

## ЦИТОФЛУОРИМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ КЛЕТОК У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

М.С. Селькова

Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург

Flow cytometry analysis of cytotoxic cells in patients with chronic hepatitis C

M.S. Selkova

Science Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg

**Резюме.** У пациентов с хроническим гепатитом С проведено исследование содержания различных популяций цитотоксических лимфоцитов методом проточной цитометрии. Выявлено значительное снижение функционального потенциала НК-клеток при определении экспрессии CD 107a на фоне нормального содержания НК- и NKT-клеток независимо от молекулярно-биологических характеристик вирусной инфекции.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, НК-клетки, NKT-клетки, активированные НК-клетки.

### Введение

Отсутствие специфической профилактики, склонность к первично-хроническому течению, недостаточная эффективность противовирусной терапии у значительного числа пациентов делает хронический гепатит С (ХГС) актуальной медицинской и социальной проблемой.

Использование иммунологических показателей в совокупности с молекулярно-биологическими характеристиками вирусного процесса может быть решающим в выборе терапии данного заболевания.

Изучение клеточных факторов противовирусного иммунитета является перспективным с точки зрения разработки новых подходов к иммуноориентированной терапии ХГС.

Известно, что при инфекции, вызванной вирусом гепатита С (ВГС), гуморальный иммунитет не обладает существенным протективным эффектом, а определение антител имеет лишь диагностическое значение. Основной противовирусный эффект оказывают цитотоксические клетки, в том числе натуральные киллеры (НК-клетки) и система интерферонов. В последнее время большое значение уделяется не только количественным оценкам субпопуляционного состава лимфоцитов, но и функциональным характеристикам этих клеток при различных вирусных заболеваниях, в том числе при ХГС [1, 4].

**Abstract.** In patients with chronic hepatitis C study the content of different populations of cytotoxic lymphocytes by flow cytometry. There was a significant decrease in functional capacity of NK-cells in determining the expression of CD 107 a picture of the regular numerical index NK-and NKT-cells independently of molecular-biological characteristics of viral infection.

**Key words:** chronic hepatitis C, NK-cells, NKT-cells, activated NK-cells.

Для НК-клеток (CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>) таким функциональным маркером может служить экспрессия CD 107a на поверхности клеток. CD 107a представляет собой гликозилированный протеин, ассоциированный с лизосомальными гранулами (lysosome-associated membrane protein LAMP-protein). При активации НК-клеток протеин перемещается на поверхность (экстернализируется) и определяется методом проточной цитометрии как маркер активации НК-клеток [3].

В литературе имеются данные о корреляции содержания НК-клеток с уровнем вирусной нагрузки [5]. Однако существуют и другие данные, указывающие, что изменение численного состава, в том числе активированных НК-клеток, при ХГС не изменяется [6].

Кроме НК-клеток с фенотипом CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup>, значительный интерес представляет изучение клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup> CD16<sup>+</sup> CD56<sup>+</sup> (NKT-клетки). Поскольку эти клетки несут на своей поверхности Т-клеточный рецептор (TCR), их цитотоксичность имеет антиген-зависимый характер, в отличие от антиген-независимого действия НК-клеток [10]. NKT-клетки, наряду с НК-клетками, препятствуют развитию фиброза печени за счет раннего уничтожения поврежденных клеток [7].

**Цель исследования** — оценить содержание и функциональную активность цитотоксических лимфоцитов у пациентов с ХГС.

## Материалы и методы

В исследование был включен 81 пациент с диагнозом ХГС в возрасте от 20 до 62 лет (средний возраст  $36,5 \pm 8,7$  лет), из них 54 (66,7%) мужчины и 27 (33,3%) женщины. Группу сравнения составили 20 здоровых доноров.

Диагноз ХГС был подтвержден обнаружением антител к вирусу гепатита С (HCVAb) в сыворотке крови. Суммарные антитела к ВГС определяли методом твёрдофазного иммуноферментного анализа (ИФА) на тест-системах фирмы «Вектор» (Новосибирск, Россия). Результаты реакции ИФА оценивали на микропланшетном фотозлектроколориметре ELx 800 (Bio-tek, США).

