

*Н. В. Москалёва, С. В. Жаворонок, А. Ю. Барышников,
О. Л. Тумаш, О. А. Теслова, В. В. Кармазин*

Растворимый Fas/Apo-1 (CD-95)-антиген в крови пациентов с ВИЧ-инфекцией

Молекулярные механизмы программированной гибели клетки (апоптоза) стали в последние годы предметом интенсивных исследований. Основная роль в механизмах апоптоза принадлежит рецептору Fas/Apo-1(CD-95) и его лиганду (FasL). Fas/Apo-1(CD-95) — трансмембранный белок с молекулярной массой 45 кДа с тремя характерными, обогащёнными цистеином внеклеточными доменами относится к суперсемейству фактора некроза опухолей. Антиген представлен на мембранах практически всех типов нормальных, а также на вирусинфицированных и опухолевых клетках. Установлено, что рецептор Fas/Apo-1(CD-95) существует в мембранно-связанной (Fas/Apo-1(CD-95)R) и растворимой (sFas/Apo-1 (CD-95)) формах. Этот растворимый белок конкурирует с мембранно-связанным рецептором Fas/Apo-1(CD-95) в связывании лиганда и может ингибировать Fas-опосредованный апоптоз. На современном этапе ведутся исследования по выявлению

характера изменения сывороточной концентрации sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена при таких социально значимых заболеваниях, как вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, грипп, заболевания щитовидной железы, урогенитальный хламидиоз и др. Установлено также, что уровень sFas/Apo-1(CD-95)-антигена повышается при онкологических и аутоиммунных заболеваниях. Значение sFas/Apo-1(CD-95)-антигена при реализации иммунного ответа на вирусные инфекции изучено недостаточно и требует более подробного исследования [1; 2; 3; 4; 5].

Интерес к исследованию функции sFas/Apo-1(CD-95)-антигена при ВИЧ-инфекции высок и связан в первую очередь с вовлечённостью Fas рецептор-лигандной системы в вирусиндуцированный апоптоз. До конца не выяснены закономерности апоптоза в различных популяциях и субпопуляциях лимфоцитов при ВИЧ-инфекции. Дискуссионным остаётся вопрос о влиянии степени инфициро-

ванности лимфоцитов на интенсивность процесса апоптоза. Продемонстрировано, что неинфицированные CD4+T-лимфоциты при ВИЧ-инфекции погибают преимущественно по механизму апоптоза. Напротив, в популяции продуктивно инфицированных CD4+T-лимфоцитов наблюдается подавление программы апоптоза. Угнетение апоптоза продуктивно инфицированных CD4+T-лимфоцитов играет негативную роль для ВИЧ-инфицированных лиц, так как способствует поддержанию репликации ВИЧ-1. Имеются сведения об участии sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в механизмах подавления запрограммированной гибели CD4+T-лимфоцитов [6; 7; 8]. Следует отметить, что большинство имеющихся публикаций посвящено изучению экспрессии Fas/Apo-1(CD-95)-антигена такими методами, как проточная цитофлюориметрия, микроскопия, иммуногистохимические реакции. И лишь в некоторых работах последних лет представлена информация по определению его растворимой формы [9; 10; 11]. Такие исследования стали возможными благодаря получению моноклональных антител (МКА) к Fas/Apo-1(CD-95)-антигену. В частности, получение таких МКА (клон ИКО-160) проводится на базе Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина РАМН (г. Москва) в лаборатории экспериментальной диагностики и биотерапии опухолей [12]. На основе МКА с высокой специфичностью к Fas/Apo-1(CD-95)-антигену конструируются иммуноферментные тест-системы [13; 14]. Иммуноферментный анализ (ИФА) является высокочувствительным, специфичным, наиболее доступным, простым и дешёвым методом для определения данного показателя в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных больных в сравнении с методами, позволяющими оценить только его экспрессию на мембранах клеток. Однако недостаточная изученность клинико-диагностического значения sFas/Apo-1(CD-95)-антигена и высокая стоимость (от 800 долларов США) наборов ИФА коммерческих производителей, которые предназначены «for research use only, not for use in diagnostic procedures», ограничивает возможность их использования в клинической практике. Это предполагает необходимость конструирования альтернативных вариантов иммуноферментных тест-систем и более глубокого изучения закономерностей циркуляции sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови с целью оценки клинико-диагностической и прогностической значимости данного маркера апоптоза при ВИЧ-инфекции.

