

# ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ НК-КЛЕТОК У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Селькова М.С.<sup>1</sup>, Никитина О.Е.<sup>1</sup>, Селютин А.В.<sup>2</sup>,  
Михайлова В.А.<sup>2</sup>, Эсауленко Е.В.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа»  
Министерства Здравоохранения и социального развития РФ, Санкт-Петербург

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт акушерства  
и гинекологии им. Д.О. Отта» Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук,  
Санкт-Петербург

<sup>3</sup> ГБОУ ВПО Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия Министерства  
Здравоохранения и социального развития РФ, Санкт-Петербург

**Резюме.** При хроническом гепатите С течение и исход заболевания зависят от состояния клеточно-го звена иммунитета. Мы проанализировали показатели относительного и абсолютного содержания НК-клеток (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) и их активированных форм (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107<sup>+</sup>a), оцениваемых по экспрессии LAMP-белка (CD107a) в периферической крови у 70 больных с верифицированным диагнозом хронический гепатит С. Выявлено значительное снижение цитотоксического потенциала натуральных киллеров у больных хроническим гепатитом С на фоне нормального абсолютного содержания НК-клеток. Установлено, что уровень НК-клеток и их активированных форм не отличаются у больных, инфицированных вирусами 1 и 3 генотипа, а также при высокой и низкой вирусной нагрузке. При анализе взаимосвязи между содержанием активированных форм НК-клеток и уровнем биохимических маркеров цитолитического и холестатического синдромов была установлена прямая корреляционная связь с активностью АСТ и обратная корреляционная связь с активностью ГГТП и щелочной фосфатазы. Полученные данные позволяют предположить возможную роль нарушения активации НК-клеток в патогенезе хронического гепатита С.

*Ключевые слова:* активированные НК-клетки, хронический гепатит С, CD107a, проточная цитометрия.

*Selkova M.S., Nikitina O.V., Mikhailova V.A., Esaulenko E.V.*

## FEATURES OF NK-CELL CONTENTS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS C

**Abstract.** Clinical course and outcomes in chronic hepatitis C (CHC) depend on the state of cellular immunity in the patients. We have analyzed some indexes bearing on absolute and relative contents of NK-cells (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>), and their activated forms (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107<sup>+</sup>a), as estimated by the LAMP-protein (CD107a) expression in peripheral blood of seventy patients with verified diagnosis of CHC. A significant reduction in cytotoxic potential of NK cells was revealed in patients with chronic hepatitis C, in spite of normal absolute amounts of total NK-cells. It was revealed that the levels of NK-cells and their activated forms did not depend on HCV genotype (1 vs 3). Likewise, they did not differ between the patients with higher and lower viral load. When analyzing relationships between the contents of activated NK cells and levels of biochemical markers of cytolytic and cholestatic syndromes, we have found a direct correlation with AST activity, and an inverse correlation with the of GGT and alkaline phosphatase activities. The data suggest a possible role of altered NK cell activation in pathogenesis of chronic hepatitis C. (*Med. Immunol., 2012, vol. 14, N 4-5, pp 439-444*)

### Адрес для переписки:

Селькова Мария Сергеевна  
Научно-исследовательский институт гриппа,  
отделение экспериментальной терапии  
хронических вирусных гепатитов  
197376, Россия, Санкт-Петербург,  
ул. проф. Попова, 15/17.  
E-mail: selkovams@mail.ru

*Keywords:* activated NK-cells, chronic hepatitis C, CD107a, flow cytometry.

