольную группу составили 18 здоровых лиц. Иммунологические исследования для оценки уровня лимфоцитов и цитокинов в сыворотке крови пациентов проводили в первые часы с момента развития инфаркта миокарда, а также на 7-е и 14-е сутки с определением количества лимфоцитов с помощью моноклональных антител б уровней ИЛ-6, ИЛ-10 методом иммуноферментного анализа.

Результаты показали, что у обеих групп больных выявлены нарушения в содержании ряда субпопуляций лимфоцитов, в частности снижение содержания CD3, CD4, CD8 лимфоцитов. Наиболее значимые изменения наблюдались у больных с повторными инфарктами миокарда, причем иммунодефицитное состояние возникало к 7-у дню заболевания. Уровень ИЛ-6 в первые сутки был наиболее высокий у больных 2-й группы - $85,6 \pm 3,09$ пг/мл; у пациентов 1-й группы он был существенно ниже - $61,7 \pm 2,28$ пг/мл, ($P < 0,05$). Исходные уровни ИЛ-10 в начале заболевания в 1-й и 2-й группах существенно не различались ($10,34 \pm 0,68$; $9,57 \pm 0,44$ пг/мл), но в динамике заболевания содержание ИЛ-10 оказалось достоверно ниже у пациентов второй группы.

Заключение. Проведенные исследования показывают, что у больных с повторным инфарктом миокарда развиваются более глубокие изменения в системе иммунобиологического надзора и иммунорегуляции.

Ключевые слова

Иммунитет, цитокины, инфаркт миокарда

Summary

The aim of research. To evaluate and compare some parameters (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD95, IL-6, IL-10) of the immunity system at patients with recurrent myocardial infarctions.

Material and methods. 21 patients were examined with primary (11 patients in the first group) and recurrent (10 patients in the second group) myocardial infarctions. 18 healthy persons made the control group.

Immunological researches for evaluation of a level of the lymphocytes and cytokines in a blood serum of the patients were carried out in the first hours from the moment of development of a myocardial infarction, as well as on 7th and 14th days.

Immunological researches were conducted by studying quantitative determination of the lymphocytes thereby homogeneous antibodies, and levels of the IL-6, IL-10 were measured by a method of the immune-enzyme analysis.

Results. Researches showed, that dysfunctions in the content of the series of subpopulations of the lymphocytes, in particular reduction in content of the CD3, CD4, CD8 of the lymphocytes were revealed at both groups of patients. The most significant changes of the immunological parameters were observed at patients with recurrent myocardial infarctions, and immunodeficiency state was achieved by 7th day of the disease.

At the first day the highest level of the IL-6 was at patients of the 2-nd group (85.6 ± 3.09 pg/ml). At patients of the 1st group it was considerably lower (61.7 ± 2.28 pg/ml), ($P < 0,05$) correspondingly. Initial levels of the IL-10 in the beginning of the disease essentially did not differ in the 1-st and 2-nd groups (10.34 ± 0.68 ; 9.57 ± 0.44 pg/ml), but in the course of the disease the content of the IL-10 was significantly lower, than at patients of the first group.

Conclusion. Conducted researches show that more deep changes in the system of immunobiological supervision and immunoregulation developed at patients with recurrent myocardial infarction.

Key words

Immunity, cytokines, myocardial infarction

В настоящее время одной из основных причин потери трудоспособности и летальности у лиц, перенесших инфаркт миокарда, являются повторные нарушения коронарного кровообращения [1, 2, 3]. Каждый случай заболевания влияет на функции различных систем, в том числе на иммунную систему. В течение инфаркта миокарда и его осложнений наряду с нарушением кровообращения сердечной мышцы большую роль играют иммунологические факторы, что показано клиническими и экспериментальными исследованиями [4, 5].

Основываясь на вышеизложенном, мы поставили перед собою цель - оценить и сравнить некоторые показатели системы иммунитета у больных с повторными инфарктами миокарда.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находился 21 больной инфарктом миокарда (ИМ) в возрасте от 40 до 68 лет (средней возраст $54,2 \pm 1,0$ лет), которые были госпитализированы в 3-ю клинику кардиологического отделения Ташкентской медицинской академии и Республиканский специализированный кардиологический центр до 24 часов от начала развития заболевания.

Диагноз ИМ ставился на основании типичного болевого синдрома, электрокардиографических и ферментативных данных, с учетом критериев, рекомендованных экспертами ВОЗ [6].

