

СОДЕРЖАНИЕ НЕКОТОРЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ЛЕЙКОЗАМИ И ЛИМФОМАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ОСЛОЖНЕНИЯ И ВЫРАЖЕННОСТИ НЕЙТРОПЕНИИ

Пешикова М.В., Долгушин И.И., Колесников О.Л.,
Русанова Н.Н.

Государственная медицинская академия, г. Челябинск, Россия

Резюме. Целью работы явилось определение содержания некоторых субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у детей с опухолями кроветворной и лимфоидной ткани в зависимости от наличия инфекционного осложнения цитостатической терапии и выраженности нейтропении. У всех детей, получающих цитостатическую терапию, по поводу острого лимфобластного лейкоза и не-В-клеточных неходжкинских лимфом, независимо от количества нейтрофилов в их крови и наличия инфекционного осложнения, по сравнению со здоровыми детьми, было достоверно снижено количество CD95-лимфоцитов, а также абсолютные значения естественных киллерных клеток (CD16 и CD56-лимфоцитов) и активированных лимфоцитов (CD11b и HLA-DR-клеток). Однако абсолютное количество CD25-лимфоцитов было достоверно снижено только у детей с выраженной нейтропенией по сравнению со здоровыми детьми. Относительные значения CD16, CD56, CD11b, HLA-DR и CD25-лимфоцитов либо достоверно не отличались от показателей у здоровых детей, либо были достоверно повышены.

Ключевые слова: лейкоз, лимфома, дети, инфекция, иммунитет.

Peshikova M.V., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Rusanova N.N.

CONTENTS OF LYMPHOCYTE SUB-POPULATIONS IN THE CHILDREN WITH ACUTE LEUKEMIA AND LYMPHOMAS DEPENDENT ON INFECTIOUS COMPLICATION AND NEUTROPENIA

Abstract. The aim of the present work was to evaluate the contents of some lymphocyte sub-populations in peripheral blood of the children with tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, depending on infectious complication of cytostatic therapy and neutropenia. In all children undergoing cytostatic therapy for acute lymphoblastic leukemia and non-B cell non-Hodgkin's lymphomas, we found significant decrease in the numbers of CD95 lymphocytes, absolute amounts of natural killer cells (CD16, CD56-lymphocytes) and activated lymphocytes (CD11b, HLA-DR-cells), irrespective of neutrophile numbers in their blood and infectious complications. However, absolute number of CD25- lymphocytes was significantly decreased in the children with neutropenia. Relative contents of CD16, CD56, CD11b, HLA-DR, CD25-lymphocytes did not significantly differ from those in healthy children, or they were found to be significantly increased. (*Med. Immunol.*, 2005, vol.7, № 5-6, pp 551-556)

Адрес для переписки:

Пешикова Маргарита Валентиновна
454010, Россия, Челябинск-10, а/я 1991
Раб. тел.: (351) 232-74-56, дом. тел. (351) 224-39-78,
моб. тел. (351) 231-18-83.
E-mail: Peshikova@mail.ru

Введение

Бурное развитие детской онкогематологии в последние десятилетия, приведшее к значительному увеличению выживаемости пациентов с острыми лейкозами и лимфомами, сопровождалось эскалацией доз химиотерапевтических препаратов и, как след-

ствии, нарастанием токсичности проводимой терапии. Важнейшую проблему составили нарушения иммунной системы, сопровождающиеся развитием инфекционных осложнений и, связанной с ними летальностью. Одной из наиболее успешных и репродуцируемых программ полихимиотерапии оказалась схема немецкой группы BFM (Berlin-Frankfurt-Münster), применяемая в оригинальном виде в странах Западной Европы, а также с различными модификациями в странах Латинской Америки, Азии и в странах бывшего СССР, в том числе, и в России. Однако наряду со значительным объемом публикаций в зарубежной научной печати, посвященных анализу результатов терапии по данным схемам, сообщений об исследовании инфекционных осложнений и о состоянии иммунной системы ребенка на фоне такого лечения крайне мало. В оригинальном протоколе BFM-ALL-90 не предусматривался глубокий и комплексный анализ иммунного статуса пациента.