## Введение

Изучение роли иммунной системы при тех или иных формах инфекционной патологии нередко сопряжено с методологическими проблемами, обусловленными отсутствием уверенности в том, являются ли выявленные изменения первичными и обеспечивающими особенности течения заболевания или же они носят вторичный характер, связанный с воздействием возбудителя на те или иные иммунологические параметры. Именно поэтому очень важно сопоставление результатов иммунологического обследования с изучением клинических и морфологических особенностей заболевания [1]. Особое значение это имеет при хронических инфекционных заболеваниях, таких, например, как вирусный гепатит С, при котором выработка специфических антител не приводит к элиминации вируса, а первостепенное значение приобретают факторы клеточного иммунитета. Одним из компонентов клеточного иммунитета, играющим основную роль в механизмах противовирусной резистентности при хроническом гепатите С (ХГС), являются цитотоксические лимфоциты – NK-клетки (natural killer cells, натуральные киллеры). Недостаточная эффективность противовирусной терапии и рецидивы HCV-инфекции после проведенного лечения делают перспективным изучение иммунопатогенеза хронического гепатита С с целью разработки способов повышения эффективности лечения.

При ХГС NK-клетки реализуют свою функцию благодаря нескольким механизмам. Один из них связан с прямой цитотоксической активностью. NK-клетки при этом осуществляют прямой цитоллиз инфицированных клеток благодаря выделению гранзимов, гранулизинов и перфоринов. Кроме того, NK-клетки оказывают регулирующее влияние на другие компоненты иммунной системы, в частности благодаря секреции  $\gamma$ -интерферона, интерлейкина-2, активирующих макрофаги печени. Так, например, синтез  $\gamma$ -интерферона способствует торможению репликации вируса [7]. Кроме того, описан TRAIL-зависимый (tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand) путь апоптоза клеток, индуцированный TRAIL-лигандами NK-клеток [6]. Еще одним вариантом индукции апоптоза является Fas (CD95)-Fas-лиганд механизм [5]. Все эти процессы носят антителонезависимый характер.

Ряд исследований свидетельствует о том, что NK-клетки обладают способностью к активации антителами за счет экспрессии на своей поверхности рецептора к Fc-фрагменту иммуноглобулинов (CD16) [10].

Чаще всего иммунологические исследования, касающиеся роли NK-клеток в патогенезе инфекционных заболеваний, ограничивались оценкой их количественных параметров. Однако не всегда содержание NK-клеток отражает их цитотоксическую активность. Традиционным способом изучения активности NK-клеток является метод с использованием чувствительной эритромиелоидной клеточной линии K562. Этот метод предполагает постоянное ведение клеточной линии, что довольно трудоемко. Постановка эксперимента занимает длительное время и включает в себя инкубацию NK-клеток и клеток линии K562 в течение 24 часов, использование радиоактивной метки, требует дорогостоящего оборудования с ограниченным спектром применения, что не подходит для рутинных исследований. В настоящее время для определения функциональной активности цитотоксических клеток, в том числе NK-клеток, используют маркер CD107a [2]. Он представляет собой гликозилированный протеин, ассоциированный с лизосомальными гранулами LAMP-белок (lysosomal-associated membrane protein). При активации NK-клеток протеин экспрессируется на их поверхности (экстернализируется) и определяется как маркер активации NK-клеток [4].

В связи с вышеизложенным **целью работы** стало изучение цитотоксического потенциала натуральных киллеров у больных ХГС.

## Материалы и методы

В исследование было включено 70 пациентов: 47 мужчин (67%) и 23 женщины (33%) в возрасте от 20 до 62 лет (Me 34 (30/42), обратившихся в клинику экспериментальной терапии хронических вирусных гепатитов ФГБУ «НИИ гриппа» Минздравсоцразвития РФ с диагнозом хронический гепатит С.

Определение суммарных антител к вирусу гепатита С проводили с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа на тест-системах фирмы «Вектор» (г. Новосибирск, Россия). Результаты реакции ИФА оценивали на микропланшетном спектрофотометре ELx 800 (Bio-tek, США).

Выявление РНК вируса в крови с определением генотипа и вирусной нагрузки проводили методом real-time ПЦР с использованием наборов «Амплиценс» ЦНИИ эпидемиологии МЗ РФ (Москва, Россия) на амплификаторе Stratogene (США).