Цель исследования: оценить уровни sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных пациентов с помощью разработанной

авторами твёрдофазной иммуоферментной тест-системы на основе моноклональных антител ИКО-160 к Fas/Apo-1(CD-95)-антигену.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач в работе были использованы данные клинико-иммунологических исследований 123 ВИЧ-инфицированных пациентов (опытная группа), которые находились на амбулаторном и диспансерном лечении в лечебных учреждениях Гомельской области в период 01.01.2010—01.01.2011 гг. Критерием включения в группу явилось наличие подтверждённой ВИЧ-инфекции. Критерий исключения — отсутствие антител к ВИЧ-1,2. Из них 101 (82 %) человек составили взрослые (средний возраст $30,5 \pm 0,7$) и 22 (24 %) человека — дети (средний возраст $7,3 \pm 0,9$). Среди взрослых 20 человек (20 %) — мужчины (средний возраст $37,1 \pm 2,3$) и 81 (80 %) женщина (средний возраст $28,9 \pm 0,6$), из них 40 (49 %) женщин (средний возраст $27,4 \pm 0,6$) на момент обследования были беременные. Среди детей было 8 (36 %) девочек и 14 (64 %) мальчиков. На момент обследования находились на антиретровирусной терапии (АРТ) 31 (31 %) ВИЧ-инфицированный взрослый и 17 (77 %) детей. Беременные ВИЧ-инфицированные женщины не получали АРТ. Среди всех ВИЧ-инфицированных пациентов, находящихся на АРТ, 16 (33 %) больным (10 (62 %) взрослых и 6 (27 %) детей (резистентность к АРТ-препаратам)) проводилась смена схемы АРТ два и более раз.

Пациенты опытной группы нами были разделены на три подгруппы. Первую подгруппу составили взрослые ВИЧ-инфицированные пациенты (61 человек), не включая беременных, вторую подгруппу — ВИЧ-инфицированные беременные (40 человек), третью подгруппу — ВИЧ-инфицированные дети (22 человека).

Клиническая диагностика определения стадии ВИЧ-инфекции проводилась по международной классификации СДС 1993 г. для взрослых и 1994 г. для детей, в соответствии с которыми подгруппа взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов была разделена ещё на три подгруппы [15]. Первая подгруппа — взрослые в стадии генерализованной лимфаденопатии (ГЛА) (A1, A2); вторая подгруппа — взрослые в стадии пре-СПИД (B1, B2); третья подгруппа — взрослые в стадии СПИД (A3, B3, C1, C2, C3).

Аналогично разделили на подгруппы подгруппу ВИЧ-инфицированных детей. Разделение на подгруппы ВИЧ-инфицированных беременных не проводили, так как все женщины находились на ранних стадиях ВИЧ-инфекции.

В контрольную группу было включено 66 практически здоровых безвозмездных доноров крови (46 мужчин (70 %) и 20 женщин (30 %)) в возрасте 21—56 лет (средний возраст — 36,9±1,3). Критериями включения в группу явились: отсутствие соматической патологии, маркеров сифилиса, вируса гепатита В, антител к ВИЧ-1,2 и к вирусу гепатита С. Критерии исключения — наличие соматической патологии, маркеров сифилиса, вируса гепатита В, антител к ВИЧ-1,2 и к вирусу гепатита С. Сыворотки крови были предоставлены Республиканским научно-практическим центром гематологии и трансфузиологии.

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 объёмом 1,0 мл и замораживали при температуре -20 °С. Заготовленные сыворотки размораживали однократно непосредственно перед проведением исследования.

Для оценки уровня sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови исследуемых групп пациентов нами была разработана и оптимизирована твёрдофазная иммуоферментная тест-система с применением моноклональных антител (МКА) ИКО-160 к Fas/Apo-1(CD-95)-антигену, с диагностической чувствительностью 95,6 % и диагностической специфичностью — 90 %. Для регистрации результатов реакции применяли следующие параметры: контрольные образцы должны были иметь показатели оптической плотности (ОП, е.о.п.): ОП К+ не ниже 0,2 е.о.п., ОП К- не выше 0,158 е.о.п. Граничное значение рассчитывали следующим образом: $ОП_{ср.К-} + 0,158$, где $ОП_{ср.К-}$ — это среднее значение ОП К-. Из полученных данных также следует, что значения отрицательного образца сыворотки крови не должны превышать 0,158 е.о.п. Минимальное значение показателя для позитивного образца сыворотки крови установили как двукратный коэффициент для негативного контроля, но не менее 0,2 е.о.п. [16].