Целью работы явилось определение содержания некоторых субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у детей с острыми лейкозами и лимфомами в зависимости от наличия инфекционного осложнения цитостатической терапии и выраженности нейтропении.

Материалы и методы

В проспективное исследование вошли дети обоего пола от 1 до 16 лет с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) и не-В-клеточными неходжкинскими лимфомами (не-В-НХЛ), получавшие химиотерапию по протоколу BFM-ALL-90(M) [1, 11] в детском онкогематологическом центре г. Челябинска. Все дети были в состоянии клинико-гематологической ремиссии [5], получали идентичную сопроводительную терапию [7], в том числе гранулоцитарный колониестимулирующий фактор. Для оценки состояния иммунной системы больных с ОЛЛ и не-В-НХЛ на фоне инфекционного процесса в сочетании с нейтропенией III-IV степени или без таковой, изучено 62 эпизода агранулоцитоза и/или инфекционных осложнений, которые развились у 40 детей данной категории. Наблюдение проводилось в динамике, т.е. один больной мог обследоваться неоднократно и входить в состав разных групп, в зависимости от наличия или отсутствия инфекционного осложнения. Нейтропенией III-IV степени или агранулоцитозом считали снижение нейтрофилов менее 500 в 1 мкл крови ($0,5 \cdot 10^9$ /л). Забор венозной крови осуществляли в течение 72 часов с момента развития лихорадки или агранулоцитоза. В ходе исследования все эпизоды агранулоцитоза и/или инфекционных осложнений, возникшие у детей с ОЛЛ и не-В-НХЛ, были разделены на 3 группы: 1 группу составили 25 эпизодов нейтропении III-IV степени, на фоне кото-

рой у больных не развились инфекционные осложнения (учитывались только инфекционные осложнения, выявляемые клинико-лабораторными и инструментальными методами) или возникла локальная инфекция [23] с субклиническими и клиническими проявлениями без признаков синдрома системного воспалительного ответа (для краткости изложения эту группу мы назвали «без инфекционных осложнений»); 2 группу – 25 эпизодов инфекционных осложнений, развившихся на фоне нейтропении III-IV степени; 3 группу – 12 эпизодов инфекционных осложнений без нейтропении. Во 2 и 3 группы вошли инфекционные осложнения с признаками синдрома системного воспалительного ответа [14, 25] и сепсиса [15, 29]. Группу контроля составили 25 условно-здоровых детей – 4 группа. Количественное определение субпопуляций лимфоцитов проводилось методом непрямой иммунофлюоресценции по методике иммунофенотипирования лимфоцитов в модификации Сибиряка С.В. и соавт. (1997) [12] с использованием моноклональных антител серии ИКО (НПЦ «МедБиоСпектр», Москва): анти-CD11b, анти-CD16, анти-CD25, анти-CD56, анти-CD95, анти-HLA-DR [6]. Клетки анализировали с помощью люминесцентного микроскопа «ЛОМО» Микмед-2. Препарат просматривался под иммерсией (нефлюоресцирующее иммерсионное масло) в ультрафиолетовом свете, окуляр х 6,3, объектив ФЛ х 100 в затемненном помещении. Количество антиген-позитивных клеток определялось как процент флюоресцирующих клеток при просматривании 200 лимфоцитов за вычетом процента флюоресцирующих клеток, наблюдаемых в препарате отрицательного контроля. В качестве отрицательного контроля использовали препараты, подготовленные аналогичным образом, за исключением того, что вместо моноклональных антител клетки обрабатывали раствором Хенкса. Результаты исследований обрабатывали на ПЭВМ IBM с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 5.0». Достоверность различий между группами оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни (Уилкоксона); при множественных сравнениях применяли поправку Бонферрони [3]. Работа выполнена в НИИ иммунологии, на кафедре микробиологии, вирусологии, иммунологии, на кафедре детских болезней № 2 ЧелГМА и ЦНИЛ ЧелГМА.

