

# Цитотоксическая активность лимфоцитов периферической крови при инфекционном мононуклеозе у детей

Слепичева Н.Р., Уразова О.И., Новицкий В.В., Помогаева А.П.

## Cytotoxic activity of peripheral blood lymphocytes in children with infectious mononucleosis

Slepicheva N.R., Urazova O.I., Novitsky V.V., Pomogayeva A.P.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

© Слепичева Н.Р., Уразова О.И., Новицкий В.В., Помогаева А.П.

Обследовано 20 детей в возрасте от 3 до 6 лет, больных инфекционным мононуклеозом (ИМ), вызванным вирусом Эпштейна–Барра. Целью настоящего исследования явилась оценка функциональной активности цитотоксических лимфоцитов у детей с ИМ в период клинико-гематологической манифестации болезни и в фазу ранней реконвалесценции.

Для исследования субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у детей, больных ИМ, определяли поверхностные CD-рецепторы (CD8, CD16) на клетках; для оценки апоптоза – количество CD95<sup>+</sup>, CD95L<sup>+</sup> и annexin V-положительных лимфоцитарных клеток (иммунофлуоресцентный метод). Для определения концентрации фактора некроза опухолей  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) в супернатантах культуральных суспензий использовали твердофазный иммуноферментный метод.

Установлено, что клинико-гематологическая манифестация ИМ сопровождается увеличением содержания CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>-презентирующих лимфоцитов в крови и активацией Fas-зависимого апоптоза лимфоцитарных клеток, сохраняющихся в фазу ранней реконвалесценции. При этом ограничение реакций цитотоксичности лимфоцитарных клеток при инфекционном мононуклеозе обуславливается снижением резерва секреции TNF $\alpha$ .

**Ключевые слова:** апоптоз, вирус Эпштейна–Барра, инфекционный мононуклеоз, лимфоциты, цитотоксичность.

Twenty children aged 3–6 years with Epstein–Barr–virus–induced infectious mononucleosis (IM) were examined. The present study is aimed at investigating the functional activity of cytotoxic lymphocytes in children with IM during clinical and hematological manifestation of the disease and early reconvalescence phase.

For analyzing the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in children with IM the CD–receptors on cell surfaces (CD8, CD16) were defined; for estimating apoptosis the amount of CD95<sup>+</sup>, CD95L<sup>+</sup> and annexin V–positive lymph cells (immunofluorescence method) was assessed. For determination of TNF $\alpha$  concentration in cultural supernatants the solid–phase immunoenzyme method was applied.

It was defined that clinical and hematological manifestation of IM is accompanied by increase in the amount of CD8<sup>+</sup>, CD16<sup>+</sup>–lymphocytes in blood and activation of Fas–dependent apoptosis of lymphocytes that is preserved in early reconvalescence period. Here limitation of lymphocytic cytotoxicity results from a decrease in TNF $\alpha$  secretion.

**Key words:** apoptosis, Epstein–Barr–virus, infectious mononucleosis, lymphocytes, cytotoxicity.

УДК 616.988.55-053.2:616.155.32-003.215-091.8

## Введение

Инфекционный мононуклеоз (ИМ) – острое доброкачественное лимфопролиферативное заболевание, чаще всего встречающееся в детском или юношеском возрасте. Основным, но

не единственным этиологическим фактором инфекционного мононуклеоза является вирус герпеса 4-го типа – вирус Эпштейна–Барра (ВЭБ) [3]. ВЭБ обладает тропностью к эпителиальным клеткам носоглотки и В-лимфоцитам. После

внедрения вируса В-клетки трансформируются в ВЭБ-презентирующие клетки и приобретают способность к неограниченной пролиферации [9]. При этом центральная роль в элиминации вируса и инфицированных клеток отводится Т-клеточному ответу, в том числе цитотоксическим и естественным клеткам-киллерам, основными формами цитотоксичности которых являются секреция цитокинов, индукция апоптоза инфицированных клеток и опосредованный антителами киллинг [5].