Результаты и их обсуждение

В результате проведённого исследования установлено, что частота выявления повышенных уров-

ней ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови практически здоровых безвозмездных доноров составила 9 % (6 человек), показатели ОП варьировали в пределах 0,035—0,661 е.о.п. ($(M \pm m) — 0,124 \pm 0,012$ е.о.п.).

При исследовании сывороток крови ВИЧ-инфицированных пациентов опытной группы повышенные уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена были обнаружены у 56 (46 %) человек, из них у 23 (19 %) беременных и 12 (21 %) детей. Показатели ОП колебались в пределах 0,009—2,733 е.о.п. ($(M \pm m) — 0,573 \pm 0,061$). Частота выявления повышенных уровней ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови пациентов опытной группы была значимо выше соответствующего показателя пациентов контрольной группы ($Me(ОП) = 0,233$ е.о.п. против $Me(ОП) = 0,094$ е.о.п., критерий χ^2 (с поправкой Йетса) = 38,57, $p < 0,001$), данные представлены в таблице 1. У ВИЧ-инфицированных мужчин частота выявления повышенных уровней ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена составила 55 % (11 человек), показатели ОП колебались в пределах 0,043—2,331 е.о.п. ($(M \pm m) — 0,649 \pm 0,145$ е.о.п.). У женщин повышенные уровни ОП sFas выявлялись практически с той же частотой, что и у мужчин (53 % (43 человека)), при этом показатели ОП колебались в пределах 0,009—2,733 е.о.п. ($(M \pm m) — 0,557 \pm 0,078$ е.о.п.). У ВИЧ-инфицированных детей повышенные уровни ОП sFas/Apo выявлялись в 55 % случаев (12 человек). Показатели ОП колебались в пределах 0,067—2,375 е.о.п. ($(M \pm m) — 0,563 \pm 0,135$ е.о.п.).

Таблица 1 — Частота выявления повышенных уровней ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови практически здоровых доноров и ВИЧ-инфицированных пациентов

Признак	Группы пациентов		Всего	Критерий χ^2 (с поправкой Йетса)	
	Контрольная группа (N = 66)	Опытная группа (N = 123)		χ^2	Точное значение p
Уровень ОП (е.о.п.) sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови	Выше порогового значения ОП = 0,2	6	65	33,2	< 0,001
	Ниже порогового значения ОП = 0,2	60	58		
Всего			189		

При оценке уровней ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в подгруппах опытной группы в сравнении с группой контроля были получены следующие результаты, представленные в таблице 2.

Таблица 2 — Уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови исследуемых групп пациентов

Признак	Контрольная группа (N = 66)		Опытная группа (N = 123)					
	К		В		Д		Б	
			Взрослые (N = 61)		Дети (N = 22)		Беременные (N = 40)	
	Среднее (Me)	Разброс 25—75 %	Среднее (Me)	Разброс 25—75 %	Среднее (Me)	Разброс 25—75 %	Среднее (Me)	Разброс 25—75 %
Уровни ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови (е.о.п.)	0,084	0,069—0,144	0,228	0,137—0,564	0,204	0,126—0,834	0,507	0,100—1,063
ANOVA — по Краскелу—Уоллису	H (2, N = 123) = 0,68, p = 0,712							
	H (3, N = 189) = 46,14, p < 0,001							
Критерий Манна—Уитни, p	p _{кв} < 0,001 p _{кд} < 0,001 p _{кб} < 0,001		p _{вд} = 0,657 p _{вб} = 0,431		p _{дб} = 0,785			

Установили, что исследуемые подгруппы пациентов по уровню ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови значимо не различаются при сравнении между собой (ANOVA по Краскелу—Уоллису: H (2, N = 123) = 0,68, p = 0,712), но имеют значимые различия относительно группы контроля. Средний уровень ОП значимо выше в сыворотке крови паци-

ентов подгрупп опытной группы при сравнении с контрольной группой (H(3, N = 189) = 46,14, p < 0,001).

При оценке уровней ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови взрослых пациентов в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции (ГЛП, пре-СПИД, СПИД (иммунологически)) были получены следующие результаты, представленные в таблице 3.

