

А.Г. Борисов, А.А. Савченко

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПРИ ОСТРОМ И ХРОНИЧЕСКОМ ВИРУСНОМ ГЕПАТИТЕ В

НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН (Красноярск)

Исследованы иммунологические показатели у больных острым (ОВГВ) и хроническим вирусным гепатитом В. Установлено, что по изменениям величин иммунологических показателей можно определить характер течения инфекционного процесса при хроническом вирусном гепатите В и выделить, по меньшей мере, два типа иммунного ответа. Первый тип (гиперэргический) характеризуется повышенными значениями иммунологических показателей, определяется увеличением содержания $CD3^+$ -лимфоцитов с дисрегуляцией в субпопуляционном составе Т-клеток и увеличением показателей гуморального звена иммунитета. Вторым (гипоэргический) – снижением числа Т-клеток, $CD4^+$ - и $CD8^+$ -лимфоцитов и различных типов иммуноглобулинов. При ОВГВ развитие острого инфекционного процесса сопряжено со снижением числа Т-лимфоцитов, в основном за счет популяции $CD4^+$ -лимфоцитов, увеличением концентрации иммуноглобулинов и ЦИК, что также свидетельствует о гипоэргическом типе иммунного ответа при острой вирусной инфекции.

Ключевые слова: гепатит, лимфоциты, иммуноглобулины

FEATURES OF CELLULAR AND HUMORAL IMMUNITY IN ACUTE AND CHRONIC VIRAL HEPATITIS B

A.G. Borisov, A.A. Savchenko

Research Institute of Medical Problems of the North SB RAMS, Krasnoyarsk

We investigated immunological parameters in patients with acute (AVHB) and chronic hepatitis B. It is established that changing the values of immunological parameters can determine the nature of the infection course in chronic viral hepatitis B and select at least two types of immune response. The first type (hyperergic) is characterized by high values of immunological indicators, determined by increasing the content of $CD3^+$ -lymphocytes with a dysregulation in the subpopulation of T-cells and an increase in humoral immunity. The second (hypoergic) – decrease in the number of T-cells, $CD4^+$ - and $CD8^+$ -lymphocytes, and various types of immunoglobulins. When AVHB development of acute infection is associated with a reduction in the number of T-lymphocytes, mainly due to the population of $CD4^+$ -lymphocytes, increased concentration of immunoglobulins and the CIC, which also indicates the hypoergic type of immune response in acute viral infection.

Key words: hepatitis, lymphocytes, immunoglobulins

Широкое распространение вирусных гепатитов, их преимущественно хроническое течение с исходом в цирроз печени и гепатоцеллюлярную карциному представляет собой серьезную проблему здравоохранения любой страны. Ежегодно в мире от гепатитов умирает около 2 млн. человек [1, 5, 14].

Несмотря на значительный прогресс в изучении этиологии и патогенеза хронических вирусных заболеваний печени, многие вопросы, касающиеся механизмов развития патологического процесса и его прогрессирования, остаются открытыми. Рассматривая процесс цитолиза гепатоцитов как основной составляющей патогенеза гепатитов не вызывает сомнения, что хронические вирусные поражения печени являются иммуноопосредованным состоянием, зависящим от репликативной активности вируса и реакций иммунной системы на этот вирус [4, 6, 11, 12]. Тип этого взаимодействия определяется свойствами микро- и макроорганизма, генетически детерминированными и модифицированными под влиянием различных факторов внешней среды (степень антигенной чужеродности вируса, его репликативная активность и цитотоксическое действие и др.), а также условиями, при которых это взаимодействие происходит (путь за-

ражения, доза вируса, подавление или активация иммунокомпетентных клеток и др.). При этом, иммунная система может являться как защитой, так и повреждающим фактором гепатоцитов [7, 9].

Многочисленные морфологические и иммуногистохимические исследования показали наличие в портальных и перипортальных фокальных очагах некроза большое количество НК-клеток, макрофагов, цитотоксических лимфоцитов, что свидетельствует об аутоагрессии [7, 13]. Это также подтверждается тем, что при вирусных гепатитах происходит сенсбилизация Т-лимфоцитов к различным белковым субстанциям гепатоцитов, угнетение супрессорной активности Т-лимфоцитов, сопровождающееся активацией цитотоксических клеток и прогрессированию цитолитических процессов в печени с инициацией аутоиммунных реакций.