Выявление РНК ВГС в крови с установлением генотипа и вирусной нагрузки проводили методом **real-time ПЦР с использованием наборов «Ампли-сенс»** (Москва, Россия) на амплификаторе **Stratogene** (США).

Иммунологическое обследование пациентов с ХГС включало определение относительного и абсолютного содержания НК-клеток, НКТ-клеток методом проточной цитометрии. В составе популяции НК-клеток отдельно оценивали содержание клеток, несущих CD107a, экспрессирующихся при активации. Кровь для исследования забирали после пункции кубитальной вены. Образцы окрашивали моноклональными антителами против CD3, CD16, CD56, CD107a (все Becton Dickinson, США), затем инкубировали с лизирующим раствором (Becton Dickinson, США). Анализ флуоресценции осуществлен при помощи проточного цитофлюориметра FACS Canto II (Becton Dickinson, США). Для этого проводили гейтирование лимфоцитов в координатах прямого и бокового светорассеяния FSC — SSC. Среди событий из гейта лимфоцитов НК-клетки выделяли по фенотипу CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>, НКТ-клетки — по фенотипу CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>. Также оценивали количество НК-клеток периферической крови, экспрессирующих CD107a (CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107a).

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программы AtteStat. Значения выборок представлены как среднее значение, стандартное отклонение, 95% доверительный интервал среднего. Сравнительный анализ результатов вычисляли при помощи U-теста Манна — Уитни и критерия Вилкоксона для независимых выборок. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (об отсутствии различий и влияний) принимали равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

### Клиническая характеристика пациентов

У большинства пациентов причиной обращения в отделение послужило выявление HCVAb при

скрининговом обследовании. Жалобы предъявляли лишь 40,7% пациентов (33 человека). Большинство из них (54,5%) отмечали немотивированную слабость и 12,1% — повышенную утомляемость. Кроме того, пациенты жаловались на снижение аппетита (12,1%), боли и/или тяжесть в правом подреберье (75,6%), изжогу и отрыжку (18%). Двое пациентов указывали на повышенную кровоточивость, проявляющуюся у одного из них носовыми кровотечениями, а у другого — повышенной кровоточивостью десен. На горечь во рту жаловался один пациент (3%), на субфебрилитет — 2 (6%), на периферические отеки — трое (9,1%) и на кожный зуд — трое пациентов (9,1%).

Полученные данные свидетельствуют о преимущественно неспецифической клинической картине ХГС.

При объективном клиническом обследовании у 60 пациентов (74,1%) выявлена гепатомегалия, в 19,8% случаев сочетавшаяся со спленомегалией, подтвержденные при ультразвуковом исследовании. Следует отметить, что у обследованных пациентов отсутствовала желтушность кожных покровов и признаки портальной гипертензии.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о малосимптомном течении ХГС. Симптомы заболевания, на которые указывали пациенты, носили неспецифический характер. Основная причина их обращения к врачу-инфекционисту — случайное выявление HCVAb при скрининговых исследованиях.

При анализе возможных путей инфицирования были получены следующие сведения. У 9 пациентов (11,1%) ранее была проведена гемотрансфузия, у 4 пациентов (4,9%) был эпизод донорства крови. 19 пациентов указали, что когда-либо употребляли внутривенно психоактивные вещества (23,5%). 5 пациентов указали на посещение стоматолога с проведением инвазивных процедур (6,2%), а 12 пациентов связали свое заражение с другими медицинскими манипуляциями (14,8%). У 6 пациентов заражение можно было ассоциировать с татуажом (7,4%). Один пациент указал на половой путь инфицирования (1,2%). 2 человека из группы оказались медицинскими работниками (2,5%). У 23 пациентов (28,4%) даже при активном расспросе установить предполагаемую причину инфицирования не удалось.