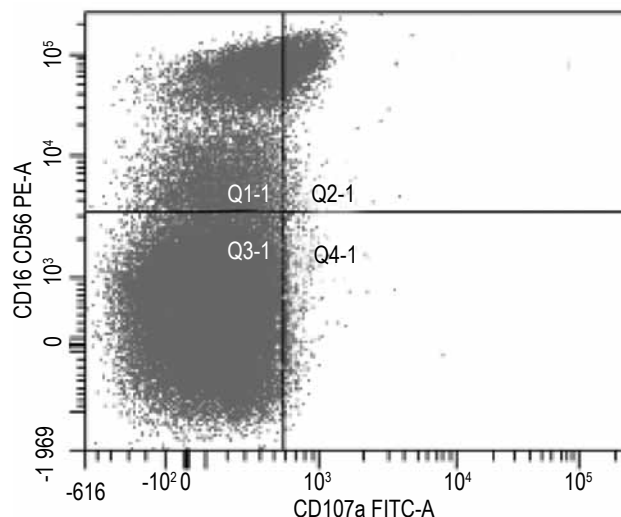
У всех пациентов определяли активность АЛТ и АСТ, ГГТП и щелочной фосфатазы турбидиметрическим методом с использованием тест-систем Thermo Electron с помощью автоматического анализатора Konelab 20i («Thermo

Electron corpora”, США). За нормальный уровень АЛТ принимали значение менее 31 Ед/л у женщин и менее 40 Ед/л у мужчин; АСТ – у женщин менее 31 Ед/л, у мужчин – менее 37 Ед/л; гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) – у мужчин до 55 Ед/л, у женщин до 38 Ед/л; щелочной фосфатазы (ЩФ) – для мужчин 53-128 Ед/л, для женщин – 42-98 Ед/л, общего билирубина – 3,4-20,5 мкмоль/л.

Иммунологическое обследование пациентов с хроническим гепатитом С включало определение относительного и абсолютного содержания NK-клеток, характеризующихся по фенотипу CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> методом проточной цитометрии. В составе популяции NK-клеток отдельно определяли содержание клеток, несущих CD107a, экспрессирующихся на их поверхности при активации. Кровь для исследования забирали после пункции кубитальной вены. Мононуклеары для исследования выделяли методом центрифугирования в градиенте плотности фикокол-урографин по Воупт А. (1968 г.). Полученные мононуклеары периферической крови окрашивали моноклональными антителами CD3, CD16, CD56, CD107a (BD, США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Анализ флуоресценции проводили при помощи проточного цитофлуориметра FACS Canto II (BD, США). Для этого проводили гейтирование лимфоцитов в координатах прямого и бокового светорассеяния FSC – SSC. Среди событий из гейта лимфоцитов NK-клетки выделяли по фенотипу CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>. Затем оценивали количество NK-клеток периферической крови, экспрессирующих CD107a (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107a<sup>+</sup>).

С целью определения нормальных значений различных популяций NK-клеток была исследована кровь 24 здоровых доноров, из них 17 – мужчин, 7 – женщин. Нормальные значения составили: NK (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>) – 4,2-25,3% (0,095-0,640 тыс. кл/мкл), NKA (экспрессирующие CD107a) – 0,5-2% (0,000495-0,0019 тыс. кл/мкл). Процентное отношение рассчитывали от общего количества лимфоцитов. Абсолютное значение определяли исходя из общего количества лейкоцитов и лейкоцитарной формулы в клиническом анализе крови. Типичная картина у практически здорового человека представлена на рисунке 1.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с применением пакетов программ SPSS 17,0. Характеристики выборок представлены в виде медианы (25%/75%). Сравнительный анализ результатов вычисляли при помощи U теста Манна–Уитни для независимых выборок. Для определения силы связи использовали двухсторонний ранговый корреляцион-



**Рисунок 1. Идентификация NK-клеток методом проточной цитометрии (содержание активированных клеток 2%) у здорового донора**