Таблица 3 — Уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов на различных стадиях заболевания

Признак	Стадии ВИЧ-инфекции (опытная группа — взрослые (N = 61))					
	1		2		3	
	ГЛП (N = 7)		Пре-СПИД (N = 16)		СПИД (N = 38)	
	Среднее (Me)	Разброс 25—75 %	Среднее (Me)	Разброс 25—75 %	Среднее (Me)	Разброс 25—75 %
Уровни ОП sFas/Apo-1 антигена в сыворотке крови (е.о.п.)	0,150	0,065—0,160	0,128	0,101—0,313	0,295	0,117—0,723
ANOVA — по Краскелу—Уоллису	H (2, N = 61) = 16,56, p < 0,001					
Критерий Манна—Уитни, p	p ₁₋₂ = 0,367 p ₁₋₃ < 0,001		p ₂₋₃ = 0,005			

Из полученных данных следует, что у пациентов на стадии СПИД средний уровень ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови значимо выше среднего уровня ОП пациентов на стадиях ГЛП и пре-СПИД (ANOVA по Краскелу—Уоллису: H (2, N = 61) = 16,56, p < 0,001).

При оценке уровней ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных взрослых на различных стадиях заболевания с использованием клинико-иммунологической классификации получили следующие результаты, представленные в таблице 4.

По результатам проведенных исследований sFas/Apo-1(CD-95)-антигена у ВИЧ-инфицированных взрослых на разных стадиях заболевания установлена прямо пропорциональная связь с прогрессированием заболевания. У пациентов на стадиях ГЛП и пре-СПИД выявлялись повышенные уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови только у 6 (24 %) пациентов с умеренной степенью иммуносупрессии (> 200CD4+Т-лимфоцитов/1мл крови). В то время как на стадии СПИД повышенные уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови наблюдались у 25 (70 %) пациентов с тя-

Таблица 4 — Частота выявления sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных больных (взрослых) в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции (клинико-иммунологическая классификация СДС 1993 г.)

Стадия ВИЧ-инфекции	Частота выявления повышенных значений sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена		ОП образцов, е.о.п.			U-критерий Манна—Уитни, точное значение p
	N	%	Разброс 25—75 %	Min—Max	M(m)	
A1 (N=5)	0	0	0,073—0,160	0,065—0,166	0,123 (0,022)	$P_{A1A2} = 0,439$ $P_{A1A3} = 0,109$ $P_{A1B1} = 0,715$ $P_{A1B2} = 0,273$ $P_{A1B3} < 0,001$ $P_{A1C2} = 0,037$ $P_{A1C3} < 0,001$
A2 (N=2)	0	0	0,043—0,158	0,043—0,158	0,1 (0,058)	$P_{A2A3} = 0,182$ $P_{A2B1} = 0,699$ $P_{A2B2} = 0,429$ $P_{A2B3} = 0,043$ $P_{A2C2} = 0,121$ $P_{A2C3} = 0,029$
A3 (N=6)	4	67	0,136—0,267	0,135—0,286	0,218 (0,027)	$P_{A3B1} = 0,030$ $P_{A3B2} = 0,855$ $P_{A3B3} = 0,242$ $P_{A3C2} = 0,046$ $P_{A3C3} = 0,112$
B1 (N=5)	0	0	0,097—0,136	0,073—0,191	0,12 (0,020)	$P_{B1B2} = 0,347$ $P_{B1B3} = 0,025$ $P_{B1C2} = 0,052$ $P_{B1C3} < 0,001$
B2 (N=11)	6	55	0,108—0,430	0,010—0,270	0,335 (0,113)	$P_{B2B3} = 0,308$ $P_{B2C2} = 0,121$ $P_{B2C3} = 0,208$
B3 (N=15)	10	67	0,177—0,818	0,132—0,507	0,624 (0,171)	$P_{B3C2} = 0,138$ $P_{B3C3} = 0,322$
C2 (N=2)	2	100	0,674—0,501	0,674—0,501	1,088 (0,414)	$P_{C2C3} = 0,343$
C3 (N=15)	9	60	0,174—0,723	0,137—0,331	0,624 (0,170)	

Примечание. ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии С1 в регистре на момент проведения исследований не было.

жёллой степенью иммуносупрессии (< 200CD-4 + Т-лимфоцитов/мл крови) (критерий χ^2 (с поправкой Йетса) = 7,52, $p < 0,05$).

Таким образом, наиболее часто высокие уровни ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена отмечались у больных на стадии СПИД с тяжёлой степенью иммуносупрессии, причём средние уровни ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови были значимо выше средних уровней ОП у пациентов на более ранних стадиях ВИЧ-инфекции (ГЛП и пре-СПИД) (ANOVA по Краскелу—Уоллису: $H(7, N = 61) = 22,10, p = 0,002$).