Все обследованные пациенты были распределены на 2 группы: 1-ая в количестве 11 пациентов с первично возникшими ИМ, 2-ая - 10 пациентов с повторными инфарктами миокарда. Контрольную группу составили 18 здоровых лиц, в возрасте от 45 до 65 лет, без клинически и инструментально подтвержденного инфаркта миокарда.

Материалом для исследований служила периферическая венозная кровь больных.

Иммунологические исследования для оценки уровня лимфоцитов и цитокинов в сыворотке крови пациентов проводили в первые часы с момента развития инфаркта миокарда, а также на 7-е и 14-сутки.

Мононуклеарные клетки выделяли стандартным методом в градиенте плотности фикоколл-верографин. Иммунологические исследования проводились с определением лимфоцитов с фенотипом CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD95 с помощью моноклональных антител серии LT (Ин-т иммунологии, ТОО «Сорбент», Москва, Россия) по методу Гариба Ф.Ю. с соав. (1995) [7].

Для оценки уровня ИЛ-6 и ИЛ-10 использовали твердофазный иммуноферментный метод с помощью тест-систем (ООО «Цитокин», Санкт-Петербург) в соответствии с рекомендациями производителя. Результат реакции учитывали на ридере при длине волны 450 нм. Концентрацию цитокинов выражали числом пикограммов на 1 мл (пг/мл).

Статистическую обработку данных проводили методами вариационной статистики с помощью стандартных математических пакетов прикладных программ на персональном компьютере с определением средней ее ошибки, критерия t Стьюдента.

Проведенные иммунологические исследования показали, что у большинства больных выявлены нарушения в содержании ряда субпопуляций лимфоцитов, в частности снижение содержания CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов (таблица 1).

Как видно из данных таблицы, начиная с первых суток заболевания у больных, с первично возникшим ИМ, в субпопуляциях лимфоцитов обнаруживаются значительные сдвиги. Так, выявлено снижение циркуляции Т-клеток и В-лимфоцитов. Однако в абсолютных величинах уровень В-клеток у больных выше контрольного уровня и составлял 566 ± 36 мкл/мл ($P < 0,05$). Количество Т-хелперов снижалось значительно ниже контроля, а цитотоксических Т-лимфоцитов и показателей ИРИ разницы по сравнению с контрольной группой не отмечено. Число Т-лимфоцитов с рецепторов к апоптозу FasL/FasR -CD95 было достоверно повышенным. В абсолютных величинах у больных в 1,6 раз превысили показатели контрольной группы $793 \pm 39,8$ мкл. На 7-е сутки заболевания относительное число Т-лимфоцитов составляло $48,0 \pm 1,32\%$ соответственно ($P < 0,001$ по сравнению с контролем), оставаясь достоверно низким, при этом абсолютные значения Т-лимфоцитов снижались до $1212 \pm 80,6$ мкл. Иммунодефицит по CD4+ лимфоцитам достоверно усугублялся к концу 1-ой недели, при этом относительное содержание в периферической крови данной субпопуляции лимфоцитов составило $30,7 \pm 1,61\%$ ($P < 0,001$ по сравнению с контролем). Результаты изучения динамики количественного содержания В-лимфоцитов у больных с 1-ой группой неоднозначен. По результатам наших исследований в 1-е сутки заболевания не отмечено достоверного изме-

Таблица 1
Динамика иммунологических показателей у больных с первичным инфарктом миокарда

№	Показатели	Контроль n-18	Динамика иммунологических показателей у больных		
			1-й день n-23	7-й день n-11	Перед вып. n-11
1	CD-3 ⁺ -лимфоциты %	62,9±1,49	54,7±0,92**	48,0±1,32**	55,0±1,23*
	абс	1073±62	1352±65,79*	1212±80,62	1243±45,61
2	CD-4 ⁺ - лимфоциты %	38,3±1,23	34,1±1,08*	30,7±1,61**	32,4±0,76**
	абс	656±31	8560±45,24*	777±48,12	732±37,96
3	CD-8 ⁺ -лимфоциты %	23,1±0,78	21,1±0,64	21,3±1,23	22,4±0,66
	абс	394±20	522±31,74*	539±30,13**	506±22,04**
4	CD-16 ⁺ -ЕК %	13,2±0,78	15,1±0,70	17,5±1,05*	16,3±1,33*
	абс	225±7,0	373±20,96**	443±51,48**	366±40,66*
5	CD-20 ⁺ -В-лимфоциты %	25,9±0,71	22,9±0,97*	29,3±1,80	24,8±0,85*
	абс	442±21	5563±34,2*	742±78,77**	560±21,34*
6	CD-95 ⁺ - лимфоциты %	28,5±0,84	32,1±1,03*	34,8±1,04**	34,1±2,1*
	абс	486±24	793±39,86*	881±59,81*	771±64,69*
7	ИРИ	1,66±0,005	1,61±0,04	1,44±0,09*	1,45±0,06*

