

УДК: 576.32/.36:[616.98:578.828HIV+616.36-002]-052

DOI: 10.62963/2073-2899-2025-50-25-30

ГУМОРАЛЬНЫЙ МАРКЕР АПОПТОЗА (СЫВОРОТОЧНЫЙ FAS-РЕЦЕПТОР) У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ, ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С И ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКИМ ГЕПАТИТОМ С

Е.А. Базыкина, О.Е. Троценко, Л.А. Балахонцева, В.О. Котова

ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, Российская Федерация, г. Хабаровск

Значительное влияние на течение ВИЧ-инфекции и хронического гепатита С (ХГС) оказывает запрограммированная гибель клеток или Fas-ассоциированный апоптоз. Цель исследования – сравнительная оценка уровней сывоточного Fas-рецептора (sFas) у пациентов с ВИЧ-моноинфекцией, ХГС-моноинфекцией и сочетанной инфекцией ВИЧ-ХГС. Методом иммуноферментного анализа определялась концентрация sFas среди четырех групп лиц: группы с сочетанной ВИЧ и ХГС инфекцией (n=127), группы ВИЧ-моноинфицированных лиц (n=127), группы сравнения и контрольной группы. В группу сравнения входили лица с моноинфекцией ХГС (n=78), в группу контроля – условно-здоровое население (n=127). Показано значительное влияние ВИЧ-инфекции на уровни sFas в сравнении с группами сравнения и контроля. Несмотря на более высокую концентрацию sFas в сыворотке крови лиц с микст-инфекцией ВИЧ-ХГС, статистически значимых отличий концентрации по сравнению с группой ВИЧ-моноинфицированных обследованных установить не удалось. Учитывая существующие знания о влиянии вируса гепатита С на систему апоптоза, дальнейшее изучение сочетанной инфекции ВИЧ и ХГС на уровни sFas в организме целесообразно проводить у пациентов в зависимости от стадии фиброза печени, проводимой противовирусной терапии и уровней провоспалительных маркеров.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, хронический гепатит С, апоптоз, патогенез, Fas-система апоптоза

HUMORAL APOPTOSIS MARKER (SERUM FAS-RECEPTOR) IN HIV-INFECTED PATIENTS, PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C AND HIV-INFECTED PERSONS WITH COMBINED CHRONIC VIRAL HEPATITIS C

E.A. Bazykina, O.E. Trotsenko, L.A. Balakhontseva, V.O. Kotova

FBUN Khabarovsk research institute of epidemiology and microbiology of the Federal service for surveillance on consumers rights protection and human wellbeing (Rospotrebnadzor), Khabarovsk, Russian Federation

Programmed cell death or Fas-associated apoptosis has a significant impact on the course of HIV-infection and chronic viral hepatitis C (CHC). The objective of the study was to compare the levels of serum Fas receptor (sFas) in patients with HIV-monoinfection, CHC-monoinfection and HIV-CHC coinfection. The enzyme linked immunosorbent assay was used to determine the concentration of sFas in four groups of individuals: group with HIV and CHC coinfection (n=127), group of HIV-monoinfected individuals (n=127) and two comparison groups. First comparison group included individuals with CHC-monoinfection (n=78) and second one consisted of conditionally healthy people (n=127). HIV-infection had significant influence on the sFas levels compared to the comparison and control groups. No statistically significant differences of sFas concentration in the blood serum of individuals with HIV-CHC mixed infection compared to HIV-monoinfected people were detected despite higher sFas levels among HIV-HCV coinfecting participants. Existing knowledge about the impact of hepatitis C virus on the apoptotic system indicates a necessity of patient stratification depending on the stage of liver fibrosis, antiviral therapy and proinflammatory markers in future studies of HIV and CHC coinfection influence on sFas levels.

