

Н. В. Москалева¹, С. В. Жаворонок², О. Л. Тумаш³

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАСТВОРИМЫХ FAS/АРО-1(CD-95)-АНТИГЕНА И FAS-ЛИГАНДА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»¹,
УО «Белорусский государственный медицинский университет»²,
УО «Гомельский государственный медицинский университет»³*

Были определены уровни растворимых Fas/Аро-1(CD95)-антигена (sFas/Аро-1(CD95)) и Fas-лиганда (sFasL) в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов и здоровых лиц. Результаты показали, что значительно более высокие концентрации sFas/Аро-1(CD-95) и sFasL выявлялись в сыворотке крови ВИЧ-инфициро-

Оригинальные научные публикации

ванных пациентов в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,001$). Выявлены прямая корреляция между концентрацией sFas/Apo-1(CD-95) и стадией ВИЧ-инфекции, установленной клинически ($R=0,414$, $p=0,002$) и иммунологически ($R=0,676$, $p < 0,001$), а также обратная корреляция между концентрацией sFasL и стадией ВИЧ-инфекции, установленной иммунологически ($R=-0,468$, $p < 0,001$). У пациентов в стадии СПИД выявлены значимо более высокие концентрации sFas/Apo-1(CD-95) в сыворотке крови ($p < 0,001$) и значимо низкие концентрации sFasL ($p=0,001$) в сравнении с пациентами в стадии пре-СПИД. У пациентов с количеством CD4-клеток менее 350/мкл крови концентрация sFas/Apo-1(CD-95) была значимо выше ($p < 0,001$), а концентрация sFasL-лиганда – значимо ниже ($p=0,039$), чем у пациентов с количеством CD4-клеток более 350/мкл крови.

Ключевые слова: апоптоз, sFas/Apo-1(CD-95), sFasL, ВИЧ-инфекция, иммуноферментный анализ

N. V. Moskaliova, S. V. Zhavoronok, O. L. Tumash

THE SOLUBLE FAS/APO-1 (CD-95)-ANTIGEN AND FAS-LIGAND DETECTION IN THE SERUM OF HIV-INFECTED PATIENTS

The levels of soluble Fas/Apo-1(CD95) -antigene (sFas/Apo-1(CD95)) and Fas-ligand (sFasL) in blood serum of HIV-infected patients and healthy persons have been evaluated. The results showed that, significantly high sFas/Apo-1(CD-95) and sFasL concentrations came to light in blood serum of HIV-infected patients in comparison with healthy persons ($p < 0,001$). The direct correlation between sFas/Apo-1(CD-95) concentration and HIV-infection stage established clinically ($R=0,414$, $p=0,002$) and immunologically ($R=0,676$, $p < 0,001$), and also return correlation between sFasL concentration and a HIV-infection stage established immunologically ($R = -0,468$, $p < 0,001$) have been revealed. The significantly higher sFas/Apo-1(CD-95) serum concentration ($p < 0,001$) and significantly lower sFasL concentration ($p=0,001$) have been revealed in patients in AIDS stage, in comparison with patients not in AIDS stage. In patients with CD4-cells quantity less than 350/ul of blood the sFas/Apo-1(CD-95) serum concentration was significantly above ($p < 0,001$), and sFasL concentration - is significant more low ($p=0,039$), than in patients with CD4-cells quantity more than 350/ul of blood.

Key words: apoptosis, sFas/Apo-1(CD95), sFasL, HIV-infection, enzyme immunoassay.