Результаты

У всех детей, получающих цитостатическую терапию по поводу ОЛЛ и не-В-НХЛ, независимо от выраженности нейтропении и наличия инфекционного осложнения, по сравнению со здоровыми детьми, было достоверно снижено общее число лейкоцитов, наиболее выраженное у детей с агранулоцито-

зом, количество CD95–лимфоцитов, а также абсолютные значения естественных киллерных клеток (CD16 и CD56) и активированных клеток (CD11b и HLA-DR) (табл. 1). У детей с агранулоцитозом также развивался выраженный относительный лимфоцитоз и было значимо снижено абсолютное количество CD25-лимфоцитов. Относительные значения

CD16, CD56, CD11b, HLA-DR и CD25-лимфоцитов либо достоверно не отличались от показателей здоровых детей, либо были достоверно повышены. У детей, получающих цитостатическую терапию по поводу ОЛЛ и не-В-НХЛ, с инфекционными осложнениями, развившимися на фоне нейтропении, по сравнению с детьми с инфекционными осложнени-

Табл. 1. СОДЕРЖАНИЕ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ В ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ И НЕ-В-КЛЕТОЧНЫМИ НЕХОДЖКИНСКИМИ ЛИМФОМАМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИНФЕКЦИОННОГО ОСЛОЖНЕНИЯ И ВЫРАЖЕННОСТИ НЕЙТРОПЕНИИ

Показатели		Стат. показатели	Группы обследованных детей			
			1	2	3	4
			С нейтропенией III-IV степени без инфекционного осложнения	С инфекционным осложнением		Здоровые
				На фоне нейтропении III-IV степени	Без нейтропении	
n	25	25	12	25		
Лейкоциты	абс.	M±m	1,51±0,17	1,24±0,14	3,23±0,16	7,09±0,33
		p1-4; 2-4; 3-4 p2-3	0,0001	0,0001	0,0001 0,0001	
Лимфоциты	абс.	M±m	0,89±0,13	0,59±0,06	1,13±0,22	2,55±0,11
		p1-4; 2-4; 3-4 p2-3	0,0001	0,0001	0,0001	
	%	M±m	58,36±4,0	50,88±4,0	32,67±5,10	37,12±1,54
		p1-4; 2-4; 3-4 p2-3	0,0001	0,0009	---	0,0078
CD11b	абс.	M±m	0,11±0,02	0,07±0,01	0,12±0,02	0,21±0,01
		p1-4; 2-4; 3-4	0,0001	0,0001	0,0028	
	%	M±m	11,92±0,76	12,08±1,02	10,17±0,27	8,36±0,26
		p1-4; 2-4; 3-4	0,0002	0,0003	0,0001	
CD16	абс.	M±m	0,13±0,26	0,07±0,01	0,14±0,03	0,21±0,01
		p1-4; 2-4; 3-4	0,0001	0,0001	0,0005	
	%	M±m	13,12±0,94	12,92±1,32	12±1,26	8,32±0,10
		p1-4; 2-4; 3-4	0,0001	0,0001	---	
CD25	абс.	M±m	0,11±0,03	0,07±0,12	0,3±0,08	0,26±0,01
		p1-4; 2-4; 3-4 p2-3	0,0001	0,0001	---	0,0021
	%	M±m	10,68±0,95	11,96±1,27	21±2,6	10±0,27
		p1-4; 2-4; 3-4 p2-3	---	---	0,0001 0,0006	
CD56	абс.	M±m	0,09±0,02	0,07±0,02	0,1±0,02	0,29±0,02
		p1-4; 2-4; 3-4	0,0001	0,0001	0,0001	
	%	M±m	10,6±0,69	11,48±1,32	9,167±0,79	11,28±0,62
		p1-4; 2-4; 3-4	0,1±0,02	0,07±0,01	0,16±0,03	0,61±0,03
CD95	абс.	M±m	0,1±0,02	0,07±0,01	0,16±0,03	0,61±0,03
		p1-4; 2-4; 3-4	0,0001	0,0001	0,0001	
	%	M±m	10±0,83	12,12±0,64	13±0,95	24,04±0,54
		p1-4; 2-4; 3-4	0,0001	0,0001	0,0001	
HLA-DR	абс.	M±m	0,08±0,01	0,07±0,01	0,22±0,07	0,35±0,02
		p1-4; 2-4; 3-4 p2-3	0,0001	0,0001	0,0014 0,004	
	%	M±m	10,24±0,94	11,36±1,38	16,83±2,77	13,88±0,66
		p1-4; 2-4; 3-4 p2-3	0,0042	0,0054	---	0,0079