Существенное место в патогенезе гепатитов принадлежит циркулирующим иммунным комплексом (ЦИК). Патогенное действие ЦИК связано с их способностью активировать систему комплемента, кининовую систему, факторы свертывания крови и другие противовоспалительные элементы, что усугубляет развитие воспалительной реакции в зоне локализации вирусных антигенов или ас-

социированных с вирусными белками гепатоцитов. Благодаря наличию на клетках гепатоцитов рецепторов к FC-фрагменту иммуноглобулинов, ЦИК фиксируются на гепатоцитах, эндотелии сосудов, усугубляя как воспалительный процесс в печени, так и внепеченочные поражения (артриты, васкулиты и др.). Повышение содержания ЦИК у больных гепатитами отмечает целый ряд исследователей [1, 8, 15]. Высокий уровень ЦИК у больных с хроническими заболеваниями печени вирусной этиологии обусловлен не только активацией иммунного ответа на вирусные антигены, но и снижением механизма их элиминации. Последнее связано с ослаблением функции клеток моноцитарно-макрофагальной системы – клеток, элиминирующих иммунные комплексы [3]. Для больных гепатитами вирусной этиологии также характерно повышение всех классов иммуноглобулинов. Выявлена корреляция между уровнем иммуноглобулина А и тяжестью процесса.

В связи с этим, целью исследования явилось сравнительное изучение особенностей иммунологических показателей при остром и хроническом вирусном гепатите В.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 77 больных острым вирусным гепатитом В (ОВГВ) и 89 больных с хронически вирусным гепатитом В (ХВГВ). Диагноз ОВГВ и ХВГВ устанавливался при помощи стандартных клинико-биохимических методов и верифицировался обнаружением с помощью иммуноферментных методов специфических маркеров – НВsAg, НВеAg, специфических иммуноглобулинов G и M к НВсAg, общих антител к НВеAg и вирусной ДНК. Из обследования исключались лица, инфицированные другими вирусами гепатитов и вирусом иммунодефицита человека. В качестве контроля обследовано 215 здоровых людей.

При обследовании пациентов до лечения и в процессе наблюдения проводилась клиническая оценка состояния иммунной системы, выявлялись проявления дисфункции печени, проведены лабораторные исследования.

Выделение общей фракции лимфоцитов осуществляли по общепринятому методу в градиенте плотности фикола-верографина с последующей очисткой от прилипающих клеток. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов крови оценивали с помощью метода непрямой иммунофлуоресценции с использованием моноклональных антител CD3, CD4, CD8, CD19. Для дополнительной характеристики Т-клеточного звена иммунной системы вычисляли иммунорегуляторный ($CD4^+/CD8^+$) и индекс относительного содержания В- и Т-лимфоцитов (лейкоциты/ $CD19^+$ и лейкоциты/ $CD3^+$). Концентрацию иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови определяли методом иммунодиффузии по Манчини [10]. Состояние гуморального иммунитета дополнительно характеризовали уровнем относительного синтеза IgA ($IgA/CD19^+$), IgM ($IgM/CD19^+$) и IgG ($IgG/CD19^+$)

[2]. Содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови изучали методом селективной преципитации в полиэтиленгликоле.

Все исследования выполнены с информированного согласия испытуемых и в соответствии с этическими нормами Хельсинской Декларации (2001).

Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (C_{25} и C_{75}). Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Статистический анализ осуществляли в пакете прикладных программ Statistica 7.0 (StatSoft Inc., 2004).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ иммунологических данных у больных ОВГВ и ХВГВ показал значительное разнообразие данных. Так уже в общем анализе крови у 22 больных ОВГВ (28,6 %) и у 18 (20,2 %) больных ХВГВ выявлен лейкоцитоз. Но в то же время у 14 больных ОВГВ (18,2 %) и у 21 больных ХВГВ (23,6 %) нами определено снижение числа лейкоцитов. Т.е. практически у половины больных ОВГВ и ХВГВ определяется изменения общего числа лейкоцитов.

Аналогичные изменения определяются и при определении абсолютного числа лимфоцитов. Лимфоцитоз выявлен в 16,9 % случаях при ОВГВ и в 24,7 % при ХВГВ. Статистически чаще определяется лимфопения при ОВГВ (40,3 %), при ХВГВ лимфопения выявлена реже (20,2 %) ($p < 0,01$). Большое количества больных с лимфопенией дает и достоверное снижение числа лимфоцитов у больных ОВГВ по сравнению с контрольной группой и группой пациентов с ХГВ (табл. 1). По-видимому, именно с наличием острого инфекционного процесса при ОВГВ и можно объяснить развитие лимфопении. Т.е. развитие острого инфекционного процесса вызванного вирусом гепатита В связано с неадекватной реакцией иммунитета, а именно со снижением пролиферации основных клеток иммунной системы – лимфоцитов.