Key words: HIV-infection, chronic viral hepatitis C, apoptosis, pathogenesis, Fas cell signaling pathway

Лавинообразная гибель CD4+лимфоцитов является основой патогенеза ВИЧ-инфекции, обуславливая тяжесть её течения. Известно, что доля погибших инфицированных ВИЧ Т-клеток не превышает 1%, на свободные от вируса CD4+ лимфоциты приходится 99% («bystander cells») [2, 7].

Считается, что гибель неинфицированных CD4+ лимфоцитов происходит непрямым путём истощения иммунной системы у людей, живущих с ВИЧ, и ассоциируется с Fas-ассоциированной гибелью Т-клеток [2, 17]. Данное явление связано с активацией лейкоцитов ВИЧ-инфицированными клетками посредством связывания их мембранных рецепторов с белками ВИЧ (tat, gp 120, nef и vpr) [9]. Циркулирующие в крови антигены ВИЧ (tat, gp 120, nef и vpr), приводящие к увеличению экспрессии факторов некроза опухолей (tumor necrosis factor – TNF) из семейства TNF, также индуцируют запрограммированную гибель Т-лимфоцитов. Данный вариант гибели клеток вследствие хронической активации иммунной системы получил название индуцированной активации смерти клеток (activation-induced-cell-death – AICD) [17].

На различных стадиях ВИЧ-инфекции уровни маркеров Fas-ассоциированного апоптоза неодинаковы. На начальных стадиях инфекции происходит увеличение уровня сывороточного Fas-лиганда (sFasL), достигая максимума к 3 стадии, когда содержание CD4+ лимфоцитов начинает снижаться. Данная стадия соответствует увеличению гибели неинфицированных лимфоцитов вследствие AICD посредством Fas-опосредованного механизма апоптоза. На стадии СПИДа происходит снижение концентрации sFasL в крови [3, 4].

sFas является растворимой формой Fas-рецептора и его уровень прогрессивно увеличивается соответственно стадии инфекции, достигая максимума в стадии СПИДа. Такие изменения связаны с прогрессивным увеличением активации Fas-FasL на начальных стадиях инфекции и истощением CD4+ лимфоцитов в процессе прогрессирования заболевания. Нарастание концентрации sFas в крови можно охарактеризовать как компенсаторный ответ на прогрессивное снижение количества CD4+ клеток [3, 4]. Сывороточный sFas связывает sFasL в крови и препятствует дальнейшей гибели лейкоцитов [18]. Этот же процесс по одной из версий является причиной иммунного ускользания при онкологических заболеваниях, например, в случае развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) [8].

Значительные изменения концентрации гуморальных маркеров апоптоза выявляются у пациентов с сочетанной инфекцией ВИЧ и хроническим гепатитом С (ХГС). Важность влияния сочетанного инфицирования подчеркивается увеличением концентрации иницирующей каспазы-8 (входит в каскад Fas-зависимого пути апоптоза) в сравнении с ХГС-моноинфекцией, приводя к более частому апоптозу CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов. Более того, помимо влияния на иммунную систему ВИЧ-ХГС ко-инфекция вызывает необратимый апоптоз не только клеток иммунной системы, но и гепатоцитов за счет увеличения экспрессии рецепторов Fas на мембранах последних [6, 13].

Молекулярные механизмы гибели клеток печени довольно подробно описываются в других работах, где было доказано влияние белков E2 ВГС и gp 120 ВИЧ на активацию экспрессии FasL, каспаз 2, 7 и, как следствие, каспазы 3 в культуре клеток ГЦК (HepG2) с последующим формированием DISC (death-induced signalling complex - сигнальный комплекс, индуцирующий смерть) – комплекса, катализирующего дальнейший переход каспаз, ответственных за апоптоз клетки, в активную форму. Более того, данные вирусные белки провоцируют увеличение синтеза проапоптотической молекулы Bid, которая вызывает как активацию инициаторной каспазы 8 для Fas-ассоциированного пути апоптоза, так и транспортировку Bid непосредственно в митохондрию, что запускает внутренний (митохондриальный) путь апоптоза [5, 16].