Прямое уничтожение CD4+ Т-лимфоцитов человека ВИЧ, вероятно, не может полностью объяснить причину потери этих клеток при ВИЧ-инфекции [19]. На сегодняшний день проведено множество исследований, подтверждающих, что главный механизм гибели Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции – Fas/Apo-1(CD95)-рецептор/ FasL опосредованный апоптоз [15,10,]. Fas/Apo-1(CD95) и его лиганд, принадлежат к семейству рецепторов фактора некроза опухолей. Система взаимодействия Fas/Apo-1(CD95)-рецептор/ FasL является посредником сигнала для апоптоза лимфоцитов и восприимчивых лимфобластоидных клеточных линий [13]. Растворимая форма FasL (или sCD178), циркулируя в крови, может провоцировать клетки, имеющие на своей поверхности Fas/Apo-1(CD95)-рецепторы к апоптозу [9,14]. Предполагается, что sFas/Apo-1(CD95) выступает в качестве ингибитора связывания Fas/Apo-1(CD95)-рецептора с FasL и блокирует Fas-опосредованный апоптоз, взаимодействуя с FasL на поверхности клетки [9]. В исследованиях *in vitro* было показано, что CD4+ и CD8+ Т-лимфоциты в различной степени подвержены апоптозу, особенно в ранний срок ответа на митоген, причем более чувствительной к индукции апоптоза является субпопуляция CD4+ Т-лимфоцитов, что, вероятнее всего, обусловлено более высокой экспрессией на них Fas/Apo-1(CD95) и TNFR1 [18,2,8]. Эти результаты предполагают, что при ВИЧ-инфекции, большинство субпопуляций лимфоцитов подвергаются ускоренному апоптозу и что Fas/Apo-1(CD95)-опосредованная передача сигнала может играть важную роль в патогенезе ВИЧ-инфекции. Полученные нами ранее данные показали, что у ВИЧ-инфицированных пациентов определяются значимо более высокие уровни оптической плотности (ОП) sFas/Apo-1(CD-95) в сыворотке крови с использованием качественной диагностической системы ИФА в сравнении со здоровыми лицами, причем у пациентов в стадии СПИД уровень был значимо выше. Установлена прямая корреляция повышения уровня sFas/Apo-1(CD-95) в сыворотке крови у ВИЧ-инфицированных пациентов с прогрессированием иммунодефицита и развитием клинических проявлений заболевания. Повышенные уровни sFas/Apo-1(CD-95) (выше порогового значения ОП) определялись только у ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых количество CD4+ Т-лимфоцитов составляло менее 350 клеток в 1мкл крови (уровень CD4 клеток, рекомендованный ВОЗ для старта АРТ, соглас-

но обновленной версии клинического протокола для Европейского региона ВОЗ 2012г) [1,3,4,5,6]. Представляло интерес изучить особенности показателя sFas/Apo-1(CD95) во взаимосвязи с sFasL в крови у ВИЧ-инфицированных пациентов на различных стадиях заболевания, при различных уровнях CD-4+Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки с использованием количественных диагностических тест-систем.

Цель

Целью нашего исследования явилась оценка клинико-диагностической значимости сравнительного исследования количественных показателей sFas/Apo-1(CD-95) и sFasL в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов на различных стадиях заболевания, при различных уровнях CD-4+ Т-лимфоцитов и вирусной нагрузки.

Материалы и методы

Для оценки диагностической значимости определения sFas/Apo-1(CD-95) и sFasL в сыворотке крови при ВИЧ-инфекции в исследование включили 54 ВИЧ-инфицированных пациента (средний возраст 35,0 [30;41] лет) на различных стадиях заболевания (A1-5, A2-3, A3-3, B1-4, B2-20, B3-11, C1-2, C2-2, C3-4 пациента), которые составили основную группу исследования (ОГ). Из них 31 (59,6%) человек составили мужчины (38 [34;43] лет) и 21 (40,4%) - женщины (32 [23;39] лет).

В зависимости от стадии ВИЧ-инфекции, которая определялась в соответствии с международной классификацией СДС 1993 г. для взрослых [16] и 1994 г. для детей [17], обследуемые ВИЧ-инфицированные пациенты были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили пациенты в стадии пре-СПИД (клинико-иммунологические категории A1,A2,B1,B2); вторую подгруппу – пациенты в стадии СПИД (A3,B3,C1,C2,C3). Так же все пациенты независимо от клинико-иммунологической категории были разделены на подгруппы по уровню CD4+ Т-лимфоцитов. Пороговым уровнем для деления пациентов был принят уровень CD4+ Т-лимфоцитов равный 350 клеток в 1 мкл крови.

Контрольную группу (КГ) составили 20 практически здоровых безвозмездных доноров крови (средний возраст 34 [27;46] лет), из них 60,0% составили мужчины (37 [32;44] лет) и 40,0% - женщины (30 [24;35] лет)). Критериями включения в группу явились: отсутствие соматической патологии, маркеров сифилиса, вируса гепатита В, антител к ВИЧ-1,2 и к вирусу гепатита С. Взятие крови для исследования проводилось из локтевой вены пациента, утром, натощак, в сухие

стерильные пробирки. Для получения сыворотки кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 15 мин. Полученную сыворотку собирали в стерильные пробирки объемом 1,5 мл и замораживали при температуре -200C . Заготовленные сыворотки размораживали однократно непосредственно перед проведением исследования.