Помимо снижения общего числа лимфоцитов при ОВГВ определяется снижение числа Т-лимфоцитов и увеличение В-лимфоцитов. Снижение уровня общих Т-лимфоцитов развивается на фоне понижения количества $CD4^+$ -лимфоцитов, но при увеличении относительного числа $CD8^+$ -лимфоцитов, что отражает основной патогенетический процесс развития вирусной инфекции – клеточный ответ и формирование пула цитотоксических Т-лимфоцитов ($CD8^+$ -клеток).

При сравнении иммунологических показателей больных ХВГВ с показателями больных ОВГВ и с контрольными параметрами не выявлено снижение числа $CD3^+$ -лимфоцитов. Однако статистически достоверно уменьшается число В-лимфоцитов. При ХВГВ необходимо отметить значительные изменения в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов: снижение относительного и абсолютного содержания $CD8^+$ -лимфоцитов. За счет количественного перераспределения субпопу-

Таблица 1

Состояние популяционного и субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных ОВГВ и ХВГВ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль n = 215		ОВГВ n = 77		ХВГВ n = 89	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	5,70	4,80-7,25	6,40	5,20-7,40	5,95	4,90-7,10
Лимфоциты, %	36,0	29,0-42,0	28,0	23,0-35,0	37,0	29,0-45,0
			$p_1 < 0,001$		$p_2 < 0,001$	
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	2,05	1,55-2,63	1,70	1,26-2,27	2,15	1,63-2,65
			$p_1 < 0,01$		$p_2 < 0,01$	
CD3 ⁺ , %	64,0	57,0-70,0	60,0	56,0-70,0	60,0	54,0-68,5
CD3 ⁺ , 10 ⁹ /л	1,27	0,96-1,74	1,03	0,82-1,47	1,29	0,97-1,59
			$p_1 < 0,01$		$p_2 < 0,02$	
CD4 ⁺ , %	37,0	30,0-45,0	34,0	26,0-40,0	35,0	27,0-42,0
			$p_1 < 0,01$			
CD4 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,72	0,50-1,05	0,52	0,37-0,77	0,68	0,49-0,99
			$p_1 < 0,001$		$p_2 < 0,01$	
CD8 ⁺ , %	25,0	19,0-32,0	28,0	24,0-34,0	19,0	15,0-28,0
			$p_1 < 0,01$		$p_1 < 0,001$	
CD8 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,50	0,34-0,75	0,49	0,35-0,70	0,43	0,32-0,59
					$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1,47	1,08-1,88	1,15	0,86-1,50	1,81	1,11-2,63
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	
Лейкоциты/CD3 ⁺	4,52	3,55-5,77	5,38	4,46-6,94	4,48	3,76-5,74
			$p_1 < 0,001$		$p_2 < 0,001$	
CD19 ⁺ , %	11,0	7,0-14,0	19,0	14,0-23,0	8,0	4,0-10,0
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	
CD19 ⁺ , 10 ⁹ /л	0,21	0,14-0,33	0,27	0,22-0,45	0,13	0,07-0,26
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	
Лейкоциты/CD19 ⁺	17,0	14,0-21,0	19,84	14,62-27,78	40,56	25,29-64,58
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	

Примечание: p_1 – статистически достоверные различия с контрольными величинами; p_2 – статистически достоверные различия между показателями больных ОВГВ и ХВГВ.

ляций Т-лимфоцитов при ОВГВ и ХВГВ происходит разнонаправленное изменение величины соотношения CD4⁺/CD8⁺: при ОВГВ – снижение, при ХВГВ – увеличение. Также необходимо отметить, что наиболее наглядно количественные изменения Т- и В-лимфоцитов определяются при определении индексов их относительного содержания. Соответственно при ОВГВ они составили 5,83 и 19,84, при ХВГВ – 4,48 и 40,56. Эти показатели более наглядно свидетельствуют о том, что при ОВГВ происходит снижение числа Т-лимфоцитов с увеличением В-лимфоцитов, а при ХВГВ наоборот происходит снижение В-лимфоцитов, что отражает особенности развития острой и хронической инфекции.

Учитывая полученные результаты, значительный интерес представляет индивидуальное рассмо-

трение показателей клеточного звена иммунной системы. Так, при ОВГВ в 41,6 % случаях выявлено снижение количества CD3⁺-лимфоцитов, в 45,5 % понижение содержания CD4⁺-лимфоцитов и, соответственно, у 45,5 % больных индекс CD4⁺/CD8⁺ был ниже 1,08. При этом у 48,1 % больных установлено увеличение числа В-лимфоцитов. Т.е. практически у половины больных ОВГВ индивидуально выявляются признаки нарушения пролиферации Т-клеток за счет количества CD4⁺-лимфоцитов.