онный анализ Спирмена. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

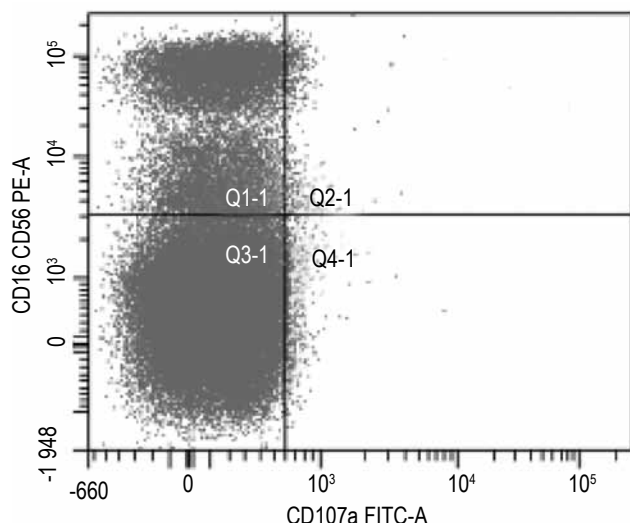
## Результаты и обсуждение

В зависимости от генотипа вируса пациенты распределились следующим образом: 1a генотип встречался у 2 пациентов (2,5%), 1b генотип – у 41 (50,6%), 2 генотип – у 3-х (3,7%), 3a генотип регистрировался у 32 пациентов (39,3%), сочетание 2-х генотипов было отмечено у 3 пациентов (3,7%); 1b и 1a – у 2-х пациентов, сочетание 1b и 3a – у одного пациента. Выявленная структура частоты различных генотипов в целом соответствует большинству данных, полученных при обследовании пациентов в РФ.

Уровень вирусной нагрузки был определен у 70 пациентов. У 42 человек (59,2%) количество копий РНК вируса гепатита С (ВГС) в крови характеризовалось как высокое (> 800000 МЕ/мл), Ме для высокого уровня нагрузки – 2520000 МЕ/мл. Соответственно, у 40,8% пациентов уровень вирусной нагрузки расценивался как низкий (< 800000 МЕ/мл), Ме для низкого уровня – 210000 МЕ/мл.

Нами было установлено, что медиана относительного содержания NK-клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> у больных хроническим гепатитом С составила 11,9 (9,6/15,0)%. Нормальные показатели выявлены у 67 человек (95,7%), показатели выше нормы – у 1 пациента (1,4%) и у двух пациентов (2,9%) они были ниже нормы.

При изучении содержания NK-клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107a<sup>+</sup> выявлено, что только у 8 (11,4%) пациентов уровень этих клеток находился в пределах нормальных значений



**Рисунок 2. Идентификация НК-клеток методом проточной цитометрии у пациента с ХГС (содержание активанных клеток 0,2%)**

(рис. 1). У 62 человек (88,6%) содержание активированных НК-клеток было ниже нормы, и медиана составила 0,2 (0,1/0,3)% (рис. 2).

Известно, что в клинической практике длительность комбинированной противовирусной терапии определяется генотипом ВГС. Вирус гепатита С 1 генотипа более устойчив к применяемым препаратам и курс терапии составляет 48 недель, в то время как при 3 генотипе ВГС лечение назначается на 24 недели. Мы провели сравнительный анализ содержания НК-клеток у больных, инфицированных ВГС 1 и 3 генотипов. Было установлено, что данный показатель в этих группах статистически значимо не различается (р критерия Манна–Уитни 0,599): медиана у больных с 1 генотипом составляет 13 (9/15)%, а с 3 генотипом – 11 (10/14)%.