Примечание: * P<0.05; ** P <0.001 достоверность отличий от показателей контрольной группы

нения относительного числа В-лимфоцитов, однако в динамике заболевания выявлена тенденция к нарастанию (29,3±1,8% против 25,9±0,71% в контроле). По CD8⁺ лимфоцитам относительное содержание было ниже контроля, однако не отличалось от данных при поступлении больных в стационар. На 7-й день наблюдения количественного содержания естественные киллеры (ЕК) в периферической крови у больных с ИМ выявлено, повышены в относительных 17,5±1,05% (P<0,05) и абсолютных 443±5,14мкл (P<0,001) показателях. Содержание CD95-лимфоцитов повышено и в абсолютном 881±59,8мкл (P<0,001) и в относительном числе 34,8 ±1,04%, что достоверно выше контрольных величин (P<0,001).

Анализ содержания Т-лимфоцитов, проведенный перед выпиской из стационара (сред. 14-15дн.) показал, что произошла их некоторая нормализация, но у больных уровень Т-лимфоцитов оставался ниже показателей контрольной группы.

Полученные данные о количественном содержании общего пула Т-лимфоцитов и субпопуляций в периферической крови больных ИМ согласуются с результатами исследований других [8, 9].

Наиболее значимые изменения наблюдались при анализе иммунологических показателей у больных (2-я группа) с повторными инфарктами миокарда (таблица 2).

Как видно из приведенных данных, у больных 2-ой группы наблюдались более глубокие изменения содержания Т-лимфоцитов, Т-хелперов / индукторов и Т-супрессоров / цитотоксических лимфоцитов по сравнению с контрольной и 1-ой группы больных.

Полученные данные при поступлении у больных с повторными инфарктами миокарда показали, что уровень Т-лимфоцитов составил 50,7±1,18% (P<0,001), что достоверно ниже контрольных величин и показателей у больных 1-й группы в эти же сроки. Однако, абсолютное содержание Т-лимфоцитов существенно превышают контрольные значения 1458±41,5мкл (P<0,05). Количество Т-хелперов ниже, чем у 1-ой группы больных и по сравнению с показателями здоровых лиц, 31,1±0,97 (P<0,001). Содержание ЕК в сыворотке крови больных выявило достоверное повышение относительных (17,4±0,87%) и абсолютных (500±15,7мкл) показателей (P<0,001). Изменен и показатель ИРИ которые составил 1,41±0,05%, при контроле она составляло 1,66±0,05%.

Таблица 2
Динамика иммунологических показателей у больных с повторными инфарктами миокарда

№	Показатели	Контроль n-18	Динамика иммунологических показателей у больных		
			При пост. n-19	7-й день n-10	Перед вып n-9
1	CD-3 ⁺ -лимфоциты %	62,9±1,49	50,7±1,18**	44,4±1,27**	51,4±1,25**
	абс	1073±62	1458±41,5**	1212±59,5	1138±39,3
2	CD-4 ⁺ -лимфоциты %	38,3±1,23	31,1±0,97**	23,4±1,08**	30,2±1,20
	абс	656±31	894±30,61**	638±39,4	668±32
3	CD-8 ⁺ -лимфоциты %	23,1±0,78	22,1±0,56	17,8±1,0**	19,7±1,15*
	абс	394±20	636±17,08**	486±26,3*	436±17,5
4	CD-16 ⁺ -ЕК %	13,2±0,78	17,4±0,87**	22,8±1,08**	18,1±1,1*
	абс	225±7,0	500±15,79**	622±32,2**	401±25,0**
5	CD-20 ⁺ -В-лимфоциты %	25,9±0,71	27,4±0,75	38,0±1,60**	30,2±1,23*
	абс	442±21	788±25,9**	1037±46,5**	671±33,4**
6	CD-95 ⁺ -лимфоциты %	28,5±0,84	28,8±1,37	35,7±1,0**	31,3±1,45
	абс	486±24	828±38,47**	974±38,9**	693±38,1**
7	ИРИ	1,66±0,005	1,41±0,05	1,31±0,06**	1,53±0,1

Примечание: * P<0,05; ** P <0,001 достоверность отличий от показателей контрольной группы

Наибольшей выраженности иммунодефицитное состояние достигало у больных с повторными инфарктами миокарда к 7-у дню заболевания.