Исследование проводили с использованием твердофазных иммуоферментных наборов: 1) для количественного выявления sFas/Apo(CD-95) в сыворотке крови - «Human sFas/CD95/TNFRSF6 Quantikine ELISA Kit, 96 тестов, R&D Systems, США»; 2) для количественного выявления sFasL в сыворотке крови - «Human Fas Ligand /TNFSF6 Quantikine ELISA Kit, 96 тестов, R&D Systems, США».

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы «STATISTICA 6». Для количественных переменных определяли медиану (Me), верхний и нижний квартили (P25; P75). Достоверность установленных различий средних значений сравниваемого признака в двух независимых выборках, в которых распределение отличается от нормального, оценивали по U-критерию значимости Манна-Уитни. Взаимосвязь между изучаемыми признаками оценивали с применением рангового корреляционного анализа Спирмена [7]. Уровень доверительной вероятности $p < 0,05$ рассматривали как статистически значимый.

Результаты и обсуждение

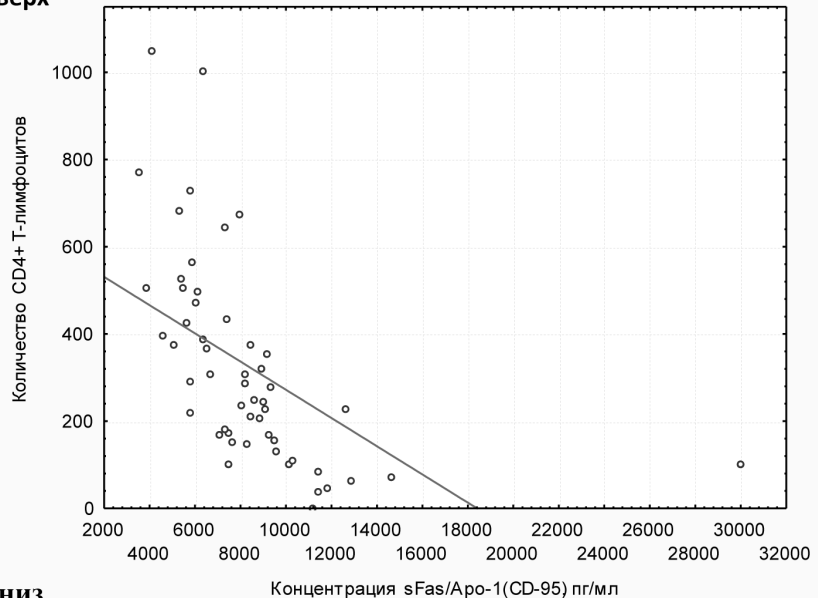
В табл. 1 представлены результаты определения концентраций sFas/Apo-1(CD95) и sFasL в сыворотке крови пациентов ОГ и КГ. Проведено сравнение концентраций sFas/Apo-1(CD95) и sFasL в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов и здоровых лиц.

Выявлены значимо высокие средние концентрации sFas/Apo-1(CD-95) и одновременно sFasL в сыворотке крови у всех ВИЧ-инфицированных пациентов по сравнению с данными показателями у здоровых лиц ($p < 0,001$). Полученные результаты могут свидетельствовать о возможном участии sFas/Apo-1(CD-95) и sFasL в патогенезе ВИЧ-инфекции.

При оценке концентрации sFas/Apo-1(CD-95) в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции было установлено, что концентрация sFas/Apo-1(CD-95) при прогрессировании заболевания имела тенденцию к увеличению (рис. 1). Это подтвердилось наличием умеренной прямой корреляционной взаимосвязи между концентрацией sFas/Apo-1(CD-95) и стадией ВИЧ-инфекции установленной клинически (категории А, В, С) (Spearman $R = 0,414$, $t(N-2) = 3,275$, $p = 0,002$), а также наличием прямой корреляционной взаимосвязи между концентрацией sFas/Apo-1(CD-95) и стадией ВИЧ-инфекции установленной иммунологически (категории 1,2,3) (Spearman $R = 0,676$, $t(N-2) = 6,608$, $p < 0,001$), что может свидетельствовать о возможной роли sFas/Apo-1(CD-95) в развитии иммунологических и как их следствие клинических проявлений ВИЧ-инфекции при прогрессировании заболевания.