**ТАБЛИЦА 1. РАСПРЕДЕЛЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА НК-КЛЕТОК В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ВИРУСНОГО ПРОЦЕССА**

Фенотип НК-клеток	Группы обследованных				
	Норма	Больные ХГС:			
		1 Генотип	3 Генотип	Низкая вирусная нагрузка	Высокая вирусная нагрузка
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (%)	4,2-25,3	13,0 (9/15)	11,0 (10/14)	13,0 (9/15)	11,0 (10/14)
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD107a <sup>+</sup> (%)	0,5-2	0,2 (0,1/0,4)	0,2 (0,1/0,3)	0,2 (0,1/0,3)	0,2 (0,1/0,3)
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> (абсолютное содержание тыс. кл/мкл)	0,095-0,640	0,210 (0,150/0,311)	0,191 (0,166/0,270)	0,293 (0,167/0,394)	0,194 (0,150/0,268)
CD3 <sup>+</sup> CD16 <sup>+</sup> CD56 <sup>+</sup> CD107a <sup>+</sup> (абсолютное содержание тыс. кл/мкл)	0,000495-0,0019	0,00334 (0,00250/0,00648)	0,00352 (0,00206/0,00507)	0,00336 (0,00243/0,00504)	0,00324 (0,00202/0,00641)

**Примечание.** Значения представлены в виде медианы (25%/75%).

Анализ данных показал, что медиана показателей содержания активированных НК-клеток CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107a<sup>+</sup> у больных с 1 генотипом ВГС составила 0,2 (0,1/0,4)%, при 3 генотипе – 0,2 (0,1/0,3)% (р критерия Манна–Уитни < 0,05).

У пациентов с высокой вирусной нагрузкой количество активированных НК-клеток составило 0,2 (0,1/0,3)%. Такие же значения определялись при низкой вирусной нагрузке (р критерия Манна–Уитни 0,664). Полученные данные продемонстрированы в таблице 1.

Полученные результаты свидетельствуют о тенденции к снижению количества активированных НК-клеток, несущих на своей поверхности активационный маркер CD107a у пациентов с ХГС. Именно эти клетки ответственны за цитолиз инфицированных вирусом гепатоцитов, а значит, при недостаточной их активности (среднее значение 0,2% при нормальных величинах от 0,5% до 2%) можно предположить наличие дефекта противовирусного клеточного иммунитета. Стоит отметить, что содержание не активированных НК-клеток, определяемых по экспрессии CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, находилось в пределах нормы. В связи с этим, при анализе показателей НК-клеток, представлялось необходимым определение их активационного маркера CD107a.

При расчете абсолютного количества клеток оказалось, что эти значения находятся в пределах нормальных величин для клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> или даже превышают нормальные величины для клеток, экспрессирующих CD107a. Так, у пациентов, инфицированных вирусом 1 генотипа, количество клеток CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> составило 0,210 (0,150/0,311) тыс. кл/мкл и клеток CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107a<sup>+</sup> 0,00334 (0,00250/0,00648) тыс. кл/мкл. У паци-

ентов, инфицированных вирусом 3 генотипа, количество клеток CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> составило 0,210 (0,150/0,311) тыс. кл/мкл и клеток CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107<sup>+</sup>a 0,00334 (0,00250/0,00648) тыс. кл/мкл. У пациентов с различными уровнями вирусной нагрузки абсолютные значения цитотоксических клеток CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup> также находились в пределах нормы. У пациентов с высоким уровнем вирусной нагрузки значение натуральных киллеров составило 0,194 (0,150/0,268) тыс. кл/мкл, а с низким уровнем вирусной нагрузки — 0,293 (0,167/0,394) тыс. кл/мкл. Активированные формы цитотоксических клеток превышали границы норм — 0,00324 (0,00202/0,00641) тыс. кл/мкл у пациентов с высоким уровнем нагрузки и 0,00336 (0,00243/0,00504) тыс. кл/мкл у пациентов с низким уровнем нагрузки (табл. 1).

Данное исследование показало отсутствие зависимости степени выраженности дефицита активных NK-клеток от вирусной нагрузки у пациентов и молекулярно-биологических характеристик вирусного процесса.