В результате исследования на 7-й день заболевания относительное число Т-лимфоцитов, которое составила 44,4±1,74%, то есть достоверно снижение по сравнению с контролем в 1,4 раза, а по сравнению с данными при поступлении, в 1,2 раза (P<0,001). Снижение CD4⁺ было более выраженным, но абсолютное число данной субпопуляции лимфоцитов не отличалось от контроля.

Иммунодефицит по CD8⁺ лимфоцитам достоверно усугублялся к концу 1-ой недели, при этом относительное содержание составляло 17,8±1,0% (P<0,001 по сравнению с 1-ой группой больных). Показатель ИРИ к 7-м дне заболевания снижался до 1,31±0,05%, что достоверно ниже контрольных величин и у больных 1-ой группы (P<0,001).

Исходя из этих данных, можно полагать, что у больных с повторным инфарктом миокарда развиваются более глубокие изменения в системе иммунобиологического надзора и иммунорегуляции, с развитием Т-иммунодефицита со значительным снижением CD4⁺, CD8⁺ лимфоцитов. Полученные данные со-

гласуются с результатами исследований Ключковой И.В. (1999) [9].

У больных с повторными инфарктами миокарда изменения наблюдались при анализе показателей Т-лимфоцитов перед выпиской из стационара. Как видно из приведенных данных (таблица 2), у больных, после проведенного на фоне традиционного лечения иммунные параметры имеют тенденцию к улучшению, но особо надо подчеркнуть, что содержание CD3⁺, CD4⁺ лимфоцитов значительно ниже по сравнению с контролем. Относительное количество CD8⁺, CD16⁺ CD20⁺, CD95⁺ лимфоцитов все еще выше их содержания по сравнению с контролем (P<0,05).

Согласно современным представлениям о патогенезе хронической сердечной недостаточности иммунная активация и системное воспаление [10,11,12] являются не только маркерами прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза, но и независимыми факторами высокого риска развития сердечно-сосудистой патологии [12,13,14,15].

Содержание в сыворотке крови ИЛ-6 в 1-е сутки у больных ИМ выявило достоверно повышенный его уровень у больных 1-ой группы (61,78±2,28 пг/мл) по сравнению с данными

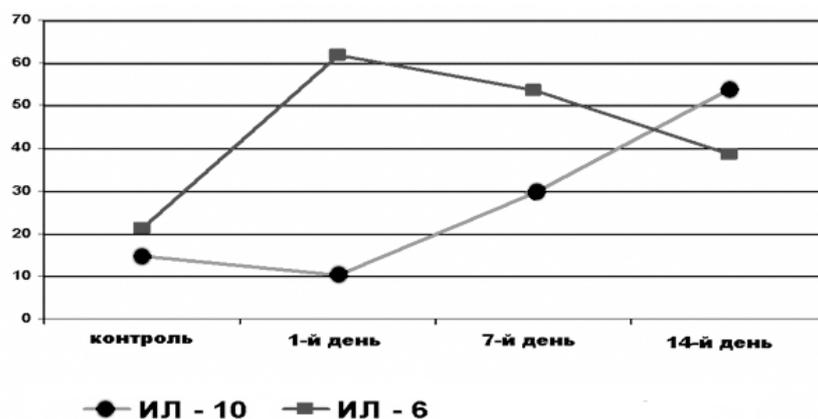


Рис. 1. Показатели цитокинов у больных с первичным инфарктом миокарда

контрольной группы - $21,38 \pm 1,28$ пг/мл ($P < 0,001$), (рис. 1).

ИЛ-10 – цитокин продуцируемый широким рангом клеток (CD4+, CD8+, Т-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами, В-лимфоцитами, тучными клетками и др.) в сыворотке крови показал значительную вариабельность значений его концентрации в 1-е сутки, что вероятно отражает полиморфизм состояния иммунологической реактивности организма по отношению к патологическому процессу (рис. 1).

Как видно из данных диаграммы у пациентов 1-ой группы с первичным инфарктом при поступлении не достоверно ниже значения контрольной группы, а затем постепенно повышалось к 7-м и 14-15 суткам.