В то время как концентрация sFasL при прогрессировании заболевания имела тенденцию к снижению (рис. 2). Это подтвердилось наличием умеренной обратной корреляционной взаимосвязи между концентрацией sFasL и стадией ВИЧ-инфекции, установленной иммунологически (Spearman $R = -0,468$, $t(N-2) = -3,821$, $p < 0,001$), корреляционной взаимосвязи между концентрацией sFasL и стадией ВИЧ-инфекции, установленной клинически не было выявлено (Spearman $R = -0,15$, $t(N-2) = -1,009$, $p = 0,276$). Данные свидетельствуют о возможной роли sFasL в развитии в первую очередь иммунологических проявлений ВИЧ-инфекции при прогрессировании заболевания. Клинические же проявления ВИЧ-ин-

верх



низ

Рисунок 1 — Концентрации sFas/Apo-1(CD-95) в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от количества CD4+ Т-лимфоцитов в 1мкл крови

фекции могут быть обусловлены помимо иммунологических, рядом других факторов.

При оценке концентраций sFas/Apo-1(CD-95) и sFasL в сыворотке крови пациентов в зависимости от того, находится ли пациент в стадии пре-СПИД или в стадии СПИД, были получены следующие результаты, представленные в табл.2.

У пациентов в стадии СПИД выявлялись значимо более высокие концентрации sFas/Apo-1(CD-95) в сыворотке крови ($p < 0,001$), а концентрации sFasL - значимо низкие, в сравнении с пациентами в стадии пре-СПИД ($p = 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о возможности диагностического использования уровня sFasL и sFas/Apo-1(CD-95) при ВИЧ-инфекции для оценки стадии заболевания.

При исследовании концентраций sFas/Apo-1(CD-95) и sFasL в сыворотке крови в подгруппах пациентов ОГ в зависимости от количества CD4+Т-лимфоцитов, были получены результаты, представленные в табл. 3.

Выявили, что концентрация sFas/Apo-1(CD-95) у пациентов с количеством CD4+Т-лимфоцитов менее 350 клеток в 1мкл крови, значимо выше, чем у пациентов с количеством CD4+Т-лимфоцитов более 350 клеток в 1мкл крови ($p < 0,001$). Концентрация же sFasL у пациентов с количеством CD4+Т-лимфоцитов менее 350 клеток в 1мкл крови, оказалась значимо ниже, чем у пациентов с количеством CD4+Т-лимфоцитов более 350 в 1мкл крови ($p = 0,039$). Полученные результаты, могут указывать на компенсаторную роль подавления sFas/Apo-1(CD95)-антигеном Fas/Apo-1(CD95)-рецептор/FasL опосредованного апоптоза CD4-клеток при снижении их количества в динамике прогрессирования заболевания.

Учитывая полученные данные о возможной связи между повышением концентрации sFas/Apo-1(CD-95) в сыворотке ВИЧ-инфицированных пациентов при прогрессировании иммунодефицита и снижением концентрации sFasL (рис. 3), проведен корреляционный анализ между данными показателями.

Выявлена обратная умеренная корреляционная взаимосвязь повышения концентрации sFas/Apo-1(CD-95) со снижением концентрации sFasL в сыворотке крови при прогрессировании ВИЧ-инфекции (Spearman $R = -0,549$, $t(N-2) = -4,745$, $p < 0,001$).

Мы также провели корреляционный анализ между концентрациями sFas/Apo-1(CD-95) и sFasL в сыворотке крови и уровнем вирусной нагрузки. Выявлена прямая умеренная корреляционная взаимосвязь повышения концентрации

❑ Оригинальные научные публикации

sFas/Apo-1(CD-95) с увеличением вирусной нагрузки в сыворотке крови при ВИЧ-инфекции (Spearman $R=0,509$, $t(N-2)=4,267$, $p<0,001$). Корреляционной взаимосвязи между концентрациями sFasL в сыворотке крови и вирусной нагрузкой при ВИЧ-инфекции не было выявлено (Spearman $R=0,197$, $t(N-2)=-1,452$, $p=0,152$). Полученные результаты свидетельствуют о возможной нейтрализации sFasL sFas/Apo-1(CD-95)-антигеном, что, вероятно, ведет к подавлению апоптоза продуктивно инфицированных ВИЧ лимфоцитов и способствует поддержанию репликации ВИЧ.