Особый интерес представляет участие апоптоза в патогенезе инфекционных заболеваний, так как их возбудители оказывают разнообразное влияние на запрограммированную гибель клеток – стимулирующее или подавляющее. В частности, показано, что различные вирусы *in vitro* вызывают усиление экспрессии рецептора апоптоза Fas (CD95) на мембране нативных Т-лимфоцитов периферической крови человека без повышения их чувствительности к апоптозу или с дальнейшим ее повышением в случае продуктивной инфекции. Также патогенез многих вирусных болезней человека связан с неспособностью клеток подвергаться апоптозу. Установлено, что ряд вирусов защищают от апоптоза инфицированные клетки, одновременно усиливая апоптоз интактных клеток. В этом состоит механизм вирусиндуцированной иммуносупрессии. К таким вирусам, оказывающим двоякое воздействие на апоптоз клеток иммунной системы, принадлежит ВЭБ [7].

Попадая в организм, ВЭБ ингибирует программу апоптоза поражаемых им клеток, что опосредует его длительную (нередко пожизненную) внутриклеточную персистенцию. Наряду с этим апоптотическая гибель клетки-мишени, презентирющей на своей поверхности вирусные антигены, индуцируется клетками иммунной системы. Известно, что цитотоксические CD8<sup>+</sup>-Т-лимфоциты (ЦТЛ) и натуральные киллеры (NK) способны распознавать и направленно уничтожать клетки, зараженные вирусом, не провоцируя значительного воспаления. Реализация цитотоксической (апоптогенной) активности ЦТЛ и NK-клеток осуществляется путем экзоцитоза цитолитических факторов – перфорина и

гранзимов [2]. Посредством перфорина в мембране клетки-мишени образуются поры, через которые поступают гранзимы (сериновые протеазы и фактор некроза опухолей  $\beta$  (TNF $\beta$ )), напрямую активирующие каспазы-8, -3 и запускающие таким образом каскад внутриклеточных разрушений. В то же время имеются данные, что, к примеру, сами ЦТЛ являются нечувствительными к воздействию гранзимов, синтезируя специфические эндогенные ингибиторы сериновых протеаз [4].

Кроме того, реализация цитотоксичности Т-лимфоцитов (но не NK-клеток) может быть связана с индукцией рецепторзависимого апоптоза, механизмы развития которого обусловлены лиганд-рецепторными взаимодействиями между Fas-рецептором, экспрессируемым клеткой-мишенью, и Fas-лигандом Т-киллера [1]. Значимую роль в регуляции рецепторного пути запрограммированной клеточной гибели играет семейство фактора некроза опухолей. TNF $\alpha$  – многофункциональный цитокин, являющийся одним из главных факторов, секретлируемых активированными макрофагами и (при вирусной инфекции) лимфоцитами [4].

Рецепторопосредованный и перфорин-гранзимовый механизмы могут вызывать апоптоз клеток-мишеней совместно или независимо друг от друга. Предполагается, что это главный способ Т-киллинга при вирусной инфекции [11].

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования явилась оценка цитотоксической (апоптогенной и TNF $\alpha$ -секретирующей) активности лимфоцитов крови у детей с ИМ в период клинко-гематологической манифестации болезни и в фазу ранней реконвалесценции.

## Материал и методы

Обследовано 20 детей (12 мальчиков и 8 девочек) в возрасте от 3 до 6 лет, больных ИМ, вызванным ВЭБ, средней степени тяжести. Пациенты были обследованы в фазу разгара заболевания (4–15-е сут болезни) и в период ранней реконвалесценции (спустя 26–30 сут от начала заболевания). Диагноз ИМ устанавли-

вался по наличию типичных клинических симптомов, изменений в общем анализе крови (повышение количества мононуклеарных лейкоцитов крови, появление атипичных мононуклеаров (АМ)) и положительных результатов иммуноферментного анализа (ИФА) сыворотки крови (определяли иммуноглобулин (Ig) М к капсидному антигену (VCA-IgM), IgG к раннему антигену (EA-IgG) и IgG к ядерному антигену (NA-IgG) ВЭБ с использованием стандартных тест-систем производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск).

Группу сравнения составили 10 здоровых детей с сопоставимыми характеристиками по полу и возрасту.

Исследования проводились в соответствии с этическими нормами.