При анализе маркеров цитолитического и холестатического синдромов выявлено, что медиана активности АСТ у больных ХГС с низкими значениями NK-клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107<sup>+</sup>a, которая составила 48 (33,5/81) Ед/л, статистически значимо выше, чем у пациентов с нормальным уровнем NK-клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107<sup>+</sup>a — 32,5 (28,8/36) Ед/л (*p* критерия Манна–Уитни 0,029). Показатели активности АЛТ, ГГТП и щелочной фосфатазы в данных группах статистически значимо не различались.

Кроме того, у больных ХГС отмечается обратная корреляция между уровнем NK-клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107<sup>+</sup>a и активностью щелочной фосфатазы ( $r = -0,453$ ;  $p = 0,015$ ), а также уровнем ГГТП ( $r = -0,268$ ;  $p = 0,042$ ). Корреляции между уровнем NK-клеток (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107<sup>+</sup>a) и показателями АЛТ, АСТ, билирубина не выявлено.

К сожалению, в настоящее время не существует доказательств, являются ли данные изменения конституциональными особенностями иммунной системы пациентов с ХГС или снижение цитотоксической активности клеток вызвано действием вируса гепатита С. Однако имеются работы, показывающие, что снижение цитотоксической активности является важным фактором персистенции вируса гепатита С в организме [9]. Напротив, повышение функциональной активности NK-клеток приводит к массивному цитолизу гепатоцитов с последующим ранним развитием фибротических изменений [3]. Наше исследование показало, что у пациентов со сниженным содержанием NK-клеток, экспрессирующих 107a

(с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107<sup>+</sup>a), активность АСТ статистически значимо превышала уровень соответствующего показателя пациентов с нормальным уровнем активных NK-клеток. В то же время уровень АЛТ статистически значимо не различался в этих группах. В некоторых работах показано, что повышение активности NK-клеток приводит к более выраженному цитолизу гепатоцитов, свидетельством чего является повышение активности АЛТ [3]. В то же время повышение активности АСТ, превалирующее над активностью АЛТ, может свидетельствовать о начинающемся развитии фибротических изменений печени [8].

Вероятнее всего, от активности натуральных киллеров зависит активность инфекционного процесса и направление его развития либо по пути вялотекущего, либо активного хронического вирусного гепатита [3].

При анализе активности маркеров холестаза (ГГТП, ЩФ) было выявлено, что их уровень тем выше, чем ниже уровень активных NK-клеток. В то же время повышение уровня билирубина не коррелировало с содержанием NK-клеток и их активностью.

Такие различия, возможно, связаны с тем, что повышение уровня билирубина сопряжено, как правило, с выраженным поражением ткани печени, с массивным цитолитическим синдромом, ассоциированным с бурной цитотоксической реакцией иммунной системы, в том числе с участием NK-клеток.

При холестазе преобладает повышение активности ГГТП и щелочной фосфатазы. Полученные данные свидетельствуют о вялотекущем воспалении в ткани печени на фоне холестаза.

Результаты нашего исследования не выявили значительных изменений в абсолютном содержании лимфоидных клеток различных популяций у пациентов с ХГС. Вместе с тем достоверные отклонения в относительном содержании иммунокомпетентных клеток у больных ХГС могут свидетельствовать о дисбалансе в механизмах иммунорегуляции при ХГС. Это подтверждает необходимость оценки не только количественных, но и функциональных параметров иммунокомпетентных клеток. В этом плане существенное значение имеет определение активационных маркеров NK-клеток, в частности LAMP белка (CD107a) [2].

Таким образом, сниженный уровень активности NK-клеток, характеризующийся низкой экспрессией LAMP-белка (CD107a), может лежать в основе одного из механизмов хронизации HCV-инфекции за счет недостаточности клеточных факторов противовирусного иммунитета.