Выводы

1. Наличие высоких концентраций sFas/Apo-1(CD-95) и sFasL в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении со здоровыми лицами ($p<0,001$), прямой корреляции между концентрацией sFas/Apo-1(CD-95) и стадией ВИЧ-инфекции, установленной клинически (Spearman $R=0,414$, $t(N-2)=3,275$, $p=0,002$) и иммунологически (Spearman $R=0,676$, $t(N-2)=6,608$, $p<0,001$), а также обратной корреляции между концентрацией sFasL и стадией ВИЧ-инфекции установленной иммунологически (Spearman $R=0,468$, $t(N-2)=-3,821$, $p<0,001$), подтверждает возможную роль данных показателей в патогенезе ВИЧ-инфекции, а

именно в развитии клинических и иммунологических проявлений при прогрессировании заболевания.

2. У пациентов в стадии СПИД выявлены значимо более высокие концентрации sFas/Apo-1(CD-95) в сыворотке крови (9530 (7611; 11410) пг/мл против 6326 (5435; 8320) пг/мл у пациентов в стадии пре-СПИДа, $U=105,0$, $p<0,001$). Концентрация sFasL у пациентов в стадии СПИД оказалась значимо ниже (130 (101; 173) пг/мл против 219 (172; 285) пг/мл у пациентов без клинических проявлений СПИДа и выраженной иммунологической супрессии, $U=157,0$, $p=0,001$).

3. У пациентов с количеством CD4+Т-лимфоцитов менее 350 клеток в 1мкл крови концентрация sFas/Apo-1(CD-95) была значимо выше (8941 (7836; 10716) пг/мл против 5825 (5100; 6480) пг/мл у пациентов с количеством CD4+Т-лимфоцитов более 350 клеток в 1мкл крови $U=60,0$, $p<0,001$). Концентрация же sFasL у пациентов с количеством CD4+Т-лимфоцитов менее 350 клеток в 1мкл крови, оказалась значимо ниже (168 (110; 218) пг/мл против 218 (165; 295) пг/мл у пациентов с количеством CD4+Т-лимфоцитов более 350 в 1мкл крови $U=235,0$, $p=0,039$), что указывает на возможную роль данных показателей в прогрессировании иммуно-

Таблица 1 — Концентрации sFas/Apo-1(CD95) и sFasL в сыворотке крови пациентов КГ и ОГ

Признак	КГ (N=20), Me (p25; p75)	ОГ (N=54), Me (p25; p75)	Критерий Манна-Уитни	
			U	p
Концентрации sFas/Apo-1 (CD-95) в сыворотке крови, пг/мл	5078 (4183; 5558)	7766 (5850; 9200)	121,0	<0,001
Концентрации sFasL в сыворотке крови, пг/мл	93 (88; 101)	183 (127; 248)	115,5	<0,001

Таблица 2 — Концентрации sFas/Apo-1(CD-95) и sFasL в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов на различных стадиях заболевания

Признак	В стадии пре-СПИД (A1,A2,B1,B2), n=32	В стадии СПИД (A3,B3,C1,C2, C3), n=22	Критерий Манна-Уитни	
			U	p
Концентрация sFas/Apo-1(CD-95), пг/мл, Me (P25;P75)	6326 (5435; 8320)	9530 (7611; 11410)	105,0	<0,001
Концентрация sFasL, пг/мл, Me (P25;P75)	219 (172; 285)	130(101; 173)	157,0	=0,001

Таблица 3 — Концентрации sFas/Apo-1(CD-95) и sFasL в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от количества CD4+Т-лимфоцитов

Признак	Количество CD4+ Т-лимфоцитов в 1 мкл крови		Критерий Манна-Уитни	
	>350 клеток, n=22	<350 клеток, n=32	U	p
Концентрация sFas/Apo-1(CD-95), пг/мл, Me (P25;P75)	5825 (5100; 6480)	8941 (7836; 10716)	60,0	<0,001
Концентрация sFasL, пг/мл, Me (P25;P75)	218 (165; 295)	168 (110; 218)	235,0	=0,039