Материалом исследования являлась периферическая кровь. Выделение лимфоцитов из цельной крови производили на градиенте плотности фиколл-урографина ( $1,077 \text{ г/см}^3$ ). Для исследования субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови на клетках определяли поверхностные CD-рецепторы (CD8, CD16); для оценки апоптоза лимфоцитов периферической крови исследовали количество CD95-, CD95L- и annexin V-положительных клеток (иммунофлуоресцентный метод). Результаты выражали в относительных (%) и абсолютных ( $\cdot 10^9/\text{л}$ ) значениях.

Для получения супернатантов с целью изучения цитокинсекретирующей функции лимфоцитов выделенные клетки ресуспендировали в полной питательной среде (рабочая концентрация  $2,5 \cdot 10^6 \text{ кл./мл}$ ). Для стимуляции секреторной способности лимфоцитов в пробы вносили

по 30 мкл/мл фитогемагглютина (ФГА), инкубировали в термостате при температуре  $37^\circ\text{C}$  на протяжении 24 ч. После инкубации пробы центрифугировали при 1 500 об/мин в течение 10 мин. Концентрацию  $\text{TNF}\alpha$  в супернатантах культуральных суспензий определяли с помощью твердофазного иммуноферментного «сэндвичевого» метода (ELISA) (согласно инструкции фирмы-производителя). Результаты выражали в пикограммах на миллилитр.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программы Statistica for Windows 6.0 (StatSoft Inc., США). Для проверки выборочных данных на нормальность распределения использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Ввиду отсутствия согласия данных с нормальным распределением для оценки различий между зависимыми и независимыми выборками применяли непараметрические критерии Вилкоксона и  $U$ -критерий Манна–Уитни соответственно. Различия считали достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

При исследовании субпопуляционного состава лимфоцитов у детей, больных ИМ, отмечалось достоверное повышение по сравнению с нормой абсолютного содержания  $\text{CD8}^+$ -,  $\text{CD16}^+$ -клеток в крови в острый период заболевания (в 2,5 раза,  $p < 0,01$  и  $p < 0,05$  соответственно) и в период ранней реконвалесценции ( $p < 0,05$ ). Кроме того, в острый период заболевания в периферической крови отмечалось увеличение относительного содержания  $\text{CD8}^+$ -,  $\text{CD16}^+$ -лимфоцитов (в среднем в 1,5 раза,  $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями у здоровых детей аналогичного возраста (таблица).

Показатели цитотоксической активности лимфоцитов у детей при инфекционном мононуклеозе ( $X \pm m$ )

Показатель		Здоровые дети (8 человек)	Дети, больные инфекционным мононуклеозом	
			Острый период заболевания (15 человек)	Период реконвалесценции (15 человек)
$\text{CD8}^+$ -лимфоциты	%	$14,00 \pm 2,15$	$21,36 \pm 3,56$ $p_1 < 0,05$	$17,64 \pm 3,00$
	$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,41 \pm 0,06$	$1,05 \pm 0,22$ $p_2 < 0,01$	$0,77 \pm 0,10$ $p_2 < 0,05$
$\text{CD16}^+$ -лимфоциты	%	$13,31 \pm 2,36$	$19,36 \pm 3,57$ $p_1 < 0,05$	$17,55 \pm 2,57$

**Слепичева Н.Р., Уразова О.И., Новицкий В.В., Помогаева А.П. Цитотоксическая активность лимфоцитов периферической крови**

	$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,39 \pm 0,06$	$0,98 \pm 0,27$ $p_1 < 0,05$	$0,85 \pm 0,16$ $p_1 < 0,05$
Продукция $\text{TNF}\alpha$ , пг/мл	Спонтанная	$3,83 \pm 0,52$	$5,27 \pm 1,20$	$3,97 \pm 0,84$
	Стимулированная ФГА	$4,56 \pm 0,46$	$2,63 \pm 0,40$ $p_1 < 0,01$	$2,51 \pm 0,82$ $p_1 < 0,01$
$\text{CD}95^+$ -лимфоциты	%	$8,27 \pm 1,48$	$15,62 \pm 3,63$ $p_1 < 0,01$	$8,50 \pm 1,40$ $p_2 < 0,05$
	$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,11 \pm 0,05$	$0,44 \pm 0,10$ $p_1 < 0,05$	$0,27 \pm 0,06$ $p_2 < 0,05$
$\text{CD}95\text{L}^+$ -лимфоциты	%	$7,44 \pm 0,84$	$14,38 \pm 1,52$ $p_1 < 0,01$	$11,38 \pm 1,33$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
	$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,05 \pm 0,01$	$0,50 \pm 0,05$ $p_1 < 0,01$	$0,52 \pm 0,09$ $p_1 < 0,01$
Annexin V <sup>+</sup> -лимфоциты	%	$8,71 \pm 1,44$	$14,72 \pm 3,17$ $p_1 < 0,05$	$15,00 \pm 3,29$ $p_1 < 0,05$
	$\cdot 10^9/\text{л}$	$0,06 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,05$ $p_1 < 0,01$	$0,40 \pm 0,04$ $p_1 < 0,01$