При ХВГВ изменения не такие однонаправленные. Увеличение содержания CD3⁺-лимфоцитов определено у 16,9 % больных, уменьшение – у 22,5 %. Увеличение количества CD4⁺-лимфоцитов установлено у 21,4 % больных ХВГВ, снижение – у 24,7 %. За счет различного распределения больных

Состояние гуморального иммунитета у больных ОВГВ и ХВГВ (Me, C₂₅-C₇₅)

Показатели	Контроль n = 215		ОВГВ n = 77		ХВГВ n = 89	
	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅	Me	C ₂₅ -C ₇₅
Ig A, г/л	1,80	1,31–2,70	3,30	2,70–4,20	2,10	1,42–3,17
			$p_1 < 0,001$		$p_2 < 0,001$	
Ig M, г/л	1,25	0,77–1,83	2,00	1,50–2,40	1,78	1,14–2,31
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	
Ig G, г/л	11,85	8,80–15,43	16,00	12,80–18,10	13,50	9,76–17,44
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,05$	
Ig A/CD19 ⁺ , нг/клетку	9,71	5,24–20,72	11,03	8,38–17,61	18,54	9,15–33,05
			$p_1 < 0,001$		$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	
Ig M/CD19 ⁺ , нг/клетку	7,49	3,37–18,01	6,67	4,34–9,92	13,15	7,66–25,77
					$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	
Ig G/CD19 ⁺ , нг/клетку	63,52	36,31–126,76	53,16	37,04–75,15	120,43	55,98–207,66
			$p_1 < 0,05$		$p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	
ЦИК, о.е.	28,0	15,0–42,0	34,0	20,0–110,0	49,0	28,0–94,0
			$p_1 < 0,01$		$p_1 < 0,001$	

Примечание: то же, что и для табл. 1.

ХВГВ с содержанием CD8⁺-клеток (увеличение содержания у 14,6 % и снижение – у 30,3 %) чаще регистрируются больные с повышением величины соотношения CD4⁺/CD8⁺ (44,9 %), тогда как понижение величины обнаружено у 22,5 % пациентов. Несмотря на то, что у больных ХВГВ выявлено статистически достоверное снижение количества CD19⁺-лимфоцитов, индивидуальное понижение обнаружено только у 18 больных (20,2 %). Полученные результаты подтверждают концепцию о различных механизмах формирования ХВГВ. При индивидуальном анализе иммунограмм возможно выделить группу больных ХВГВ с гиперэргической (увеличение числа Т-клеток, CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитов) и гипозэргической (снижение вышеуказанных параметров) реакцией, что предполагает различные подходы к лечению ХВГВ.

Изменения при ОВГВ и ХВГВ выявляются и в гуморальном звене иммунной системы (табл. 2). При ОВГВ и ХВГВ установлено увеличение концентрации IgA, IgM, IgG и ЦИК. Кроме того, у больных ОВГВ обнаружено повышение уровней синтеза IgA и IgG относительно контрольных значений, в то время как при ХВГВ статистически достоверно повышаются уровни относительного синтеза всех исследуемых классов иммуноглобулинов как относительно контрольных диапазонов, так и значений, выявленных у больных ОВГВ. Такое увеличение иммуноглобулинов при ХВГВ характерно для сформировавшегося хронического процесса.

Однако, рассматривая показатели гуморального иммунитета индивидуально, как и при исследовании клеточного звена иммунитета обнаружены некоторые различия с выборочными параметрами. Так при ОВГВ у 72,7 % больных установлено повы-

шение концентрации IgA, у 57,1 % пациентов – повышение уровня IgM и у 52,0 % – повышение содержания IgG. Снижение данных показателей встречается значительно реже: у 1,3 %, 1,3 % и 7,8 % больных соответственно. Такое увеличение концентрации иммуноглобулинов соответствует гуморальному иммунному ответу, который формируется при острой вирусной инфекции.