Примечания: В таблице приведены только достоверные различия между исследуемыми группами. M±m – средняя арифметическая и её стандартная ошибка; n – количество наблюдений в выборке. Различия считали статистически значимыми при p≤0,01.

p1-4 – достоверность различий между группой детей с нейтропенией без инфекционных осложнений и группой здоровых детей;

p2-4 – достоверность различий между группой детей с инфекционными осложнениями на фоне нейтропении и группой здоровых детей;

p3-4 – достоверность различий между группой детей с инфекционными осложнениями без нейтропении и группой здоровых детей;

p2-3 – достоверность различий между группой детей с инфекционными осложнениями без нейтропении и группой детей с инфекционными осложнениями на фоне нейтропении.

ями без нейтропении, было значимо повышено относительное количество лимфоцитов и снижено количество CD25 и HLA-DR-клеток.

Обсуждение

Обращает на себя внимание тот факт, что у всех детей с ОЛЛ и не-В-НХЛ независимо от количества нейтрофилов в их крови и наличия инфекционного осложнения, по сравнению со здоровыми детьми, было достоверно снижено количество CD95-лимфоцитов. Снижение количества CD95-лимфоцитов у детей, получающих цитостатическую терапию, может быть связано со следующим механизмом, который хорошо изучен у нейтрофилов. Как известно, нейтрофилы в обычных условиях быстро подвергаются спонтанному апоптозу [24]. В очагах воспаления они живут дольше, что обусловлено влиянием различных биологически активных веществ. Некоторые цитокины способствуют задержке апоптоза, тем самым, увеличивая продолжительность жизни нейтрофилов [9]. Одним из антиапоптозных цитокинов является гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор [16, 21]. Подобно многим типам клеток, нейтрофилы экспрессируют ключевой эффекторный фермент апоптоза каспазу-3 [27], который напрямую участвует в разрушении структурмишеней, предусмотренном апоптозной программой [19, 20, 30, 31]. Каспаза-3, как и другие представители семейства каспаз, находится в клетке в неактивном состоянии и подвергается активации путем ограниченного протеолиза после запуска апоптоза [28]. Одним из механизмов антиапоптозного эффекта гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора является подавление активации каспазы-3 [10]. Известно также, что компоненты клеточной стенки грамотрицательных бактерий – липополисахариды, освобождающиеся из погибших бактерий, ингибируют апоптоз нейтрофилов [2, 18]. Можно предположить, что в результате цитостатического воздействия, препаратов сопроводительной терапии, а также присоединившейся инфекции, в кровь поступает липополисахарид, который индуцирует выработку колониестимулирующих факторов, последние, в свою очередь, ингибируют апоптоз как нейтрофилов, так и лимфоцитов, с участием двух независимых сигнальных путей: Fas-зависимого – за счет уменьшения количества CD95-лимфоцитов и зависимого от р38 MAP-киназы. Увеличение продолжительности жизни нейтрофилов и лимфоцитов можно рассматривать как компенсаторный механизм, позволяющий клеткам накапливаться в очагах воспаления или увеличить продолжительность жизни клеток во время лейкопении.

У больных с ОЛЛ и не-В-НХЛ после лучевой, кортикостероидной и химиотерапии отмечается снижение продукции интерлейкина-2 [17, 22, 26] и γ -интерферона [8, 13, 26]. Подобный эффект может быть причиной уменьшения абсолютного количества естественных киллерных клеток [4] и Т-лимфоцитов, экспрессирующих рецептор к интерлейкину-2 у обследованных нами пациентов.

Падение абсолютного количества CD11b и HLA-DR-лимфоцитов у данной категории пациентов может быть связано с измененной реакцией на воспаление в результате опухолевого процесса, лучевой, кортикостероидной и химиотерапии.

Выводы

1. У детей с острым лимфобластным лейкозом и не-В-клеточными неходжкинскими лимфомами, получающих химиотерапию по протоколу BFM-ALL-90(M), независимо от наличия инфекционного осложнения и выраженности нейтропении, достоверно снижено общее количество лейкоцитов, CD95, CD11b, CD16, CD56 и HLA-DR-клеток. При возникновении инфекционного осложнения у таких детей не возникает существенных количественных изменений со стороны этих субпопуляций лимфоцитов.