При сравнении групп ВИЧ-инфицированных детей и взрослых повышенные уровни ОП sFas/Apo-1

Таблица 5 — Частота выявления повышенных уровней ОП sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных взрослых и детей

Признак	Группы пациентов		Всего	Критерий χ^2 (с поправкой Йетса)	
	Взрослые (N=61)	Дети (N=22)		χ^2	Точное значение p
Уровень ОП(е.о.п.) sFas/Apo-1 (CD-95)-антигена в сыворотке крови	Выше порогового значения ОП = 0,2	31	12	43	—
	Ниже порогового значения ОП = 0,2	30	10	40	
Всего			61	22	83

(CD-95)-антигена в сыворотке крови выявлялись практически с одинаковой частотой, значимых различий между группами не обнаружено ($p > 0,05$) (таблица 5).

При оценке уровней ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови детей в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции (пре-СПИД, СПИД (иммунологически)) установили значимые различия групп по уровню ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена, причём у детей на стадии

СПИД средние уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена были значимо выше ($Me=0,127$ против $Me = 0,587$, критерий Манна—Уитни, $U = 22$, $p = 0,031$).

При оценке уровней ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных детей на различных стадиях заболевания с использованием клинико-иммунологической классификации получили следующие результаты, представленные в таблице 6.

Таблица 6 — Частота выявления sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от стадии ВИЧ-инфекции (клинико-иммунологическая классификация СДС 1994 г.)

Количество пациентов по стадиям ВИЧ-инфекции	Частота выявления повышенных значений ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови		ОП образцов, е.о.п.			U-критерий Манна—Уитни, значение p
	N	%	Разброс 25—75 %	Min—Max	M(s)	
A1 (N=3)	0	0	0,067—0,199	0,067—0,199	0,115 (0,078)	$p_{A1A3} = 0,72$ $p_{A1B2} = 0,157$ $p_{A1B3} = 0,025$ $p_{A1C3} = 0,039$
A3 (N=4)	1	25	0,083—0,241	0,076—0,308	0,162 (0,102)	$p_{A3B2} = 0,083$ $p_{A3B3} = 0,014$ $p_{A3C3} = 0,010$
B2 (N=4)	2	50	0,127—0,204	0,127—0,204	0,165 (0,022)	$p_{B2B3} = 0,014$ $p_{B2C3} = 0,033$
B3 (N=6)	5	83	0,587—1,581	0,085—2,375	1,0 (0,825)	$p_{B3C3} = 0,27$
C3 (N=5)	4	80	0,513—1,038	0,197—1,505	0,834 (0,499)	

Примечание. Сыворотки крови ВИЧ-инфицированных пациентов на стадии A1, B1, C1 и C2 не были предоставлены для исследований.

У детей на стадии СПИД средние уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови значимо выше средних уровней ОП у детей на стадиях ГЛП и пре-СПИД (ANOVA по Краскелу—Уоллису: $H(4, N=22) = 10,93$, $p = 0,003$). У 5 из 6 детей с наличием резистентности к АРВ-препаратам выявили повышенные уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена. Таким образом, повышенные уровни sFas/Apo (CD-95)-антигена выявляются чаще у ВИЧ-инфицированных больных на более поздних стадиях заболевания (СПИД).

Выводы

1. У ВИЧ-инфицированных пациентов, в том числе беременных женщин и детей, частота выявления повышенного уровня ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови значимо выше, чем у практически здоровых доноров ($Me(ОП) = 0,233$ е.о.п. против $Me(ОП) = 0,094$ е.о.п., критерий χ^2 (с поправкой Йетса) = 38,57, $p < 0,001$), что указывает на участие sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в патогенезе ВИЧ-инфекции.

2. У пациентов на более поздних стадиях ВИЧ-инфекции (на стадии СПИД) с выраженной иммуносупрессией ($< 200CD-4+T$ -лимфоцитов/мл крови) средние уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови как у детей (ANOVA по Краскелу—Уоллису: $H(4, N=22) = 10,93$, $p = 0,003$), так и у взрослых (ANOVA по Краскелу—Уоллису: $H(7, N=61) = 22,10$, $p = 0,002$) были значимо выше средних уровней ОП у пациентов с лёгкой и умеренной степенью иммуносупрессии ($> 200CD-4 + T$ -лимфоцитов/мл крови) на ранних стадиях заболевания (ГЛП, пре-СПИД). Причём повышенные уровни ОП sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в сыворотке крови пациентов на стадии СПИД выявлялись значимо чаще ($p < 0,001$) по сравнению с ГЛП и пре-СПИД, что свидетельствует о неблагоприятном значении повышенного уровня sFas/Apo-1(CD-95)-антигена в течении заболевания и может быть использовано в качестве дополнительного показателя при оценке клинического состояния ВИЧ-инфицированных больных.