Вероятно, именно НК-клетки определяют активность цитотоксических реакций, направленных на элиминацию клеток, инфицированных вирусами на ранних стадиях заболевания, когда превалирует роль факторов неспецифической резистентности. В дальнейшем на этапе развития адаптивного иммунного ответа, возникающего при HCV-инфекции достаточно поздно в силу слабой иммуногенности возбудителя, свою цитотоксическую функцию реализуют НКТ-клетки, несущие Т-клеточный рецептор. Их активность определяет волнообразное течение хронического вирусного гепатита С и, возможно, баланс между процессами цитолиза, репарации и прогрессирования соединительнотканной трансформации печеночной ткани.

### Список литературы

1. Лобзин Ю.В., Никитин В.Ю., Сухина И.А., Цыган В.Н., Митин Ю.А. Иммунопатогенез вирусного гепатита С. Иммунологические маркеры прогрессирования заболевания // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. — 2007. — № 6. — С. 75-84.
2. Михайлова В.А., Сельков С.А., Соколов Д.И. Фенотипические и функциональные характеристики НК-клеток при беременности // Акушерство и гинекология. — 2011. — № 5. — С. 4-9.
3. Ahlenstiel G., Titerence R., Koh C., Edlich B., Feld J., Rotman Y., Ghany M., Hoofnagle J., Liang T.J., Heller T., Rehermann B. Natural Killer Cells are Polarized towards Cytotoxicity in Chronic Hepatitis C in an Interferon- $\alpha$ -Dependent Manner // Gastroenterology. — 2010. — Jan. 138 (1). — P. 325-335.
4. Alter G., Malenfant J.M., Altfeld M. CD107a as a functional marker for the identification of natural killer cell activity // J. Immunol Methods. — 2004. — N 294 (1-2). — P. 15-22.
5. Bortolami M., Kotsafti A., Cardin R., Farinati F. Fas / FasL system, IL-1beta expression and apoptosis in chronic HBV and HCV liver disease // J. Viral Hepat. — 2008. — Jul N 15(7). — P. 515-522.
6. Huntington N.D., Vosshenrich C.A.J., Di Santo J.P. Developmental pathways that generate natural-killer-cell diversity in mice and humans // Nature Reviews Immunology. — 2007. — N 9. — P. 703-714.
7. Li Y., Zhang T., Ho C., Orange J.S., Douglas S.D., Ho W.-Z. Natural killer cells inhibit hepatitis C virus expression // J. of Leukocyte Biology. — 2004. — N 76. — P. 1171-1179.
8. Lin C.S., Chang C.S., Yang S.S., Yeh H.Z., Lin C.W. Retrospective evaluation of serum markers APRI and AST/ALT for assessing liver fibrosis and cirrhosis in chronic hepatitis B and C patients with hepatocellular carcinoma // Intern. Med. — 2008. — N 47 (7). — P. 569-575.
9. Pavigio N., Lai M.M.C. The hepatitis C virus persistence: how to evade the immune system? // J. Biosci. — 2003. — Vol. 28, N 3. — P. 287-304.
10. Roda-Navarro P., Vales-Gomez M., Chisholm S.E. Transfer of NKG2D and MICB at the cytotoxic NK cell immune synapse correlates with a reduction in NK cell cytotoxic function // PNAS. — 2006. — Vol. 103, N 30. — P. 11258-11263.

поступила в редакцию 15.12.2011

отправлена на доработку 18.01.2012

принята к печати 27.02.2012

### Дополнительная информация к статье Костарного А.В. и др. (2012, Т. 14, № 3)

Работа «ВЛИЯНИЕ ЛИПОПОЛИСАХАРИДА S. ТУРНИ НА ЭПИТЕЛИЗАЦИЮ РАН КОЖИ И СЕКРЕЦИЮ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА», опубликованная авторами Костарным А.В., Логуновым Д.Ю., Верховской Л.В., Ганчевой П.Г., Народицким Б.С. в номере журнала «Медицинская иммунология» (2012, Т. 14, № 3, стр. 223-226), проводилась при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (государственный контракт № 16.512.12.2013).