### Молекулярно-биологические характеристики вирусного процесса

Генотипирование ВГС проведено у всех пациентов. В зависимости от генотипа пациенты распределились следующим образом: 1a генотип встречался у 2 пациентов (2,5%), 1b генотип — у 41 (50,6%), 2 генотип — у 3 (3,7%), 3a генотип реги-

стрировался у 32 пациентов (39,3%), сочетание 2 генотипов было отмечено у 3 пациентов (3,7%): 1в и 1а – у 2 пациентов, сочетание 1в и 3а – у 1 пациента.

Полученные данные свидетельствуют о доминировании ВГС 1в генотипа среди обследованных пациентов с ХГС.

Уровень вирусной нагрузки определен у 71 пациента. У 42 из них (59,2%) количество копий РНК в плазме крови трактовали как высокое (>800 000 МЕ/мл). Соответственно, у остальных (40,8%) пациентов уровень вирусной нагрузки был низким (<800 000 МЕ/мл).

#### Иммунологические параметры обследованных пациентов

Среднее значение относительного содержания НК-клеток у пациентов всей выборки составило 12,409% (стандартное отклонение (СО) 4,53%) от общего количества лимфоцитов (нормальные значения 4,2 – 25,3%) (табл. 1).

Абсолютное значение НК-клеток – 240 (СО 120) клеток в микролитре (кл/мкл) (нормальные значения 95 – 640 кл/мкл) (табл. 2). Статистически достоверных различий в содержании НК-клеток, как в их относительном, так и абсолютном значении, у пациентов с ХГС и доноров выявлено не было.

Таблица 1

### Содержание НК-клеток (относительное) и их активных форм у пациентов с ХГС в зависимости от молекулярно-биологических характеристик

Фенотип клеток	НК (CD16+ CD56+) нормальные значения 4,2 – 25,3%						NKA (CD3-CD16+ CD56+ CD107a) нормальные значения 0,5 – 2,0%					
	М	СО	ДИ нижний 95%	ДИ верхний 95%	min	max	М	СО	ДИ нижний 95%	ДИ верхний 95%	min	max
Все пациенты, n = 81	12,40	4,53	11,34	13,47	3,7	26	0,26**	0,02	0,21	0,31	0,1	1,2
1 генотип, n = 43	12,81	0,81	11,22	14,40	4,42	26	0,26**	0,20	0,19	0,32	0,1	1
3 генотип, n = 32	12,01	0,73	10,57	13,45	10,57	13,45	0,27**	0,23	0,18	0,36	0,1	1,2
Низкий уровень, n = 42	13,11	0,92	11,30	14,92	4,42	23,9	0,22**	0,14	0,16	0,28	0,1	0,6
Высокий уровень, n = 29	12,07	0,68	10,74	13,41	6	23	0,27**	0,25	0,19	0,35	0,1	1,2
Доноры, n = 20	11,88	4,55	9,94	13,83	4,36	20,3	1,07	0,56	0,83	1,31	0,4	2,1

М – среднее значение, СО – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал среднего, min – минимальное значение, max – максимальное значение, \*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с группой доноров.

Таблица 2

### Содержание НК-клеток (абсолютное количество клеток) и их активных форм у пациентов с ХГС в зависимости от молекулярно-биологических характеристик

Фенотип клеток	НК (CD16+ CD56+) нормальные значения 95 – 640 кл/мкл						NKA (CD3-CD16+ CD56+ CD107a) нормальные значения 8 – 430 кл/мкл					
	М	СО	ДИ нижний 95%	ДИ верхний 95%	min	max	М	СО	ДИ нижний 95%	ДИ верхний 95%	min	max
Все пациенты, n = 81	240	120	210	0,27	49	624	0,601**	0,685	0,4	0,7	0,09	46
1 генотип, n = 43	240	120	200	280	51	597	0,67**	0,8	0,41	0,92	0,12	46
3 генотип, n = 32	230	120	180	280	49	624	0,58**	0,5	0,38	0,77	0,097	18
Низкий уровень, n = 42	210	90	180	240	49	462	0,54**	0,79	0,27	0,83	0,12	46
Высокий уровень, n = 29	305	140	240	360	128	624	0,701**	0,54	0,48	0,91	0,12	21
Доноры, n = 20	223	102	179	266	99	441	20,7	12,9	15,1	26,2	6	54

М – среднее значение, СО – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал среднего, min – минимальное значение, max – максимальное значение, \*\* –  $p < 0,001$  по сравнению с группой доноров.