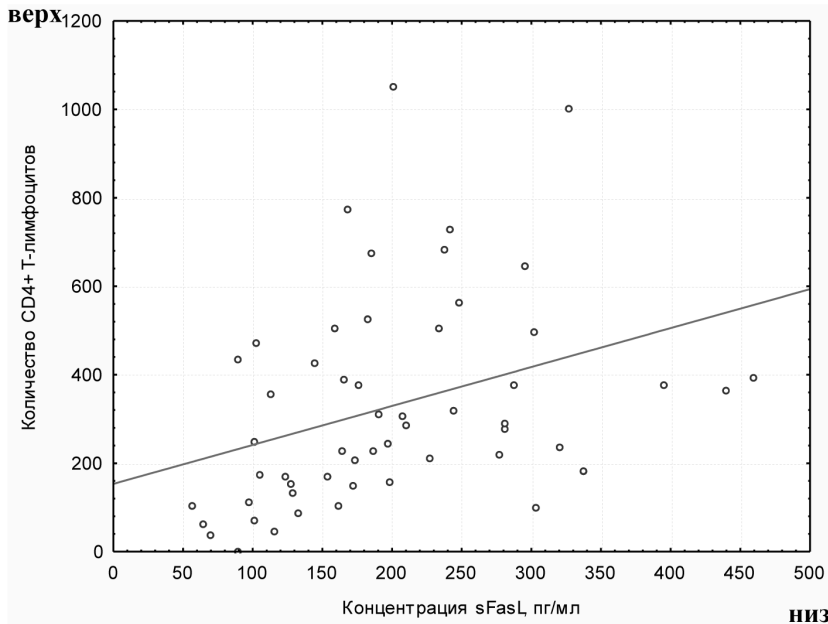


Рисунок 2 — Концентрации sFasL в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов в зависимости от количества CD4+ Т-лимфоцитов в 1мкл крови

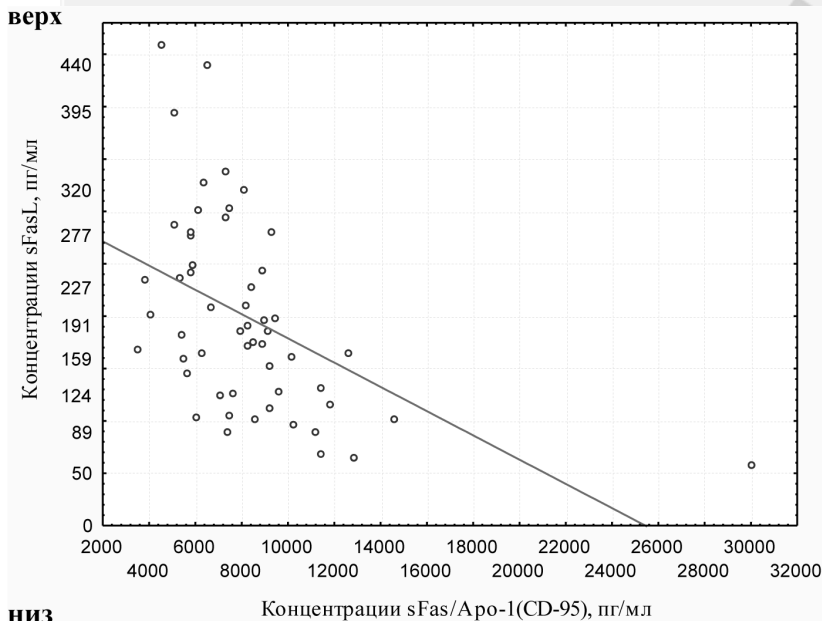


Рисунок 3 — Концентрации sFas/Apo-1(CD-95) при различных концентрациях sFasL в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов

дефицита при ВИЧ-инфекции.

4. Выявлена обратная умеренная корреляция повышения концентрации sFas/Apo-1(CD-95) со снижением концентрации sFasL в сыворотке крови при прогрессировании ВИЧ-инфекции (Spearman $R = -0,549$, $t(N-2) = -4,745$, $p < 0,001$), а также прямая умеренная корреляция повышения концентрации sFas/Apo-1(CD-95) с увеличением вирусной нагрузки в сыворотке крови при ВИЧ-инфекции (Spearman $R = 0,509$, $t(N-2) = 4,267$, $p < 0,00$, что свидетельствует о возможной нейтрализации sFasL sFas/Apo-1(CD-95)-антигеном, и что, вероятно, ведет к подавлению апоптоза продуктивно инфицированных ВИЧ лимфоцитов и способствует поддержанию репликации ВИЧ.