В группе больных с ХВГВ распределение в показателях гуморального иммунитета не соответствует изменениям у больных с ОВГВ. В 36,0 % определяется повышение количества IgA, в 22,5 % – снижение. Повышение концентрации IgM выявляется при ХВГВ в 48,3 % случаев, снижение – в 9,0 %. Повышение содержания IgG установлено у 38,2 % пациентов с ХВГВ, снижение – у 21,3 % больных. Т.е. как и при анализе клеточного звена иммунитета можно выделить две группы: группу с гиперэргическими реакциями и группу с гипозэргическими реакциями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по изменениям величин иммунологических показателей можно характеризовать характер течения инфекционного процесса при хроническом вирусном гепатите В и выделить по данным иммунограммы по меньшей мере два типа иммунного ответа. Первый тип – гиперэргический – характеризуется повышенными значениями иммунологических показателей (увеличение содержания CD3⁺-клеток с дизрегуляцией в субпопуляционном составе Т-лимфоцитов и повышением показателей гуморального звена иммунитета). Второй – гипозэргический характеризуется снижением числа Т-клеток, CD4⁺ и CD8⁺-лимфоцитов и различных ти-

пов иммуноглобулинов. При ОВГВ развитие острого инфекционного процесса сопряжено со снижением числа Т-лимфоцитов, в основном за счет популяции CD4⁺-лимфоцитов, увеличением концентрации иммуноглобулинов и ЦИК, что так же свидетельствует о гипоэргическом типе иммунного ответа при острой вирусной инфекции. Полученные данные позволяют рекомендовать широкое применение исследования иммунной системы при вирусных гепатитах с целью характеристики развития патологического процесса, более точного определения лиц с различными типами реакции особенно при ХВГВ, что должно послужить основанием для дифференциального подхода к лечению данных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни печени и желчевыводящих путей: руководство для врачей / под ред. В.Т. Ивашкина. — М.: ООО Издат. дом М-Вести, 2002. — 416 с.
2. Земсков А.М., Земсков В.М. Дополнительные методы оценки иммунного статуса // Клиническая диагностика. — 1994. — № 3. — С. 34–35.
3. Практические аспекты диагностики и лечения иммунных нарушений: рук. для врачей / под ред. В.А. Козлова. — Новосибирск: Наука, 2009. — 274 с.
4. Araujo N.M., Vianna C.O., Moraes M.T., Gomes S.A. Expression of Hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) from genotypes A, D and F and influence of amino acid variations related or not to genotypes on HBsAg detection // Braz. J. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 13, N 4. — P. 266–271.
5. Chen C.J., Yang H.I., Su J. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level // JAMA. — 2006. — Vol. 295, N 1. — P. 65–73.
6. Pooje U.H., Yangm J., Su J. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load // Gastroenterology. — 2006. — Vol. 130, N 3. — P. 678–686.
7. Kallenberg C.G., Tadema H. Vasculitis and infections: contribution to the issue of autoimmunity reviews devoted to «autoimmunity and infection» // Autoimmun. Rev. — 2008. — Vol. 8, N 1. — P. 29–32.
8. Liu H., Shi W., Luan F. Hepatitis B virus X protein upregulates transcriptional activation of human telomerase reverse transcriptase // Virus Genes. — 2010. — Vol. 40, N 2. — P. 174–182.
9. Longhi M.S., Ma Y., Mieli-Vergani G., Vergani D. Aetiopathogenesis of autoimmune hepatitis // J. Autoimmun. — 2010. — Vol. 34, N 1. — P. 7–14.
10. Mancini G., Carbonaro A.O., Haremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial diffusion // Immunochemistry. — 1965. — Vol. 2, N 3. — P. 235–255.
11. Nan X.P., Zhang Y., Yu H.T. Circulating CD4⁺ CD25^{high} regulatory T-cells and expression of PD-1 and BTLA on CD4⁺ T cells in patients with chronic hepatitis B virus infection // Viral Immunol. — 2010. — Vol. 23, N 1. — P. 63–70.
12. Qu Z., Liang X., Liu Y. Hepatitis B virus sensitizes hepatocytes to complement-dependent cytotoxicity through downregulating CD59 // Mol. Immunol. — 2009. — Vol. 47, N 2–3. — P. 283–289.
13. Sir D., Tian Y., Chen W.L. The early autophagic pathway is activated by hepatitis B virus and required for viral DNA replication // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2010. — Vol. 107, N 9. — P. 4383–4388.
14. Te H.S., Jensen D.M. Epidemiology of hepatitis B and C viruses: a global overview // Clin. Liver Dis. — 2010. — Vol. 14, N 1. — P. 1–21.
15. Watts N.R., Cardone G., Vethanayagam J.G. Non-canonical binding of an antibody resembling a naïve B cell receptor immunoglobulin to hepatitis B virus capsids // J. Mol. Biol. — 2008. — Vol. 379, N 5. — P. 1119–1129.

Сведения об авторах

Борисов Александр Геннадьевич – ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, кандидат медицинских наук (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г; тел.: (391) 2125263; e-mail:)

Савченко Андрей Анатольевич – руководитель лаборатории молекулярно-клеточной физиологии и патологии НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиологии им. проф. А.Т. Пшоники ГОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» (660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г; тел.: (391) 2125263; e-mail:)