Относительное количество **НКТ-клеток** составило 5,911% (СО 9,04%) (нормальные значения 1,3–10,2%) (табл. 3) и было достоверно ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3

**Содержание НКТ-клеток (относительное) у пациентов с ХГС в зависимости от молекулярно-биологических характеристик**

Фенотип клеток	НКТ (CD3+ CD16+ CD56+) нормальные значения 1,3–10,2%					
	М	СО	ДИ нижний 95%	ДИ верхний 95%	min	max
Все пациенты, n = 81	5,91*	1,08	3,79	8,02	1	60
1 генотип, n = 43	6,1	1,49	3,16	9,03	1	60
3 генотип, n = 32	4,27	0,90	2,49	6,04	1	24
Низкий уровень, n = 42	5,52	1,92	1,75	9,28	1	46,6
Высокий уровень, n = 29	6,49	1,53	3,48	9,49	1	60
Доноры, n = 20	6,04	3,02	4,66	7,41	1,2	11

М – среднее значение, СО – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал среднего, min – минимальное значение, max – максимальное значение, \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой доноров.

Абсолютное содержание **НКТ-клеток** составило 100 (СО 10) кл/мкл (нормальные значения 33–221 кл/мкл) и не отличалось от аналогичного показателя в группе сравнения (табл. 4).

При определении активированных НК-клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107a, их относительное содержание составило 0,261% (СО 0,021%) (нормальные значения 0,5–2%) (см. табл. 1). При исследовании активированных клеток у здоровых доноров их уровень был достоверно выше ( $p < 0,001$ ). Абсолютное количество этих клеток составило 0,601 (СО 0,685) кл/мкл (нормальные значения 8–43 кл/мкл) (см. табл. 2). Это свидетельствует о значительном снижении относительного и абсолютного содержания активированных клеток у пациентов с ХГС по сравнению с группой доноров ( $p < 0,001$ ).

Для определения влияния молекулярно-биологических особенностей инфекционного процесса на систему цитотоксических клеток мы поделили пациентов на различные группы. В одну группу вошли пациенты, инфицированные вирусом 1 генотипа, во вторую группу – пациенты, инфицированные вирусом 3 генотипа. Данное деление определялось тем, что при планировании противовирусной терапии, ее сроков учитывается генотип возбудителя (1 или 3 генотип).

*Особенности содержания цитотоксических клеток у пациентов с различными характеристиками молекулярно-биологического процесса*

У пациентов, инфицированных ВГС 1 генотипа, относительное количество **НК-клеток** составило 12,81% (СО 0,81%) (см. табл. 1). При инфицировании ВГС 3 генотипа – 12,01% (СО 0,73%) (см. табл. 1). Абсолютные значения данного показателя – 240 (СО 120) кл/мкл при 1 генотипе и 230 (СО 120) кл/мкл при 3 генотипе (см. табл. 2).

У пациентов с высокой вирусной нагрузкой содержание НК-клеток составило 12,07% (0,68%),

Таблица 4

**Содержание НКТ-клеток (абсолютное количество клеток) у пациентов с ХГС в зависимости от молекулярно-биологических характеристик**

Фенотип клеток	НКТ (CD3+ CD16+ CD56+) нормальные значения 33–221 кл/мкл					
	М	СО	ДИ нижний 95%	ДИ верхний 95%	min	max
Генотип вируса, уровень нагрузки/ значения клеток (кл/мкл)						
Все пациенты, n = 81	100	10	70	100	21	713
1 генотип, n = 43	90	80	60	110	9	362
3 генотип, n = 32	70*	80	43	100	19	387
Низкий уровень, n = 42	90	97	68	110	21	271
Высокий уровень, n = 29	110	140	57	170	24	713
Доноры, n = 20	121	84	85	157	18	352

М – среднее значение, СО – стандартное отклонение, ДИ – доверительный интервал среднего, min – минимальное значение, max – максимальное значение, \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой доноров.