Примечание.  $p_1$  – уровень статистической значимости различий по сравнению с аналогичными показателями у здоровых  
 $p_2$  – по сравнению с острым периодом заболевания.

Также в острый период заболевания у детей, больных ИМ, было установлено повышение относительного и абсолютного содержания  $\text{CD}95^+$ - и  $\text{CD}95\text{L}^+$ -презентирующих лимфоцитов в крови ( $p < 0,01$ ). В период выздоровления относительное содержание предуготовленных к апоптозу ( $\text{CD}95^+$ ) лимфоцитов нормализовалось, в то время как абсолютное их количество (равно как и относительное содержание  $\text{CD}95\text{L}^+$ -лимфоцитов), несмотря на существенное его снижение по сравнению с предыдущим этапом исследования ( $p < 0,05$ ), по-прежнему превышало величину аналогичного показателя в группе сравнения (см. таблицу). При этом абсолютное количество  $\text{CD}95\text{L}^+$ -клеток в период выздоровления не претерпевало значимых изменений по сравнению с предшествующим периодом исследования (см. таблицу).

Установлено также, что у больных ИМ в острый период заболевания и в период ранней реконвалесценции было повышено количество annexin V-положительных лимфоцитов по сравнению с нормой ( $p < 0,01$ ) (см. таблицу).

При исследовании уровня секреции  $\text{TNF}\alpha$  лимфоцитами крови у детей, больных ИМ, обнаружено, что спонтанная продукция цитокина в острый период заболевания и в период ранней реконвалесценции достоверно не отличалась от аналогичного показателя у здоровых детей, то-

гда как уровень стимулированной продукции  $\text{TNF}\alpha$  в острый период и в фазу выздоровления был практически в 2 раза ниже нормы ( $p < 0,01$ ) (см. таблицу).

## Обсуждение

Увеличение численности Т-лимфоцитов с фенотипом  $\text{CD}8^+$  у детей, страдающих ИМ, служит свидетельством доброкачественного течения заболевания, поскольку  $\text{CD}8^+$ -клетки являются специализированными клетками-убийцами, ответственными за распознавание вирусопределяющих эпитопов на поверхности инфицированных В-лимфоцитов и апоптоз ВЭБ-трансформированных клеток. Тем самым они препятствуют малигнизации лимфопролиферативного процесса и обеспечивают иммунобиологический надзор за постоянством клеточного состава организма [8]. Увеличение содержания  $\text{CD}16^+$ -лимфоцитов также связано с развитием ответной иммунной реакции организма-хозяина на ВЭБ, поскольку они способны секретировать (помимо индукции апоптоза и участия в реакциях антителозависимой цитотоксичности) интерферон- $\gamma$  – важный компонент противовирусной защиты. Кроме того, на основании полученных результатов можно заключить, что при ИМ реакция цитотоксического звена иммунитета у детей 3–6 лет является долговременной, что, вероятно,

объясняется не только функциональной незрелостью их иммунной системы, но и повышенной чувствительностью интенсивно растущего организма к неблагоприятным воздействиям [6].

Одной из антиапоптотических стратегий вирусов, как известно, является блокирование пускового сигнала программированной клеточной гибели при взаимодействии проапоптотических рецепторов и соответствующих им лигандов. Высказывается мнение о том, что увеличение количества предуготовленных к апоптозу лимфоцитов может отражать неспособность клеток к реализации программы клеточной гибели при действии факторов, вызывающих апоптоз [6]. Показано также, что низкая экспрессия Fas-лиганда на поверхности мембраны определяет способность инфицированной клетки ускользать от киллерных воздействий со стороны активированных лимфоцитов, что, несомненно, является важным условием выживания внутриклеточных патогенов, в частности вирусов [12].