Повторное исследование (7-день) содержания ИЛ-6, выполненное на фоне традиционного лечения обнаружило достоверное снижение его уровня - $53,7 \pm 2,03$ пг/мл, что ниже показателей при поступлении ($P < 0,05$), однако это все еще выше по сравнению с контрольной группой ($P < 0,001$).

В то же время уровень ИЛ-10 резко повысился до $29,54 \pm 2,24$ пг/мл. Этот показатель по сравнению с контролем в 2 раза и по сравнению с показателями при поступлении в 3 раза выше.

К 14-ю днем содержание ИЛ-6 постепенно снижалось к концу острого периода ИМ и составляло $38,72 \pm 1,45$ пг/мл, что выше показателей по сравнению с контрольной группой ($P < 0,001$).

Показатель ИЛ-10 к этому дню заболевания составлял в среднем $53,2 \pm 3,6$ пг/мл.

По литературным данным степень и длительность увеличения ИЛ-6 имеют прогностическое

значение для определения особенностей течения и исхода инфаркта [16, 17, 18].

У больных 2-ой группы (рисунок 2) были выявлены результаты которые при поступлении следующие: концентрация ИЛ-6 оказалось более высокой и составляло $85,6 \pm 3,09$ пг/мл, что в 1,3 раза выше показателя 1-ой группы ($P < 0,05$) и 4 раза выше параметров контрольной группы ($P < 0,05$). Содержание ИЛ-10 было достоверно сниженным в 1-е сутки $9,57 \pm 0,44$ пг/мл, к 7-м, 14-м суткам наблюдалось повышение уровня ИЛ-10, что явилось признаком благоприятного исхода. Интересно отметить, что из обследованных 2-х больных с повторными ИМ концентрация ИЛ-10 не определялась, что характеризовало крайне тяжелое течение ИМ. Наши данные еще раз подтвердили предположение ряда авторов [5, 13, 16, 17, 18, 19, 20] о значении определения цитокинов и возможности прогнозировать неблагоприятное течение ИМ.

В динамике заболевания к 7-му дню уровень провоспалительного цитокина ИЛ-6 был значительно понижен по сравнению данными при поступлении и составлял $62,5 \pm 2,62$ пг/мл. Но если сравнивать показатели больных 1-ой группы в те же срока, то количество ИЛ-6 у больных с повторными ИМ достоверно выше ($P < 0,001$).

По-видимому, можно предполагать, что у больных 2-ой группы нарушения в системе иммунитета значительно глубже.

Являющийся ингибитором ИЛ-6, цитокин-ИЛ-10 к 7-му дню заболевания увеличен в 2 раза по сравнению с контрольной группой, а по показателям при поступлении, превышался в 2,86 раза ($14,7 \pm 0,87$; $9,57 \pm 0,44$ пг/мл) - соответственно.

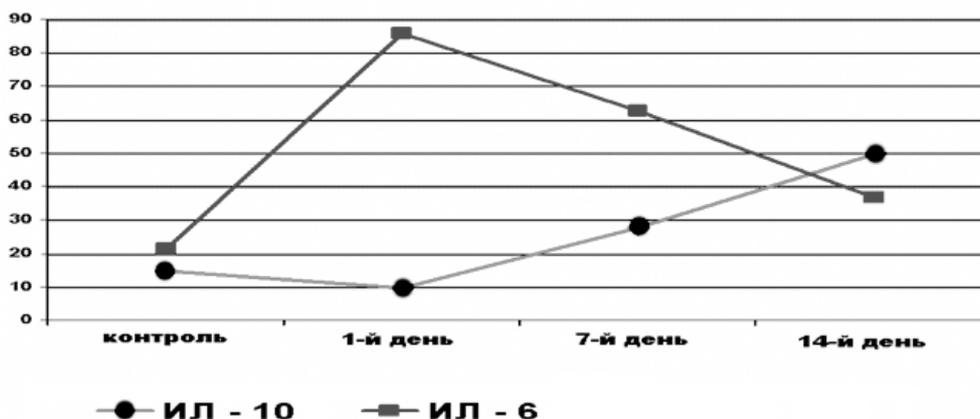


Рис. 2. Показатели цитокинов у больных с повторными инфарктами миокарда

Заключение

Таким образом, проведенные исследования показывают, что у больных перед выпиской из стационара содержание количества провоспалительных цитокинов (ИЛ-6) было в среднем $36,77 \pm 3,25$ пг/мл, то есть в пределах нормы, но если индивидуально оценивать данные результаты, то у 4 больных в сыворотке крови количество ИЛ-6 сохранилось на высоком уровне. Противовоспалительный цитокин в этом сроке у больных по сравнению контролем и по 1-му, 7-му дню регистрировался достоверно выше статистических показателей ($14,7 \pm 0,87$; $9,57 \pm 0,44$; $27,8 \pm 0,62$; $49,6 \pm 2,69$ пг/мл).