5. Установленное повышение концентрации sFas/Apo-1(CD-95)-антигена и снижение концентрации sFasL в сыворотке крови при прогрессировании иммунодефицита вероятно свидетельствует о компенсаторной роли подавления

sFas/Apo-1(CD95)-антигеном Fas/Apo-1(CD95)-рецептор/FasL опосредованного апоптоза CD4+ Т-лимфоцитов крови при снижении их количества в динамике прогрессирования заболевания. Возможно, существует целесообразность определения концентраций sFas/Apo-1(CD-95) и sFasL для оценки клинического состояния ВИЧ-инфицированных пациентов.

Литература

1. Всемирная организация здравоохранения. Обследование и антиретровирусная терапия у взрослых и подростков / Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ. – 2012. – 91 с
2. Григорьева, Т. Ю., Никонова, М. Ф., Ярилин, А. А. Различная чувствительность к индукции апоптоза Т-лимфоцитов субклассов CD4+ и CD8+ // Иммунология. – 2002. - №4. – С. 200-206.
3. Москалёва, Н. В., Жаворонок, С. В., Тумаш, О. Л. и др. Клинико-диагностическая значимость исследования sFas/Apo-1(CD-95)-антигена при ВИЧ-инфекции // Проблемы здоровья и экологии. - 2011. - №4 (30). – С. 79-83.
4. Москалёва, Н. В., Жаворонок, С. В., Барышников, А. Ю. и др. Растворимый Fas/Apo-1(CD-95)-антиген в крови пациентов с ВИЧ-инфекцией // Медицина. - 2011. - №4. – С. 46-52.
5. Москалёва, Н. В., Тумаш, О. Л., Жаворонок, С. В. и др. Иммуноферментный диагностический набор для определения растворимого Fas/Apo (CD-95)-антигена в сыворотке крови // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2011. - №1. – С.14-25.
6. Москалёва, Н. В., Жаворонок, С. В., Барышников, А. Ю. и др. Иммуноферментный анализ растворимого Fas/Apo (CD-95)-антигена в сыворотке крови // ARS MEDICA. – 2010. – 4 (24). - С. 28-36.
7. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: МедиаСфера. – 2006. – 312 с.
8. Brenchley, J. M., Paiardini, M., Knox, K.S. et al. Differential Th17 CD4 T-cell depletion in pathogenic and nonpathogenic lentiviral infections // Blood. – 2008. - № 112. – P. 2826-2835.
9. Cheng, J, Zhou, I, Liu, C et al. Protection from Fas-mediated apoptosis by soluble form of the Fas molecule // Science. – 1994. - № 263. – P. 1759-1762.
10. Cummins, N. W., Badley, A. D. Mechanisms of HIV-associated lymphocyte apoptosis: 2010 // Cell Death Dis. – 2010. - №1 (11). – P. 99.
11. Jeramias, I., Herr, I., Boehler, T. et al. TRAIL/Apo-2-ligand-induced apoptosis in human T cells // Eur. J. Immunol. – 1998. - № 28 (1). – P. 143-152.
12. Judie, B., Alimonti, T., Blake, B. et al. Mechanisms of CD4+ T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS // Journal of General Virology. – 2003. - № 84. – P. 1649-1661.
13. Ju, S.T., Panka, D.J., Cui, H., et al. Fas(CD95)/FasL interactions required for programmed cell death after T-cell activation // Nature. – 1995. - № 373. – P. 444.
14. Martinez-Lorenzo, M.J., Alava, M.A., Gamen, S. et al. Involvement of APO-2 ligand/TRAIL in activation-induced death of Jurkat and human peripheral blood T cells // Eur. J. Immunol. – 1998. - № 8 (9). – P. 2714-2725.
15. Oyaizu, N., Pahwa, S. Role of apoptosis in HIV pathogenesis // J Clin. Immunol. – 1995. - №15. – P. 217.
16. Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults MMWR / Centers for Disease Control and Prevention 1993 // Recomm. Rep. – 1992. - № 41(RR-17). – P.1-19.
17. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR / Centers for Disease Control and Prevention 1994. - 1994. - 43 (No. RR-12). - P. 1.
18. Sloand, E.M., Young, N.S., Kumar, P. et al. Role of Fas ligand and receptor in the mechanism of T-cell depletion in acquired immunodeficiency syndrome: effect on CD4+ lymphocyte depletion and human immunodeficiency virus replication // Blood. – 1997. - Vol 89, No 4. – P. 1357-1363.

Поступила 2.07.2012