Все эти факты указывают на огромное влияние Fas-системы апоптоза на течение инфекционного процесса как при ВИЧ-инфекции, так и при вирусном гепатите С (ВГС), в частности, его хронической формы. Тем не менее изучение количественных характеристик Fas-системы при ко-инфицировании ВИЧ и ВГС в научной литературе не распространены.

Таким образом, целью исследования стала сравнительная оценка уровней сывороточного Fas-рецептора у пациентов с ВИЧ-моноинфекцией, ХГС-моноинфекцией и сочетанной инфекцией ВИЧ-ХГС.

Материалы и методы

Пациенты подбирались таким образом, чтобы ВИЧ-позитивные (n=127) и ВИЧ-ВГС ко-инфицированные лица (n=127) были сопоставимы по возрасту и стадии ВИЧ-инфекции, а пациенты группы сравнения (с ХГС-моноинфекцией – 78 чел.) и контрольной группы, состоящей из условно-здорового населения (УЗН – 127 чел.) – по возрасту.

Общее число вовлеченных в исследование лиц составило 459 человек, из них женщин – 191 человек (41,6%; 95% ДИ 37,1 – 46,1%), мужчин – 268 человек (58,4%; 95% ДИ 53,9 – 62,9%). В основной группе лиц с ВИЧ-ХГС сочетанной инфекцией распределение по полу было следующим: женщин – 43 человека (33,8%; 95% ДИ 25,9 – 42,2%), мужчин – 84 человека (65,9%; 95% ДИ 57,5 – 73,9%); в основной группе лиц с ВИЧ-моноинфекцией: женщин – 56 человек (44,1%; 95% ДИ 35,6 – 52,8%), мужчин – 71 человек (55,9%; 95% ДИ 47,2 – 64,4%); в группе сравнения лиц с ХГС: женщин – 30 чело-

век (38,5%; 95% ДИ 28,1 – 49,5%), мужчин – 48 человек (61,5%; 95% ДИ 36,5 – 53,6%); в контрольной группе УЗН: женщин – 62 человека (48,8%; 95% ДИ 40,2 – 57,5%), мужчин – 65 человек (51,2%; 95% ДИ 42,5 – 59,8%).

Медиана возраста общей выборки составила 40,0 лет (Q1 – 33 года, Q3 – 47 лет), в основной группе лиц с ВИЧ-ХГС коинфекцией – 40 лет (Q1 – 33 года, Q3 – 46 лет), в основной группе лиц с ВИЧ-моноинфекцией – 38,8 лет (Q1 – 33 года, Q3 – 48 лет), в группе сравнения – 43 года (Q1 – 38 лет, Q3 – 47 лет) и контрольной группе – 40 лет (Q1 – 35 лет, Q3 – 47 лет). Таким образом, статистически значимых возрастных отличий в группах не установлено ($H=6,3$; $p=0,09$).

Определение концентрации сывороточного маркера апоптоза sFas осуществляли в соответствии с инструкцией фирмы-производителя к тест-системе APO-1/Fas (Soluble) Human ELISA Kit (Invitrogen, США).

Проводился расчет средних значений (M), 95% доверительного интервала (95% ДИ), медианы (Me), а также нижнего (Q1) и верхнего квартилей (Q3) для полученных данных в ходе лабораторной работы. Наличие статистической значимости различий (при $p<0,05$) показателей в исследуемых группах определялось методом одностороннего дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса. Статистическая обработка данных проводилась в программе «Statistica 6.0».

Результаты исследований

Анализ уровней sFas в сыворотке крови обследуемых лиц показал наличие значимых отличий между изучаемыми группами ($H=64,0$; $p<0,00001$). Таким образом, показана целесообразность изучения различий концентрации изучаемого показателя между отдельными группами. Полученные результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1.