Вместе с тем отмечено повышение уровня экспрессии CD95 и CD95L на поверхности лимфоцитов в острый период ИМ и в период выздоровления по сравнению с нормой. Установлено, что CD95L, связываясь с CD95 (специализированным рецептором Fas-зависимого пути танатогенной программы), включает цепь передачи сигнала, приводящего к апоптозу клеток, в том числе трансформированных вирусом, что следует рассматривать при ИМ как механизм саногенеза [11].

Уровень апоптоза в популяции лимфоцитов периферической крови в работе определяли путем установления экспрессии на наружном монослое плазматической мембраны молекул фосфатидилсерина методом флюоресцентной микроскопии с использованием FITC-меченного annexin V. Релокализация фосфатидилсерина из внутреннего монослоя на поверхность мембраны отмечается начиная с ранней стадии апоптотической гибели вплоть до полной деградации клетки и служит сигналом к фагоцитозу апоптозирующей клетки и ее фрагментов (апоптотических со-

седними макрофагами. Annexin V, принадлежащий

к семейству кальцийзависимых белков, с высокой степенью аффинности связывается с экспонированными на поверхности гибнущих клеток фосфолипидами и ингибирует их провоспалительную и прокоагулянтную активность [4].

При изучении показателей, характеризующих спонтанный уровень программированной гибели лимфоцитов у детей, больных ИМ, было зарегистрировано обогащение фракции лимфоцитов апоптотическими клетками как в острый период заболевания, так и в фазу раннего выздоровления (см. таблицу). Это можно рассматривать как защитную реакцию организма, направленную на ограничение дальнейшего распространения вируса вследствие гибели зараженных

В-лимфотропным вирусом (ВЭБ) клеток. С другой стороны, чрезмерная гибель лимфоцитов, осуществляющих реализацию противовирусного иммунитета, может обуславливать дефект Т-звена и неадекватность иммунного ответа, что позволяет вирусу длительно сохраняться в организме с формированием хронического инфекционного процесса [9].

TNF $\alpha$ , как указывалось выше, — многофункциональный цитокин с выраженной плейотропностью, который продуцируется в малых количествах клетками, находящимися в покое, но становится одним из главных факторов, секретлируемых активированными макрофагами и лимфоцитами, в частности клетками с цитотоксической активностью. TNF $\alpha$  регулирует интенсивность воспаления, иммунного ответа, активирует Т- и В-лимфоциты, NK-клетки.

Поскольку форма реакции клетки в ответ на антигенную стимуляцию определяет результативность иммунного ответа, наиболее значимой выступает оценка активационной продукции цитокинов. Активация лимфоцитов периферической крови человека с помощью ФГА является общепризнанным методом, используемым *in vitro* для определения способности Т-лимфоцитов к пролиферации, поскольку дает информацию о их функциональном потенциале [4].

**Слепичева Н.Р., Уразова О.И., Новицкий В.В., Помогаева А.П. Цитотоксическая активность лимфоцитов периферической крови**

Механизмы снижения синтеза цитокинов остаются недостаточно изученными. По-видимому, имеет место не один, а несколько типов ингибирования. Особенности действия, уровень продукции цитокина и его биологическая активность находятся под влиянием различных факторов: соотношение рецепторов – агонистов и антагонистов, связь с компонентами внеклеточного матрикса и белками плазмы (например, с  $\alpha_2$ -макроглобулином, который может способствовать инактивации циркулирующего цитокина).

Установленное в работе ограничение стимулированной продукции  $\text{TNF}\alpha$  в условиях ВЭБ-инфекции можно расценивать как реакцию, сформированную вирусом, т.е. как фактор реализации его антиапоптотического потенциала (в острый период), и к тому же как реакцию, ограничивающую развитие необратимого повреждения органов и тканей, обусловленного действием цитокина (в период выздоровления) [3, 9]. Кроме того, угнетение секреции  $\text{TNF}\alpha$  в условиях стимуляции лимфоцитов может свидетельствовать (что наиболее вероятно) об истощении противовирусной активности клеточного звена иммунитета, что, в свою очередь, создает условия для длительной персистенции ВЭБ в клетках организма-хозяина [10].