у больных с низким уровнем вирусной нагрузки — 13,11% (СО 0,92%) (см. табл. 1). Абсолютное количество **НК-клеток у этих пациентов составляло 210 (СО 90) кл/мкл** при высокой вирусной нагрузке и 305 (СО 140) кл/мкл при низкой вирусной нагрузке (см. табл. 2).

Из полученных данных видно, что существенных различий в содержании **НК-клеток у пациентов**, инфицированных разными генотипами ВГС и имеющих различный уровень вирусной нагрузки в крови, не выявлено.

У пациентов, инфицированных 1 генотипом ВГС, относительное количество **НКТ-клеток** составило 6,1% (СО 1,49%), 90 (СО 80) кл/мкл (см. табл. 3). При инфицировании 3 генотипом — 4,27% (СО 0,90%), 70 (СО 80) кл/мкл (см. табл. 4).

У пациентов с высокой вирусной нагрузкой содержание **НКТ-клеток** определялось равным 6,49% (1,53%), с низким уровнем вирусной нагрузки — 5,52% (СО 1,92%) (см. табл. 3). Абсолютные значения **НКТ-клеток составили 90 (СО 97) кл/мкл у пациентов** с высоким уровнем вирусной нагрузки и 110 (СО 140) кл/мкл у пациентов с низким уровнем вирусной нагрузки (см. табл. 4).

У пациентов, инфицированных ВГС 1 генотипа, содержание активированных **НК-клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107a** было 0,26% (СО 0,20%), инфицированных вирусом 3 генотипа 0,27% (СО 0,23%) (см. табл. 1). Абсолютное содержание активированных **НК-клеток — 0,67 (СО 0,8) кл/мкл** у пациентов, инфицированных 1 генотипом вируса, и 0,58 (СО 0,5) кл/мкл у пациентов, инфицированных 3 генотипом вируса (см. табл. 2).

При высоком уровне вирусной нагрузки относительное содержание активированных **НК-клеток — 0,27% (СО 0,25%)**, при низком уровне — 0,22% (СО 0,14%) (см. табл. 1). При оценке абсолютного количества активированных **НК-клеток 0,54 (СО 0,79) кл/мкл** определялось в группе пациентов с высоким уровнем вирусной нагрузки и 0,701 (СО 0,54) кл/мкл в группе пациентов с низким уровнем вирусной нагрузки (см. табл. 2).

Таким образом, при сравнении пациентов, различающихся по молекулярно-биологическим характеристикам вирусного процесса, и здоровых доноров статистически достоверные различия были выявлены только в отношении содержания активированных **НК-клеток с фенотипом CD3<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD107a** ( $p < 0,001$ ), что подчеркивает необходимость определения не только количественного состава клеток, но и их функциональной активности.

### Заключение

Полученные нами результаты свидетельствуют о снижении уровня активированных **НК-клеток**, характеризующихся низкой экспрессией LAMP-белка (CD107a) у всех пациентов с ХГС. Данный

факт указывает на то, что, возможно, в основе одного из механизмов хронизации ВГС лежит недостаточность клеточных факторов противовирусного иммунитета. Установить взаимосвязь уровня цитотоксических лимфоцитов с молекулярно-биологическими характеристиками вирусного процесса нам не удалось.

Существуют данные, свидетельствующие о том, что снижение цитотоксической активности является важным фактором персистенции ВГС в организме [11]. Напротив, повышение функциональной активности **НК-клеток приводит к массивному цитолизу гепатоцитов** с последующим ранним развитием фибротических изменений [2].