Концентрация sFas в сыворотке крови обследованных групп

Группы	Медиана (Me)	25% квартиль (Q1)	75% квартиль (Q3)	Минимальное значение (min)	Максимальное значение (max)
ВИЧ-ХГС сочетанная инфекция n=127	170 нг/мл	0 нг/мл	390 нг/мл	0 нг/мл	900 нг/мл
ВИЧ-моноинфекция n=127	150 нг/мл	0 нг/мл	315 нг/мл	0 нг/мл	700 нг/мл
ХГС-моноинфекция n=78	39 нг/мл	0 нг/мл	70 нг/мл	0 нг/мл	430 нг/мл
УЗН n=127	19,5 нг/мл	0 нг/мл	70 нг/мл	0 нг/мл	430 нг/мл

В ходе углубленной статистической обработки результатов показано отсутствие статистически значимой разницы изучаемого показателя между двумя основными группами обследованных ($H=0,5$; $p<0,5$), несмотря на более высокий уровень sFas в сыворотке крови лиц с сочетанным инфицированием ВИЧ и ХГС по сравнению с ВИЧ-моноинфицированными. Аналогичная ситуация, свидетельствующая об отсутствии статистически значимой разницы между концентрацией изучаемого маркера, отмечена и между группами сравнения и контроля ($H=0,03$; $p=0,8$).

В то же время концентрация sFas была значительно ниже в группе сравнения с ХГС-моноинфекцией относительно обеих основных групп, т.е. группы ВИЧ-моноинфицированных лиц ($H=30,9$; $p<0,00001$) и группы лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ-ХГС ($H=29,3$; $p<0,00001$) – в 4,3 и 3,8 раза соответственно.

Более выраженные отличия в уровнях sFas были установлены при сравнении двух основных групп с контрольной, где уровни sFas у ВИЧ-ХГС коинфицированных лиц ($H=33,0$; $p<0,00001$) оказались выше в 8,7 раза, а в группе ВИЧ-моноинфицированных обследованных ($H=33,6$; $p<0,00001$) – в 7,7 раза относительно УЗН.

Различия, установленные между четырьмя обследованными группами, представлены на диаграмме размаха, которая наглядно показывает результаты, полученные нами в ходе статистического анализа методом Краскела–Уоллиса (рис. 1).