3. На основании проведённого сравнительного анализа и выявленной тесной связи между уровнем sFas/Apo-1(CD-95)-антигена (маркера апоптоза) с общепринятым критерием оценки прогрессирования ВИЧ-инфекции (количество CD-4 лимфоцитов) предложено в качестве дополнительного лабораторного критерия исследование данного антигена для мониторинга прогрессирования ВИЧ-инфекции.

Список цитированных источников

1. Барышников, А. Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А. Ю. Барышников, Ю. В. Шишкин. — М.: Эдиториал УРСС, 2002. — 320 с.
2. Новиков, В. В. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы / В. В. Новиков, А. Ю. Барышников, А. В. Караулов // Иммунология. — 2007. — № 4. — С. 249—253.
3. Рыжов, С. В. Молекулярные механизмы апоптотических процессов / С. В. Рыжов, В. В. Новиков // Российский биотерапевтический журнал. — 2002. — Т. 1, № 3. — С. 27—33.
4. The CD-95 Receptor: Apoptosis Revisited / E. Marcus [et al.] // Cell. — May 4. — 2007. — P. 129.
5. Растворимые формы мембранных антигенов клеток иммунной системы при социально значимых заболеваниях / В. В. Новиков [и др.] // Рос. биотер. журн. — 2005. — № 3. — С. 131—142.
6. Изучение апоптоза лимфоцитов периферической крови при ВИЧ-инфекции / И. Г. Мустафин [и др.] // VI Всероссийский научный форум с международным участием «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». — Санкт-Петербург. — 2002. — С. 246.
7. Almonti, J. B. Mechanisms of CD4+T lymphocyte cell death in human immunodeficiency virus infection and AIDS / J. B. Almonti, Ball Blake, K. R. Fowke // J. of General Virol. — 2003. — Vol. 84, № 5. — P. 1649—1661.
8. Бойчук, С. В. Различная чувствительность продуктивно инфицированных ВИЧ-1 и неинфицированных клеток к апоптозу / С. В. Бойчук, А. В. Иванов, И. Г. Мустафин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. — 2008. — № 4. — С. 7—9.
9. Membrane and Soluble Forms of Fas (CD-95) and Fas Ligand in Peripheral Blood Mononuclear Cells and in Plasma from Human Immunodeficiency Virus—Infected Persons / Naoki Hosaka [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. — 1998. — № 178.
10. Soluble Fas in Serum of Patients with HIV/AIDS / Christian M. [et al.] // Clinical Chemistry 46. — 2000. — № 11. — P. 1863—1864.
11. Soluble Fas and Fas ligand in HIV/HCV coinfecting patients and impact of HCV therapy / Guzmán-Fulgencio M. [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. — 2011, 26 Mar. — DOI 10.1007/s10096-011-1215-0.
12. Полосухина, Е. Р. Получение и характеристика моноклональных антител ICO-160 против антигена CD-95 (Fas/Apo-1), опосредующего апоптоз / Е. Р. Полосухина, Т. Н. Заботина, Ю. В. Шишкин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1998. — Т. 125, № 6. — С. 670—672/225.
13. Сывороточный уровень олигомерной фракции растворимого антигена CD-95 у ВИЧ-инфицированных лиц / Н. Е. Худякова [и др.] // Актуальные проблемы ВИЧ-инфекции: материалы научно-практической конференции. — Астрахань. — 2003. — С. 82—84.
14. Fas-зависимый апоптоз и поражение печени / Л. Ц. Митрикова [и др.] // Медицинская помощь. — 2005. — № 1. — С. 11—15.
15. Белозеров, Е. С. ВИЧ-инфекция / Е. С. Белозеров, Е. И. Змушко. — 2-е изд., перераб. — СПб.: Питер, 2003. — 368 с.
16. Иммуноферментный диагностический набор для определения растворимого Fas/Apo (CD-95)-антигена в сыворотке крови / Н. В. Москалёва [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. — 2011. — № 1. — С. 14—25.