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 ХГС достаточно поздно в силу слабой иммуногенности возбудителя, свою цитотоксическую функцию реализуют, вероятно, **НКТ-клетки**, несущие Т-клеточный рецептор. Существует мнение, что основная функция **НКТ-клеток — это продукция цитокинов**, в частности IFN- $\gamma$  и IL-4, посредством которого происходит регуляция баланса Th1/Th2 [9]. Кроме того, при ХГС эти клетки продуцируют IL-13, действие которого связывают с развитием фибротических изменений в ткани печени [8]. Именно их активность определяет волнообразное течение ХГС и, возможно, баланс между процессами цитолиза, репарации и прогрессированием соединительнотканной трансформации печеночной ткани.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об отсутствии существенных изменений в содержании **НК- и НКТ-клеток** у больных с различными вариантами ХГС. Было выявлено лишь снижение относительного содержания **НКТ-клеток** в сравнении с донорами. В то же время определялось существенное снижение активированных форм **НК-клеток** у пациентов с ХГС, что может свидетельствовать о нарушениях в процессах элиминации поражённых вирусом клеток. Следует отметить, что именно цитотоксические лимфоциты (наряду с системой интерферонов и макрофагов) определяют основной противовирусный потенциал иммунной системы, как на стадии врожденного иммунитета (в ранние фазы инфекционного процесса), так и при развитии адаптивных иммунных реакций при прогрессировании заболевания.

### Литература

1. Селькова, М.С. Особенности содержания **НК-клеток** у больных хроническим гепатитом С / М.С. Селькова

- [и др.] // Медицинская иммунология. — 2012. — Т. 14, № 4–5. — С. 439–444.
2. Ahlenstiel, G. Natural Killer Cells are Polarized towards Cytotoxicity in Chronic Hepatitis C in an Interferon- $\alpha$ -Dependent Manner / G. Ahlenstiel [et al.] // Gastroenterology. — 2010. — V. 138 (1). — P. 325–335.
3. Alter, G. CD107a as a functional marker for the identification of natural killer cell activity / G. Alter, J.M. Malenfant, M. Altfeld // J. Immunol. Methods. — 2004. — V. 294 (1–2). — P. 15–22.
4. Amadei, B. Activation of natural killer cells during acute infection with hepatitis C virus / B. Amadei [et al.] // Gastroenterology. — 2010. — V. 138 (4). — P. 1536–1545.
5. Bonorino, P. Fine characterization of intrahepatic NK cells expressing natural killer receptors in chronic hepatitis B and C / P. Bonorino [et al.] // J. Hepatol. — 2009. — V. 51, № 3. — P. 458–467.
6. Dessouki, O. Chronic hepatitis C viral infection reduces NK cell frequency and suppresses cytokine secretion: Reversion by anti-viral treatment / O. Dessouki [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications — 2010. — V. 393, Issue 2, №5. — P. 331–337
7. Gao, B. Liver natural killer and natural killer T cells: immunobiology and emerging roles in liver diseases / B. Gao, S. Radaeva, O. Park // Journal of Leukocyte Biology. — 2009. — № 86. — P. 513–528.
8. Kenna, T. NKT cells from normal and tumor-bearing human livers are phenotypically and functionally distinct from murine NKT cells / T. Kenna [et al.] // J. Immunol. — 2003. — V. 171, № 4. — P. 1775–1779.
9. Liu, T.Y. Distinct subsets of human invariant NKT cells differentially regulate T helper responses via dendritic cells / T.Y. Liu [et al.] // Eur. J. Immunol. — 2008. — V. 38, № 4. — P. 1012–1023.
10. Mercer, J.C. Natural killer T cells: rapid responders controlling immunity and disease / J.C. Mercer, M.J. Ragin, A. August // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. — 2005. — V. 37. — P. 1337–1343.
11. Pavio, N. The hepatitis C virus persistence: how to evade the immune system? / N. Pavio, M.M.C. Lai // J. Biosci. — 2003. — V. 28, № 3. — P. 287–304.

---

**Автор:**

Селькова Мария Сергеевна — заочный аспирант Научно-исследовательского института гриппа, тел.: 8-921-323-69-24, e-mail: selkovams@mail.ru