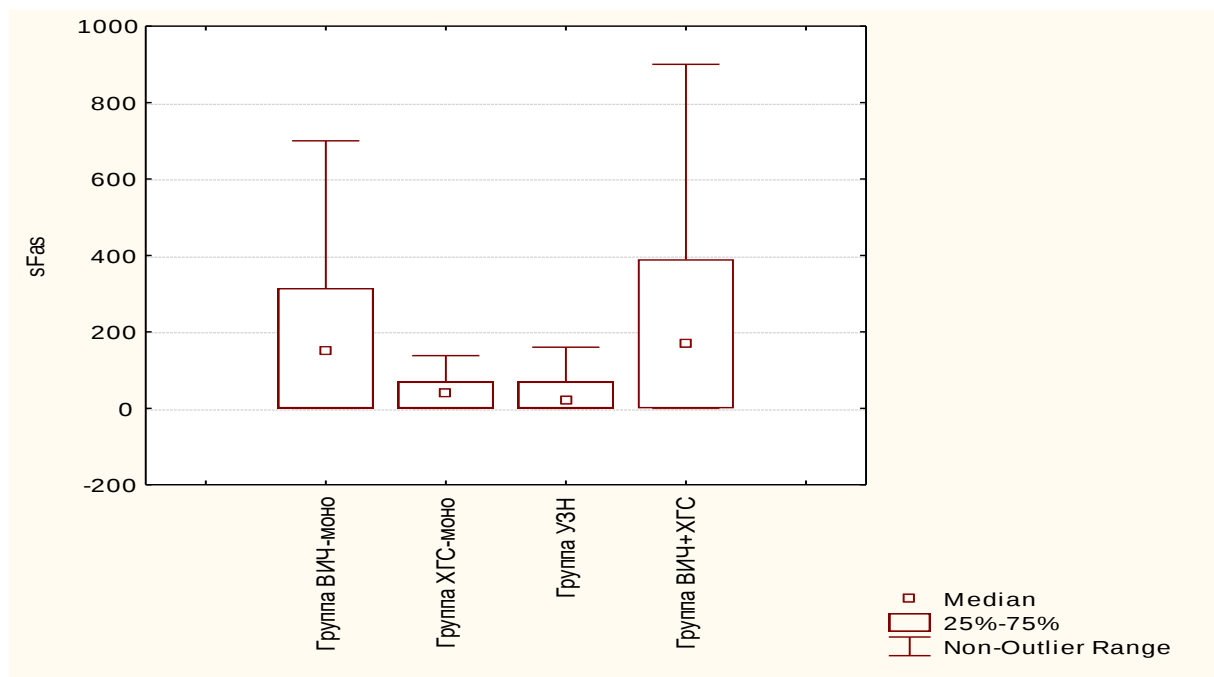


Рис. 1. Box-plot или диаграмма размаха уровней sFas в сыворотке крови обследованных групп лиц (ВИЧ-моноинфицированные лица, пациенты с ХГС-моноинфекцией, условно-здоровое население и лица с ВИЧ и ХГС сочетанной инфекцией). Точкой обозначена медиана выборки, прямоугольниками – 25% и 75% квантили (Q1 и Q3), «усы» на данной диаграмме включают максимальные значения показателей, исключая выбросы (нетипичные для выборки данные)

Обсуждение

Ранее проведенная нами работа по изучению концентрации sFas в сыворотке крови лиц с ВИЧ-инфекцией, включая ВИЧ-моноинфицированных лиц и лиц с сочетанной инфекцией ВИЧ и ХГС, показала наличие значимых отличий уровней sFas не только среди опытной группы пациентов с ВИЧ-инфекцией в сравнении с контрольной группой и группой сравнения, но также выявила значимо более высокие показатели указанного маркера апоптоза в сыворотке крови у пациентов с ВИЧ-ХГС микстинфекцией относительно пациентов с ВИЧ-моноинфекцией [1].

Однако увеличение выборки в ходе данного исследования не позволило подтвердить этот вывод. Статистически значимых отличий между концентрацией sFas у пациентов с ВИЧ-ХГС коинфекцией и ВИЧ-моноинфицированных лиц установить не удалось, несмотря на несколько более высокую концентрацию изучаемого маркера у обследованных с сочетанным инфицированием ВИЧ и ХГС.

Одним из ограничений настоящего исследования, которое могло привести к полученным результатам, согласно которым не удалось статистически подтвердить значимость отличий уровня sFas в сыворотке крови пациентов с ВИЧ-моно- и ВИЧ-ХГС сочетанной инфекциями, могло стать отсутствие распределения пациентов по степени поражения печени. С учетом выявленной тенденции более высоких средних значений концентрации маркеров апоптоза у пациентов с ХГС, что было показано не только в работе, проведенной на базе ФБУН Хабаровского НИИ эпидемиологии и микробиологии, но также и в проанализированных нами научных публикациях других авторов, подтверждающих влияние ХГС на активность Fas-системы апоптоза, считаем обоснованным проведение более углубленного исследования уровней sFas в сыворотке крови у пациентов с ХГС, в том числе с сочетанной ВИЧ-инфекцией [1, 10, 19]. Перспективным представляется параллельное определение показателей функционального состояния печени у обследованных лиц с разделением на группы всех пациентов, инфицированных ВГС, в зависимости от уровня фиброза печеночной ткани [14, 21].

Известно, что ХГС может длительное время протекать субклинически, без выраженного поражения тканей печени, а активность провоспалительных маркеров в таких случаях может быть низкой [20]. Существующие исследования подтверждают наличие связи между активностью проапоптотических процессов и провоспалительными маркерами [15, 21].