## Выводы

1. Клинико-гематологическая манифестация инфекционного мононуклеоза у детей 3–6 лет сопровождается увеличением содержания  $\text{CD8}^+$ - и  $\text{CD16}^+$ -лимфоцитов в периферической крови, сохраняющимся в фазу ранней реконвалесценции.

2. При инфекционном мононуклеозе у детей активируется  $\text{Fas}$ -зависимый апоптоз лимфоцитов, что подтверждается увеличением содержания апоптотических и  $\text{CD95}^+$ ,  $\text{CD95L}^+$ -клеток в крови, наиболее выраженным в острый период болезни.

3. Повышение числа  $\text{CD95L}^+$ - и  $\text{annexin V}^+$ -лимфоцитов в периферической крови в острый

период инфекционного мононуклеоза и в фазу клинического выздоровления свидетельствует об активации апоптогенной функции  $\text{CD8}^+$ -Т-клеток и натуральных киллеров.

4. Об уменьшении резерва цитотоксической активности лимфоцитарных клеток при инфекционном мононуклеозе в период развернутой клинико-гематологической картины и ранней реконвалесценции свидетельствует снижение стимулированной секреции  $\text{TNF}\alpha$  *in vitro*.

## Литература

1. Барышников А.Ю., Шишкин Ю.В. Программированная клеточная смерть (апоптоз) // Рос. онколог. журн. 1996. № 1. С. 58–60.
2. Борунова А.А., Чадауа Г.З., Заботина Т.Н. Перфорин-опосредованная цитотоксичность  $\text{CD16}^+$ -лимфоцитов // Иммунология. 2006. Т. 27, № 1. С. 4–6.
3. Живица Л.В., Пономаренко Г.Ф., Прейдина В.А. Особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей и взрослых // Клинич. медицина. 1987. № 10. С. 121–123.
4. Жукова О.Б., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Апоптоз и вирусная инфекция. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2006. 142 С.
5. Иванова В.В., Железникова Г.Ф., Шилова И.В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей // Дет. инфекции. 2005. № 1. С. 6–11.
6. Кельцев В.А., Гребенкина Л.И., Петрова Е.В. и др. Функциональное состояние и взаимосвязь иммунной и эндокринной систем у больных Эпштейн-Барра вирусным мононуклеозом // Дет. инфекции. 2005. № 1. С. 29–33.
7. Ковальчук Л.В., Чередеев А.Н. Новые иммунопатогенетические взгляды: апоптотические иммунодефициты // Иммунология. 1998. № 6. С. 17–18.
8. Уразова О.И., Новицкий В.В., Помогаева А.П. Мононуклеары крови при инфекционном мононуклеозе у детей. Томск: Изд-во Том. ун-та, 2003. 166 с.
9. Харламова Ф.С., Егорова Н.Ю., Гусева Л.Н. и др. Вирусы семейства герпеса и иммунитет // Дет. инфекции. 2006. № 3. С. 3–10.
10. Gosselin J., Menezes J. Inhibition of tumor necrosis factor- $\alpha$  transcription by Epstein-Barr virus // Eur. J. Immunol. 1991. V. 21, № 1. P. 203–208.
11. Nagata S. Apoptosis by death factor // Cell. 1997. V. 88, № 3. P. 355–365.
12. Wilson A.D., Redchenko I., Williams N.A.  $\text{CD4}^+$ T cells inhibit growth of Epstein-Barr virus-transformed B cells through  $\text{CD95}$ - $\text{CD95}$  ligand-mediated apoptosis // Int. Immunol. 1998. V. 10, № 8. P. 1149–1157.

Поступила в редакцию 01.06.2009 г.

Утверждена к печати 17.06.2009 г.

**Сведения об авторах**

**Н.Р. Слепичева** – аспирант 3-го года кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**О.И. Уразова** – д-р мед. наук, профессор кафедры патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**В.В. Новицкий** – заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, профессор, академик РАМН, зав. кафедрой патофизиологии СибГМУ (г. Томск).

**А.П. Помогаева** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой детских инфекционных болезней СибГМУ (г. Томск).

**Для корреспонденции**

**Слепичева Нелли Рафаиловна**, тел.: (3822) 43-23-11, 8-923-401-5183.