Учитывая полученные результаты исследования можно рекомендовать использование в остром периоде ИМ иммуностимуляторов, направленных на уменьшение выраженности локальной воспалительной реакции путем снижения циркулирующих в крови провоспалительных цитокинов, а также активации защитных противовоспалительных цитокинов. Возможно, это позволит повысить эффективность лечения больных, улучшить клинический исход заболевания, ограничить область патологических изменений в сердце.

Литература

1. Гариб Ф.Ю., Гурарий Н.И., Петрова Т.А. и др. Способ определения популяций лимфоцитов. Ахборотнома. 1995.- №1-с90-91.
2. Климов Л.И. Иммунореактивность и атеросклероз. Ленинград. 1986, 310с.
3. Сепиашвили Р.И., Балмасова И.П., Славянская Т.А. и др. Современная концепция иммунореабилитации.// Intern. Immunorehabilitation,-1997, №6, с 5-7.
4. Фримель Х., Брок И. Основы иммунологии: М.: Мир, 1986, 254с.
5. Палеев Н.Р., Палеев Ф.Н. Цитокины и их роль в патогенезе заболеваний сердца. Клиническая медицина. 2004, №5:4-6.
6. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. М.: Издательство БИНОМ. 2003; 856с.
7. Гариб Ф.Ю., Шамсиев А.М., Елисева М.Р. и др. Иммунозависимые болезни. Ташкент, 1996-95с.
8. Клочкова И.В., Гадаев А.Г., Елисева М.Р. Иммунодиагностика острого инфаркта миокарда, иммуномодулирующее эффекты капотена. Информационное письмо. Ташкент 28.12.98. № 000183.
9. Клочкова И.В. Динамика показателей клеточного звена иммунитета у больных инфаркта миокарда в остром периоде. Вестник врача общей практики. 1998, №3, с.16-18.
10. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Парадоксы сердечной недостаточности: взгляд на проблему на рубеже веков. Журнал сердечная недостаточность. 2000;1:5-7.
11. Мареев В.Ю. Изменение стратегии лечения хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 1998;12:4-11.
12. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю., Беленков Ю.Н., Фукс Д.Н. Иммунопатология застойной сердечной недостаточности: роль цитокинов. Кардиология. 1999;3:66-73.
13. Визир В.А., Березин А.В. Иммуновоспалительная активация как концептуальная модель формирования и прогрессирования сердечной недостаточности. Тер. арх. 2000; 4:77-80.
14. Тепляков А.Т., Болотская Л.А., Степачева Т.А. и др. Супрессивное влияние рекомбинатного иммуномодулятора ронколейкина на уровень провоспалительных цитоки-

нов, аутоантител к кардиолипину в крови и сердечную недостаточность. Кардиология, 2008;8:34-40.

15. Тепляков А.Т., Дибров М.М., Болотская Л.А. и др. Модулирующее влияние карведилола на активацию цитокинов и регресс сердечной недостаточности у больных с постинфарктной дисфункцией сердца. Кардиология, 2004;9:50-57.

16. Кубенский Г.Е., Чернов С.А., Скворцов С.В. и др. Оценка изменений уровня цитокинов, сывороточного неоптерина и С-реактивного белка у больных инфарктом миокарда.// Росс. кардиологический журнал. 2005, №5;55:12-15.

17. Скворцова В.И., Константинова Е.В., Шурдумова М.Х. и др. Провоспалительные цитокины у больных с ишеми-

ческим инсультом и инфарктом миокарда. Неврологический вестник. 2007-Т. XXXIX, вып. 1; 22-25

18. Симбирцев А.С. Цитокины- новая система регуляции защитных реакций организма.// Цитокины и воспаление. 2002.Т.1, №1, 9-17.

19. Ребров А.П., Толстов С.Н. Клинико-диагностическое значение активации цитокинов и изменения морфофункциональных параметров сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и возможности коррекции выявленных нарушений симвастином. Кардиология. 2007;5:14-18.

20. Metelitsa L.S. Flow cytometry for natural killer T cells: multi-parameter methods for multifunctional cells. Clin. Immunol., 2004, vol.110, №3:267-276.

Статья поступила 19.12.2008 г.