Значительное благоприятное влияние на инфекционный процесс оказывает проводимая терапия препаратами прямого противовирусного действия (ПППД), что приводит не только к снижению репликации ВГС, но и снижению уровней провоспалительных маркеров и биохимических показателей, включая печеночные ферменты (АЛТ, АСТ, ГГТП), вплоть до их нормализации, что также может найти отражение и на концентрации sFas в сыворотке крови обследуемых [0, 12].

Выводы

Концентрация проапоптотического маркера sFas в сыворотке крови оказалась статистически значимо выше у лиц с ВИЧ-инфекцией, в том числе сочетанной с ХГС, в сравнении с условно-здоровым населением в 8,7 раза и 7,7 раза, соответственно, а также обследованными с ХГС-моноинфекцией – в 4,3 и 3,8 раза, соответственно.

Статистически значимых отличий в концентрации sFas между лицами с ВИЧ-моноинфекцией и ВИЧ-ХГС ко-инфекцией установить не удалось, несмотря на несколько более высокие уровни показателя у последних.

Тем не менее, дальнейшее изучение данной проблемы актуально. Перспективной является стратификация пациентов с ХГС-инфекцией в зависимости от стадии фиброза печени, проводимой противовирусной терапии, уровней провоспалительных маркеров, а также степени поражения печени на основе биохимических показателей (АЛТ, АСТ, ГГТП).

Литература

1. Базыкина Е.А., Туркутюков В.Б., Троценко О.Е., Котова В.О., Балахонцева Л.А. Характеристика уровней сывороточных маркеров Fas-системы апоптоза среди ВИЧ моно-инфицированных лиц, пациентов с ВИЧ-ВГС коинфекцией, хроническим вирусным гепатитом С // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2019. – Т. 11, № 4. – С. 98-102. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2019-11-4-98-102>.
2. Бобкова М.Р. Иммуитет и ВИЧ-инфекция. – М.: Олимпия Пресс, 2006. - 240 с.
3. Жаворонок СВ, Москалева НВ, Тумаш ОЛ, Барышников АЮ. Перспективы килинико-лабораторного использования растворимой формы антигена CD95 // Наука и инновации. – 2014. – Т. 133, № 3. Р. 67-72.
4. Москалева Н. В., Жаворонок С. В., Тумаш О. Л. Растворимая форма Fas/Аро-1-антигена в периферической крови при ВИЧ-инфекции // Актуальные вопросы инфекционной патологии: 6-й съезд инфекционистов Республики Беларусь, Витебск, 29-30 мая 2014 г. Витебск: ВГМУ, 2014. - С. 129-130.
5. Balasubramanian A, Koziel M, Groopman JE, Ganju RK. Molecular mechanism of hepatic injury in coinfection with hepatitis C virus and HIV // Clin Infect Dis. Suppl 1– 2005. – № 41. – P. 32–S37. doi:10.1086/429493.
6. Feuth T, Van Baarle D, Hoepelman AI, et al. Activation of extrinsic apoptosis pathway in HCV monoinfected and HIV-HCV coinfecting patients, irrespective of liver disease severity // Apoptosis. – 2014. – № 19, Vol. 7. – P. 1128–1135. doi:10.1007/s10495-014-0992-1.
7. Ikomey GM, Okomo-Assoumou MC, Atashili J, et al. Plasma concentrations of soluble Fas receptors (Fas) and Fas ligands (FasL) in relation to CD4+ cell counts in HIV-1 positive and negative patients in Yaounde, Cameroon // BMC Res Notes. – 2012. – №5. – P. 322. doi: 10.1186/1756-0500-5-322.
8. Hammam O, Mahmoud O, Zahran M et al. The Role of Fas/Fas Ligand System in the Pathogenesis of Liver Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma // Hepatitis Monthly. – 2012. – № 12, Vol. 11: e6132. doi:10.5812/hepatmon.6132.
9. Holm GH, Gabuzda D. Distinct mechanisms of CD4+ and CD8+ T-cell activation and bystander apoptosis induced by human immunodeficiency virus type 1 virions // J Virol. – 2005. – № 79. – № 10. – P. 6299-6311. doi: 10.1128/JVI.79.10.6299-6311.2005.
10. Lapinski TW, Kowalczyk O, Prokopowicz D, Chyczewski L. Serum concentration of sFas and sFasL in healthy HBsAg carriers, chronic viral hepatitis B and C patients // World J Gastroenterol. – 2004. - Vol. 10, № 24. - P. 3650-3653. doi:10.3748/wjg.v10.i24.3650.
11. Laursen TL, Sandahl TD, Kazankov K, George J, Grønbaek H. Liver-related effects of chronic hepatitis C antiviral treatment // World J Gastroenterol. –2020. –Vol. 26, № 22. – P. 2931-2947. doi:10.3748/wjg.v26.i22.2931.
12. Laursen TL, Siggaard CB, Kazankov K, et al. Time-dependent improvement of liver inflammation, fibrosis and metabolic liver function after successful direct-acting antiviral therapy of chronic hepatitis C // J Viral Hepat. – 2020. – Vol. 27, № 1. – P. 28-35. doi:10.1111/jvh.13204.
13. Macias J, Japón MA, Sáez C, et al. Increased hepatocyte Fas expression and apoptosis in HIV and hepatitis C virus coinfection // J Infect Dis. – 2005. – № 192, Vol 9. – P. 1566-1576. doi: 10.1086/491736.
14. Macías J, Sánchez-Quijano A, Pineda JA et al. Minimal liver injury in chronic hepatitis C virus infection is associated with low levels of soluble TNF-alpha/Fas receptors and acquisition in childhood // Liver. – 2001. – Vol. 21, № 6. – P. 410-414. doi:10.1034/j.1600-0676.2001.210608.x
15. Marín-Serrano E, Rodríguez-Ramos C, Díaz F, Martín-Herrera L, Girón-González JA. Modulation of the anti-inflammatory interleukin 10 and of proapoptotic IL-18 in patients with chronic hepatitis C treated with interferon alpha and ribavirin // J Viral Hepat. – 2006. – Vol. 13, № 4. – P. 230-234. doi:10.1111/j.1365-2893.2005.00679.x
16. Munshi N, Balasubramanian A, Koziel M, et al. Hepatitis C and human immunodeficiency virus envelope proteins cooperatively induce hepatocytic apoptosis via an innocent bystander mechanism // J Infect Dis. – 2003. – № 188, Vol. 8. – P. 1192–1204. doi:10.1086/378643.
17. Poonia B., Pauza CD, Salvato MS. Role of the Fas/FasL pathway in HIV or SIV disease // Retrovirology. – 2009. – № 6. – P. 91. doi:10.1186/1742-4690-6-91