2. У детей с острым лимфобластным лейкозом и не-В-клеточными неходжкинскими лимфомами, получающих химиотерапию по протоколу BFM-ALL-90(M), у которых инфекционные осложнения возникли на фоне агранулоцитоза, значимо повышено относительное количество лимфоцитов и снижено количество CD25 и HLA-DR-клеток, по сравнению с детьми, имеющими инфекционные осложнения без агранулоцитоза.

Список литературы

1. Алейникова О.В. Современные технологии диагностики и лечения острых лейкозов у детей. Дис. ... д-ра мед. наук. - М., 1999. - 196 с.
2. Винокуров М.Г., Прохоренко И.Р., Юринская М.М., Долгачева Н.Н., Печатников В.А. Действие липополисахаридов и УФ-облучения диапазона С на регуляцию апоптоза нейтрофилов человека // Иммунология. - 2001. - № 2. - С. 25-27.
3. Гланц С. Медико-биологическая статистика: (пер. с англ.). - М.: Практика, 1998. - 459 с.
4. Грачева Л.А., Осипов С.Г., Еремеев В.С., Румянцев А.Г. Обоснование цитокиновой терапии опухолевых заболеваний иммунной системы // Гематология и трансфузиология. - 1998. - Т. 43, № 4. - С. 42 - 46.
5. Злокачественные новообразования кровяной и лимфоидной ткани у детей / Под ред. Л.А. Дурнова. - М.: Медицина, 2001. - 272 с.

6. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. - СПб.: Гиппократ, 1998. - 156 с.
7. Масчан А.А., Самочатова Е.В., Крыжановский О.И. Тактика сопроводительной терапии при лечении острого лимфобластного лейкоза по программе БФМ // Педиатрия. - 1992. - № 2. - С. 68-78.
8. Махонова Л.А., Киселев А.В., Гордина Г.А., Кадагидзе З.Г. Интерферон и тактивин в программе лечения неходжкинских лимфом у детей в период ремиссии // Вопр. онкологии. - 1995. - № 2. - С. 80-81.
9. Маянский А.Н., Маянский Н.А., Заславская М.И., Поздеев Н.М., Плескова С.Н. Апоптоз нейтрофилов // Иммунология. - 1999. - № 6. - С. 11-20.
10. Маянский Н.А. Состояние каспазы-3 при подавлении апоптоза нейтрофилов гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором // Иммунология. - 2001. - № 2. - С. 22-25.
11. Румянцев А.Г., Самочатова Е.В., Табет Хамдан. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по программе ВФМ // Педиатрия. - 1991. - № 11. - С. 58-63.
12. Сибирак С.В., Юсупова Р.Ш., Курчатова Н.И. Иммунофенотипирование лимфоцитов в клинической практике. - Уфа, 1997. - 24 с.
13. Bergmann L., Heil G., Kolbe K., Lengfelder E., Puzicha E., Martin H., Lohmeyer J., Mitrou P.S., Hoelzer D. Interleukin-2 bolus infusion as late consolidation therapy in 2nd remission of acute myeloblastic leukemia // Leuk. Lymphoma. - 1995. - Vol. 16, № 3-4. P. 271-279.
14. Bone R.C., Balk R.A., Cerra F.B. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis // Chest. - 1992. - Vol. 101. - P. 1644-1655.
15. Bone R.S., Sprung C.I., Sibbald W.J. Definitions of sepsis and organ failure // Crit. Care Med. - 1992. - Vol. 20. - P. 724-726.
16. Brach M.A., de Vos S., Gruss H.J., Herrmann F. Prolongation of survival of human polymorphonuclear neutrophils by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is caused by inhibition of programmed cell death // Blood. - 1992. - Vol. 80, № 11. - P. 2920-2924.
17. Chakraborty A., Chakraborty N.G., Chattopadhyay U. Age related natural killer activity of peripheral blood lymphocytes from healthy subjects and cancer patients. A comparative in vitro study with interleukin-2 // Tumori. - 1994. - Vol. 80, № 3. - P. 233-237. Erratum in: Tumori. - 1995. - Vol. 81, № 3. - Following 224.
18. Frasci S.C., Nick J.A., Fadok V.A., Bratton D.L., Worthen G.S., Henson P.M. p38 mitogen-activated protein kinase-dependent and -independent intracellular signal transduction pathways leading to apoptosis in human neutrophils // J. Biol. Chem. - 1998. - Vol. 273, № 14. - P. 8389-8397.
19. Grandgirard D., Studer E., Monney L., Belser T., Fellay I., Borner C., Michel M.R. Alphaviruses induce apoptosis in Bcl-2-overexpressing cells: evidence for a caspase-mediated, proteolytic inactivation of Bcl-2 // EMBO J. - 1998. - Vol. 17, № 5. - P. 1268-1278.
20. Kothakota S., Azuma T., Reinhard C., Klippel A., Tang J., Chu K., McGarry T.J., Kirschner M.W., Kohts K., Kwiatkowski D.J., Williams L.T. Caspase-3-generated fragment of gelsolin: effector of morphological change in apoptosis // Science. - 1997. - Vol. 278, № 5336. - P. 294-298.
21. Lord B.I., Gurney H., Chang J., Thatcher N., Crowther D., Dexter T.M. Haemopoietic cell kinetics in humans treated with rGM-CSF // Int. J. Cancer. - 1992. - Vol. 50, № 1. - P. 26-31.
22. Lorenzen J., Lewis C.E., McCracken D., Horak E., Greenall M., McGee J.O. Human tumor-associated NK cells secrete increased amounts of interferon-gamma and interleukin-4 // Br. J. Cancer. - 1991. - Vol. 64, № 3. - P. 457-462.
23. Meunder F. Infections in patients with acute leukemia and lymphoma // Principles and practice of infectious diseases / ed. by Mandell G.L. - New York: Churchill Livingstone, 1989. - P. 2265-2275.
24. Payne C.M., Glasser L., Tischler M.E., Wyckoff D., Cromey D., Fiederlein R., Bohnert O. Programmed cell death of the normal human neutrophil: an in vitro model of senescence // Microsc. Res. Tech. - 1994. - Vol. 28, № 4. - P. 327-344.
25. Rangel-Frausto M.S., Wenzel R.P. The epidemiology and natural history of bacterial sepsis // Sepsis and multiorgan failure. - New York, 1997. - P. 27-34.
26. Rook A.H., Kubin M., Cassin M., Vonderheid E.C., Vowels B.R., Wolfe J.T., Wolf S.F., Singh A., Trinchieri G., Lessin S.R. IL-12 reverses cytokine and immune abnormalities in Sezary syndrome // J. Immunol. - 1995. - Vol. 154, № 3. P. 1491-1498.
27. Sanghavi D.M., Thelen M., Thornberry N.A., Casciola-Rosen L., Rosen A. Caspase-mediated proteolysis during apoptosis: insights from apoptotic neutrophils // FEBS Lett. - 1998. - Vol. 422, № 2. - P. 179-184.
28. Thornberry N.A., Lazebnik Y. Caspases: enemies within // Science. - 1998. - Vol. 281, № 5381. - P. 1312-1316.
29. Vaughan III V.C., Litt I.F. Assessment of growth and development // Nelson textbook of pediatrics / ed. by Behrman R.E. - Philadelphia: WB Saunders, 1992. - P. 32-43.
30. Woo M., Hakem R., Soegans M.S., Duncan G.S., Shahinian A., Kagi D., Hakem A., McCurrach

M., Khoo W., Kaufman S.A., Senaldi G., Howard T., Lowe S.W., Mak T.W. Essential contribution of caspase 3/CPP32 to apoptosis and its associated nuclear changes // Genes. Dev. - 1998. - Vol. 12, № 6. - P. 806-819.

31. Zheng T.S., Schlosser S.F., Dao T., Hingorani R., Crispe I.N., Boyer J.L., Flavell R.A. Caspase-3 controls both cytoplasmic and nuclear events associated with Fas-mediated apoptosis *in vivo* // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1998. - Vol. 95, № 23. - P. 13618-13623.

поступила в редакцию 18.03.2005
отправлена на доработку 15.09.2005
принята к печати 02.10.2005