18. Sieg S, Smith D, Yildirim Z, Kaplan D. Fas ligand deficiency in HIV disease // Proc Natl Acad Sci USA. – 1997. – № 94, Vol. 11. – P. 5860-5865. doi: 10.1073/pnas.94.11.5860.
19. Valva P, Casciato P, Lezama C, et al. Serum apoptosis markers related to liver damage in chronic hepatitis C: sFas as a marker of advanced fibrosis in children and adults while M30 of severe steatosis only in children // PLoS One. – 2013. – Vol. 8, № 1. – e53519. doi:10.1371/journal.pone.0053519.
- 20 Westbrook RH, Dusheiko G. Natural history of hepatitis C // J Hepatol. – 2014. – № 61(1 Suppl). – P. S58-S68. doi:10.1016/j.jhep.2014.07.012.
21. Yao HP, Xia DJ, Zhang LH, Liu KZ. [Serum levels of sFas, sICAM-1, IL-18 in patients with chronic hepatitis C and their clinical significance] // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. – 2002. – Vol. 31, № 1. – P. 2-5. doi:10.3785/j.issn.1008-9292.2002.01.002.

Сведения об ответственном авторе:

Базыкина Елена Анатольевна – научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов ФБУН Хабаровский НИИ эпидемиологии и микробиологии Роспотребнадзора, e-mail: dvaids@mail.ru